

Además del test de captación de fibrinógeno marcado, a todos los pacientes se les sometió a seguimiento ultrasónico, explorando las venas femorales comunes y poplíteas. Para ello hemos utilizado un modelo de bolsillo (*Ultrasound Stethoscope*®, modelo BF4A de la casa MedaSonics), con un transductor que emite a 5,3 MHz de frecuencia. Dadas las características del modelo utilizado, la exploración se llevó a cabo en la habitación de cada enfermo. Esto se hizo a días alternos, comenzando desde el primer día del postoperatorio y durante al menos, 7 días. Para ello, el paciente permanecía en decúbito supino, con los miembros inferiores descubiertos en su totalidad, con una ligera rotación externa de la cadera y leve flexión de la rodilla. Se retiraba cualquier ropa interior que pudiese comprimir los troncos venosos.

El transductor se aplicaba sobre la piel de la zona a explorar, que previamente era cubierta de una fina capa de gel transmisor (*Sonobel*®). En todos los casos se exploró la vena femoral común, a nivel del borde inferior del ligamento inguinal, y la vena poplíteica, a nivel del tercio proximal del hueco poplíteo (FIGURA 2).

En cada punto explorado se valoró la presencia de flujo espontáneo y provocado por maniobras de compresión distal y proximal.

Los casos que resultaron sospechosos de sufrir TVP proximal -de acuerdo a los hallazgos de esta técnica diagnóstica o del test de captación de fibrinógeno marcado-, fueron sometidos a flebografía con contraste iodado o isotópica (con macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc). La realización e interpretación de estas pruebas se llevó a cabo en los Servicios de Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear, respectivamente.

En los casos en los que se consideró -de acuerdo con los criterios antes expuestos- que había una trombosis distal detectada isotópicamente, se instauró tratamiento con heparina cálcica subcutánea, a dosis de 7.500 UI cada 8 horas y se vigiló la progresión del trombo. Si desaparecía la actividad isotópica sugerente de la existencia del trombo se suspendía esta heparinización a dosis moderadas a los 7 días de su instauración.

Los casos detectados isotópicamente que se iniciaban a nivel de la rodilla o proximalmente, o que se extendían a dicho nivel, eran sometidos a heparinización por vía intravenosa a dosis terapéuticas, así como los casos de trombosis proximales sospechados por los ultrasonidos o por el test de captación de fibrinógeno marcado, confirmados por flebografía convencional o isotópica. Para esta heparinización se recurrió a administrar heparina sódica al 5% de la casa Leo, por vía intravenosa intermitente, cada 4 horas o utilizando un perfusor continuo. Las dosis iniciales fueron de 30.000 UI cada

24 horas, ajustando luego éstas según los valores del TPT o del tiempo de trombina. En general, se mantuvo este tratamiento durante 7-10 días -dependiendo de la evolución del paciente- para pasar luego a heparinización subcutánea como la descrita en el grupo de las trombosis distales, pero durante 6 semanas. En los casos en los que hubo una trombosis proximal con gran componente obstructivo apreciable en la flebografía y con edema importante, es decir, en los que el tamaño del trombo hiciese temer la aparición de una embolia pulmonar masiva, se procedió a un tratamiento a base de anticoagulantes orales (acenocumarol, *Sintrom*[®]), iniciando su administración 3 días antes de suspender la heparina intravenosa. Las dosis de los anticoagulantes orales fueron controladas por el Servicio de Hematología, y las revisiones periódicas llevadas a cabo por el Servicio de Angiología y Cirugía Vasculat.

Diagnóstico del embolismo pulmonar

Cuando en algún paciente se apreció la existencia de síntomas o signos que hicieran pensar en la aparición de un embolismo pulmonar, se realizaron un electrocardiograma, una radiografía simple de tórax posteroanterior y lateral, una gasometría arterial respirando aire ambiente, y una gammagrafía pulmonar en varias proyecciones, tras la inyección intravenosa de macroagregados de albúmina marcados con ^{99m}Tc. En algunas ocasiones se

realizó simultáneamente la flebografía isotópica y la gammagrafía de perfusión. La realización e interpretación de esta prueba fué también llevada a cabo por el Servicio de Medicina Nuclear.

2.4.- SEGUIMIENTO TROMBOELASTOGRAFICO

A 102 pacientes repartidos entre todos los grupos de este estudio se les sometió a seguimiento tromboelastográfico (TEG), utilizando para ello un tromboelastógrafo de la casa Hellige, que permite la realización simultánea de ésta prueba en tres muestras de sangre o plasma (FIGURA 18). Dicho aparato está ubicado en el laboratorio de Cirugía Experimental de nuestra Cátedra.

La técnica empleada ha sido la de Audier modificada en sangre total. Para la extracción de ésta se recurrió a una punción venosa -habitualmente en una vena superficial del antebrazo, previa aplicación de un torniquete de goma- llevada a cabo con la mayor suavidad posible. Una vez penetrada la vena se extrajeron con lentitud 2-3 ml de sangre que fueron rechazados por ser esta muestra rica en tromboplastina tisular liberada durante la penetración de la pared venosa. Acto seguido, y tras liberar el torniquete, se conectó a la aguja la segunda jeringa y se obtuvo otra muestra de 2 ml. Esta fué introducida inmediatamente en un tubo de polipropileno que contenía 0,5 ml de citrato sódico al 3,8%. Se aseguró la mezcla de la sangre y el anticoagulante

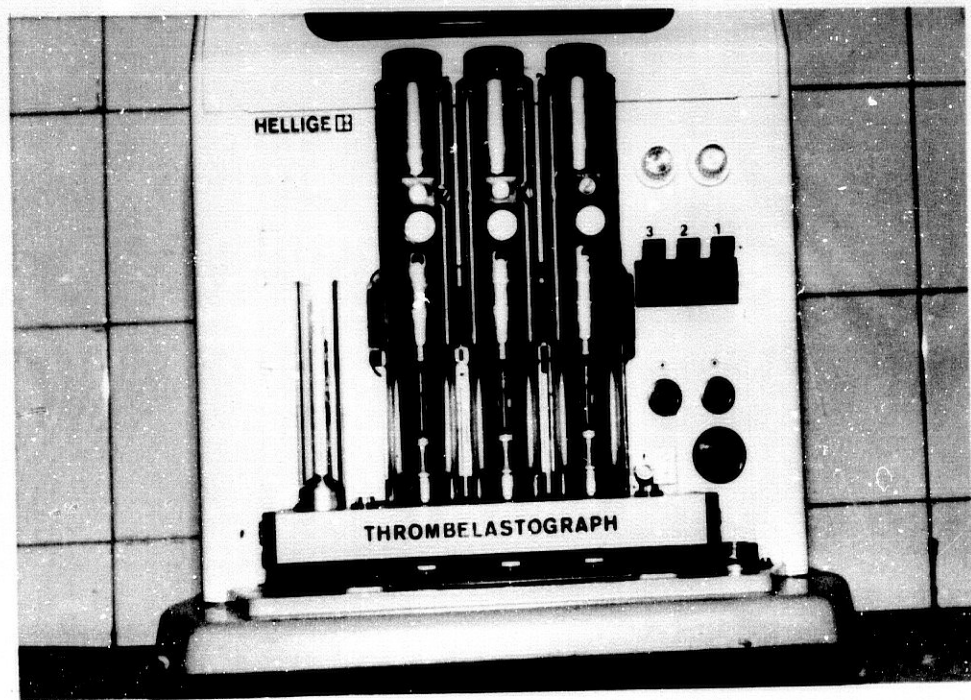
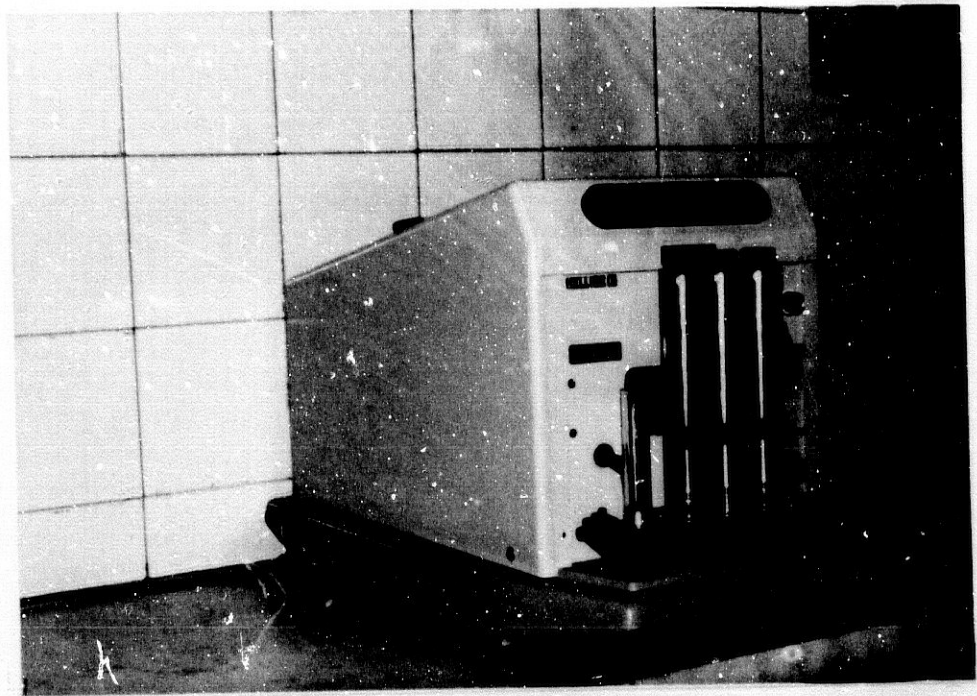


FIGURA 18: Modelo de tromboelastógrafo utilizado en este trabajo. Se pueden apreciar los cilindros, así como las cubetas con sus pistones correspondientes y el termómetro - del termostato.

merced a 4-5 movimientos lentos y regulares del tubo de ensayo, que fué tapado con una lámina de papel de parafina en su extremo abierto.

Cuando el tromboelastógrafo hubo alcanzado su temperatura óptima de funcionamiento -habitualmente a los 15 minutos de su conexión-, y siempre antes de que pasaran 30 minutos desde la extracción de la sangre, se introdujeron 0,25 ml de la sangre -no coagulada por el citrato- en la cubeta de acero correspondiente (FIGURA 19), utilizando para ello una pipeta siliconada, calibrada en décimas de ml. Inmediatamente después se añadieron a la cubeta 0,1 ml de cloruro cálcico al 1,29%. Descendiendo 5 veces el pistón dentro de la cubeta con la muestra a investigar se mezcló su contenido. Tras dejar sumergido el pistón en la cubeta, se conectó el motor del quimógrafo y se liberó el alambre de torsión de su seguro, comprobándose que aparecía en la escala graduada situada en el frontal del aparato, y en su sitio correspondiente, la señal luminosa indicadora de la cubeta que se iba a estudiar (FIGURA 20). Para evitar el contacto de la muestra con el aire ambiente y su posible evaporación parcial, se añadieron 2 gotas de aceite de parafina que formaban una fina película sobrenadante.

Transcurridos aproximadamente 90 minutos desde que se inició el registro tromboelastográfico, se desconectó el quimógrafo y se extrajo el tambor metálico que con-

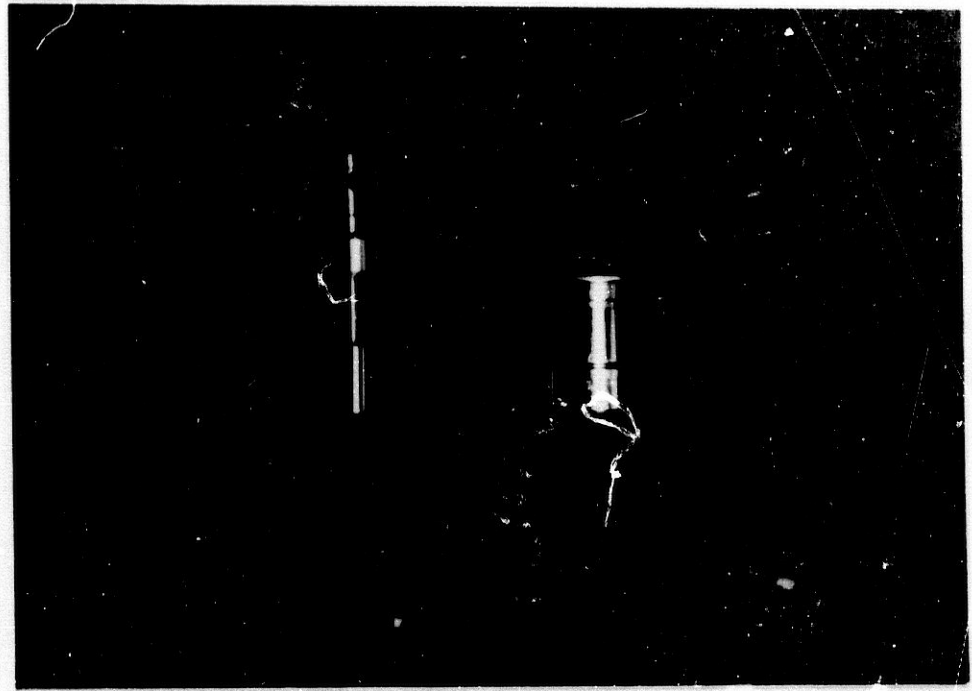


FIGURA 19: Detalle de la cubeta y pistón utilizados para obtener los trazados tromboelastográficos.

FIGURA 20: Detalle de la escala graduada, situada en el frontal del tromboelastógrafo, que permite seguir la evolución del registro de cada uno de los tres canales disponibles.

tiene el papel fotográfico correspondiente a la prueba realizada. En cámara oscura se reveló dicho papel, utilizando para ello los reactivos -revelador y fijador- habitualmente empleados en el Servicio de Radiodiagnóstico. Una vez revelado el registro del TEG, se esperó a su secado y se hicieron las medidas oportunas, con una regla milimetrada, con objeto de determinar las constantes tromboelastográficas "r", "k", y "am", así como el índice "IPT". Los resultados fueron apuntados en el protocolo correspondiente de cada enfermo.

A los 102 pacientes sometidos a seguimiento mediante esta técnica se les realizó un tromboelastograma preoperatorio, antes de recibir cualquier tipo de profilaxis medicamentosa. Habitualmente éste se llevó a cabo el día anterior a la intervención quirúrgica.

Durante el periodo postoperatorio se hicieron otras dos extracciones a cada enfermo en los días que se detallan a continuación, según el grupo a que perteneciera:

Grupo control

El tromboelastograma se realizó en los días 30 y 70 del postoperatorio.

Grupo heparina

Se repitió el TEG los días 30 y 70 del postopera-

torio, extrayéndose las muestras de sangre a las dos horas de inyectada la dosis de 5.000 UI de heparina subcutánea de la mañana.

Grupo dextrano

En estos pacientes se realizó el TEG en todos los casos en el día 3º del postoperatorio, y en el 5º, en los casos que recibieron el dextrano ese día. La extracción de la muestra se hizo al terminar la administración de los 500 ml de dextrano 70, para la que se requirió un tiempo de infusión entre 4 y 6 horas.

Grupo heparina-dihidroergotamina

Al igual que en el grupo heparinizado, a estos pacientes se les extrajo la sangre en los días 3º y 5º del postoperatorio, pasadas 2 horas de la inyección subcutánea las 5.000 UI de heparina y 0,5 mg de dihidroergotamina (*Heparin-dihydetgot*[®]).

2.5.- METODOS ESTADISTICOS

EL estudio estadístico de los datos resultantes de este trabajo ha sido supervisado por el Departamento de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, y ha consistido en:

- Cálculo de los parámetros poblacionales media (\bar{x}), varianza (s^2) y desviación standard (s) para las variables de tipo cuantitativo continuo, como son la edad, duración de la intervención, cuantía de los drena-

jes y los valores de las distintas constantes tromboelastográficas y sus índices correspondientes.

- Aplicación del test de homogeneidad de un conjunto de varias muestras cualitativas, para ello se recurrió al test de la Chi-cuadrado (χ^2), con tablas $r \times s$, o bien 2×2 , según cada caso. En aquellos casos, que dado su tamaño muestral no eran susceptibles de su aplicación, se procedió a realizar el test de FISHER para la comparación de dos proporciones. Se recurrió a este test para estudiar la frecuencia de aparición de TVP y de complicaciones hemorrágicas.

- Aplicación del test de STUDENT para la comparación de dos medias de variables normales apareadas, llevado a cabo para comparar la modificación de las constantes tromboelastográficas -entre sus valores pre y postoperatorios- para cada grupo de pacientes.

- Aplicación del test de análisis de la varianza para muestras de variables normales independientes (ANOVA 1), que permitió comparar -entre los distintos grupos- los valores medios de los índices tromboelastográficos obtenidos, tanto preoperatorios -con objeto de determinar la homogeneidad de los índices en los distintos grupos-, como postoperatorios, una vez confirmada ésta.

Para los referidos tests, las diferencias se

anotaron como significativas si $p < 0,05$ y, como muy significativas, si $p < 0,01$.

RESULTADOS

RESULTADOS

1.- INCIDENCIA DE TVP Y EMBOLISMO PULMONAR POSTOPERATORIOS

Mediante el test de captación de fibrinógeno marcado (TCF) se han detectado 87 casos de TVP, repartidos entre los distintos grupos, según fuesen distales o proximales, como se detalla en la TABLA 20. Consideramos interesante consignar los resultados que hemos obtenido con este test -a efectos comparativos con los registrados en otras publicaciones- ya que en numerosas investigaciones solo se ha utilizado este procedimiento exploratorio.

No obstante -teniendo en cuenta las limitaciones del mismo- nosotros hemos utilizado también complementariamente los ultrasonidos, y en su caso la flebografía (isotópica o convencional)- con objeto de detectar también las TVP proximales, que pueden escaparse a las exploraciones realizadas exclusivamente con TCF. En efecto, añadiendo al estudio isotópico la exploración ultrasónica, se han encontrado una serie de enfermos sospechosos de presentar TVP proximales, algunas de ellas por encima del tercio medio del muslo, lo que hacía prácticamente imposible su diagnóstico mediante el test del fibrinógeno. Se sospecharon un total de 32 TVP proximales -detectadas con los ultrasonidos-, siendo

	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Nº PACIENTES:	115	101	97	93
TOTAL TROMBOSIS:	37 (32,1)	17 (16,8)	22 (22,6)	11 (11,8)
PROXIMALES	9 (7,8)	4 (3,96)	3 (3,1)	2 (2,15)
DISTALES	28 (24,3)	13 (12,8)	19 (19,6)	9 (9,6)

TABLA 20: Número (N) y porcentaje (%) del total de TVP detectadas en cada grupo mediante el test de captación de fibrinógeno marcado y según fuesen las trombosis proximales o distales.

	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
NUMERO TOTAL TVP	38 (33)	19 (18,8)	26 (26,8)	12 (12,9)
PROXIMALES	10 (8,7)	6 (5,94)	7 (7,21)	3 (3,2)
DISTALES	28 (24,3)	13 (12,8)	19 (19,6)	9 (9,6)
UNILATERALES	26 (68,4)	16 (84,2)	21 (80,7)	9 (75)
BILATERALES	12 (31,6)	3 (15,8)	5 (19,3)	3 (25)

TABLA 21: Número (N) y porcentaje (%) del total de TVP detectadas mediante el test de captación de fibrinógeno marcado (complementado con ultrasonidos y flebografía) y según fuesen los trombos proximales o distales. Hemos consignado también la proporción relativa de trombosis uni o bilaterales.

confirmadas flebográficamente 23 (71,2% de las sospechadas). Así, a los casos con trombosis proximales detectados mediante test de captación de fibrinógeno (TCF) se les añadieron los que hubieran tenido un TCF normal pero que fueron detectados por ultrasonidos y confirmados flebográficamente, resultando 26 casos, en vez de los 18 diagnosticados solamente mediante TCF. De ésta forma, el porcentaje global de TVP proximales -sumando las registradas en cada grupo- aumentó de 4,4% (TCF aislado) a 6,4% (TCF, ultrasonidos y flebografía).

En la TABLA 21 exponemos los nuevos valores obtenidos teniendo en cuenta la totalidad de los procedimientos exploratorios utilizados en nuestro estudio, ya que se han detectado 8 casos más de TVP proximales, que los expuestos en la TABLA 20. Hemos consignado también la proporción relativa de las trombosis uni y bilaterales.

Así pues, la incidencia global de presentación de trombosis venosas profundas en nuestro estudio -detectadas por el test de captación de fibrinógeno marcado y ultrasonidos con confirmación flebográfica -, ha sido de 95 pacientes afectados, entre los 406 estudiados, lo que representa un 23,4%. Por grupos, los resultados aparecen detallados en la TABLA 22, en la que se puede apreciar que la mayor incidencia corresponde al grupo control (33%), seguida de los grupos dextrano (26,8%), heparina (18,8%) y heparina-dihidroergotamina (12,9%).

GRUPOS:	Número (%)			
	I	II	III	IV
	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
TROMBOSIS	38 (33)	19 (18,8)	26 (26,8)	12 (12,9)
NO TROMBOSIS	77 (67)	82 (81,2)	71 (73,2)	81 (87,1)
TOTAL:	115 (100)	101 (100)	97 (100)	93 (100)

COMPARACION ENTRE DISTINTOS GRUPOS:

- Grupos I-II-III-IV : $\chi^2 = 13,45$ ($p < 0,01$) **
- Grupos II-III-IV: $\chi^2 = 6,03$ ($p < 0,2$) N.S.
- Grupos I-II: $\chi^2 = 4,89$ ($p < 0,05$) *
- Grupos I-III: $\chi^2 = 0,69$ ($p > 0,2$) N.S.
- Grupos I-IV: $\chi^2 = 10,31$ ($p < 0,01$) **

N.S.: Diferencias no significativas
 * Diferencias significativas
 ** Diferencias muy significativas

TABLA 22: Incidencia de presentación de TVP en los distintos grupos de este estudio, así como resultados de las comparaciones llevadas a cabo entre ellos mediante el test de la chi-cuadrado.

Comparando la incidencia entre los cuatro grupos, mediante el test de la chi-cuadrado, se aprecia que hay diferencias muy significativas ($p < 0,01$). Dado que el referido test aplicado de esta forma no suministra información acerca de qué grupos son los que plantean dichas diferencias, hemos recurrido al análisis comparativo entre los grupos con resultados más similares, es decir, los sometidos a profilaxis medicamentosa. Esto nos ha permitido comprobar que no hay diferencias significativas en la incidencia de TVP entre ellos ($p < 0,2$). Así pues, las diferencias antes apuntadas se han de presentar entre alguno de los grupos que recibieron profilaxis medicamentosa, y el grupo control.

Haciendo el análisis comparativo en tablas 2x2 y calculando la chi-cuadrado experimental corregida, resulta que no hay diferencias significativas entre el grupo dextrano y el control ($p > 0,2$), mientras que éstas son significativas entre heparina y control ($p < 0,05$), y muy significativas entre HDE y control ($p < 0,01$, casi llegando al nivel para $p < 0,001$).

Los resultados expuestos de esta forma hacen referencia a las trombosis venosas tanto distales como proximales, y detectadas mediante test de fibrinógeno marcado y ultrasonidos.

Analizamos ahora por separado los resultados según se trate de TVP proximales o distales. En la TABLA 21 ,

se detalla la incidencia de TVP situadas a nivel de la rodilla o más proximales, respecto del total de pacientes de cada grupo. El análisis mediante el test de la chi-cuadrado no encuentra diferencias significativas entre los cuatro grupos ($\chi^2 = 2,79$ y $p > 0,2$), pero no hay que olvidar que el número total de trombosis proximales asciende tan solo a 26 casos, lo que dificulta la posibilidad de encontrar diferencias significativas.

En relación con las trombosis distales a la rodilla, los resultados son más parecidos a los globales antes comentados. El número pacientes con trombosis distales es de 69 casos, que se reparten entre los distintos grupos como se muestra en la TABLA 21.

Al igual que ocurría con el total de trombosis (TABLA 22), en lo que se refiere a las distales, se aprecian diferencias significativas -aunque menos- en la comparación conjunta de todos los grupos ($\chi^2 = 9,65$ y $p < 0,05$). Por el contrario, no hay diferencias significativas entre los tres grupos tratados ($\chi^2 = 4,05$ y $p < 0,2$).

Enfrentando el grupo control con cada uno de los tratados, resulta que no hay diferencias estadísticamente significativas entre control y dextrano ($\chi^2 = 1,12$ y $p > 0,2$), siendo éstas significativas entre control y heparina ($\chi^2 = 3,88$ y $p < 0,05$), y muy significativas entre control y heparina-dihidroergotamina ($\chi^2 = 16,46$ y

$p < 0,001$).

En relación al día de presentación de la trombosis, según fuera en los tres primeros días del postoperatorio o después, los resultados referidos a los hallazgos del test de captación de fibrinógeno marcado - que permite detectar los trombos desde su inicio-, se muestran en la TABLA 23, en la que se aprecia que la mayoría de las trombosis se iniciaron durante los tres primeros días, aunque no hubo diferencias significativas entre los distintos grupos estudiados, de acuerdo con el test exacto de Fisher ($\chi^2 = 0,02$ y $p > 0,2$). Es decir, según estos resultados no parece que la profilaxis medicamentosa retrase la aparición de la TVP postoperatoria.

Respecto al número de pacientes con TVP demostrada por los métodos objetivos utilizados en nuestro estudio, que presentaron síntomas o signos sugerentes de sufrir una TVP -tanto espontáneos, como evidenciados durante la exploración clínica-, éste ascendió a 40 (el 42,1% del total de los 95 casos con TVP), pero los resultados varían según se tratase de trombosis proximales o distales.

De los 26 pacientes con TVP proximales, presentaron algún tipo de clínica -fundamentalmente dolor, tumefacción y edema de los miembros inferiores-, 17 casos, lo que representa el 65,4%.

GRUPOS:	Número (%)			
	I	II	III	IV
	CONTROL	HEPARINA	DEXTRANO	HDE
TRES PRIMEROS DIAS	26 (70,3)	14 (82,3)	15 (68,2)	8 (72,7)
DESPUES TERCER DIA	11 (29,7)	3 (17,7)	7 (31,8)	3 (27,3)
TOTAL:	37 (100)	17 (100)	22 (100)	11 (100)

COMPARACION DE LOS RESULTADOS CON EL TEST EXACTO DE FISHER:

Grupos I-II-III-IV: $\chi^2 = 0,02$ ($p > 0,2$) N.S.

N.S.: Diferencias no significativas

TABLA 23: Distribución de los casos de TVP detectados mediante el test de captación de fibrinógeno marcado, según se hubiesen presentado en los tres primeros días del postoperatorio o después.

Entre los 69 pacientes con TVP distales, 23 presentaron clínica -consistente en casi todos los casos en dolor- es decir, el 33,3%.

Se han presentado tres pacientes con embolismo pulmonar confirmado mediante gammagrafía de perfusión y estudio radiológico convencional, todos ellos pertenecientes al grupo control. Esto supone una incidencia global de 2,6% para esta complicación en los pacientes que no recibieron profilaxis medicamentosa.

De estos casos, dos fueron embolismos no fatales (1,73%) y se presentaron en pacientes sometidos, uno a gastrectomía total por cáncer de estómago, y el otro a tiroidectomía sutotal por bocio multinodular. Este último paciente era obeso, cardiópata y presentaba varices pronunciadas en los miembros inferiores.

Un paciente -intervenido por presentar enfermedad de Crohn con extensa afectación ileal- falleció el día 21º del postoperatorio a consecuencia de una embolia pulmonar masiva, a pesar de instaurar un tratamiento trombolítico precoz (con estreptoquinasa). Así pues, la incidencia de embolismo pulmonar fatal entre los pacientes que no recibieron profilaxis antitrombótica fué de 0,87%.

No se presentó ningún caso sospechoso de embolismo pulmonar -fatal o no- entre los 291 pacientes que recibieron algún tipo de medicación para la profilaxis de la

ETV.

2.- EFECTOS ADVERSOS DE LA PROFILAXIS MEDICAMENTOSA UTILIZADA EN ESTE ESTUDIO FRENTE A LA ETV

El sangrado intraoperatorio observado por los cirujanos en las intervenciones practicadas a los pacientes de los distintos grupos de este estudio -según fuese el previsto para la intervención realizada o aumentado en su cuantía- se detalla en la TABLA 24.

Aunque se consideró que el sangrado era mayor que el esperado en el 26,8% de los pacientes del grupo heparina, frente al 21,7% del dextrano, 20,4% del HDE y 19,2% del control, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre estos porcentajes ($p > 0,2$).

Respecto a las complicaciones hemorrágicas propiamente dichas, el porcentaje de pacientes de cada grupo que sufrieron hematomas en la herida operatoria se muestra en la TABLA 25, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados ($p < 0,1$); aunque sí se aprecia que esta complicación es más frecuente en el grupo heparina (6,9%) que en el resto de los grupos, y sobre todo, que en el grupo control (1,7%).

La incidencia de presentación de casos en los que

GRUPOS:	Número (%)			
	I CONTROL	II HEPARINA	III DEXTRANO	IV HDE
NORMAL	93 (80,8)	74 (73,2)	76 (78,3)	74 (79,6)
AUMENTADO	22 (19,2)	27 (26,8)	21 (21,7)	19 (20,4)
DISCRETAMENTE	19 (16,5)	22 (21,7)	18 (18,5)	17 (18,2)
EXCESIVAMENTE	3 (2,6)	5 (4,9)	3 (3,1)	2 (2,15)

COMPARACION ENTRE PORCENTAJES NORMALES Y AUMENTADOS:

- Grupos I-II-III-IV: $\chi^2 = 2,03$ ($p > 0,2$) N.S.

N.S.: Diferencias no significativas

TABLA 24: Grado de sangrado intraoperatorio observado por los cirujanos en las intervenciones practicadas a los pacientes de los distintos grupos de este estudio.

se valoró como excesiva la cuantía de drenaje hemático obtenida durante el postoperatorio, en relación a la intervención practicada, se presenta también en la TABLA 25. Destaca el 9,2% del grupo dextrano, frente al 4,3% del grupo control. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados ($p > 0,2$).

La cuantía media del volumen de drenaje serohemático recogido en los pacientes de los distintos grupos estudiados, así como su desviación standard, fué de 324 ± 323 ml en el grupo control, 297 ± 312 en el el heparinizado, 360 ± 482 en el dextrano y 252 ± 218 en el HDE. Estas no muestran diferencias significativas entre sí ($p > 0,2$).

El porcentaje de pacientes que recibía heparina subcutánea que presentaron equimosis en la zona de inyección de este preparado ascendió a 17,8% (18 casos); mientras que en los que recibían heparina-dihidroergotamina -por la misma vía-, fué de 12,9 (12 casos). No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p > 0,2$). No se han podido apreciar diferencias entre ambos preparados en relación con las molestias locales provocadas por la inyecciones, que fueron, en general bien toleradas.

Se han presentado 2 casos de vómitos "en posos de café" en el grupo heparinizado (1,7%) y una deposición melénica en el grupo HDE (1,07%). No se han observado

GRUPOS:	Número (%)			
	I CONTROL	II HEPARINA	III DEXTRANO	IV HDE
HEMATOMA HERIDA	2 (1,7)	7 (6,9)	4 (4,1)	2 (2,1)
DRENAJE EXCESIVO	5 (4,3)	7 (6,9)	9 (9,2)	7 (7,5)

COMPARACION DEL PORCENTAJE DE HEMATOMAS:

- Grupos I-II-III-IV: $\chi^2 = 4,93$ ($p < 0,1$) N.S.

COMPARACION DEL PORCENTAJE DE CASOS CON DRENAJE EXCESIVO:

- Grupos I-II-III-IV: $\chi^2 = 2,12$ ($p > 0,2$) N.S.

N.S.: Diferencia no significativa

TABLA 25 : Incidencia de presentación de hematomas en la herida operatoria y de casos con drenaje hemático postoperatorio excesivo en los distintos grupos de este estudio.

otros tipos de complicaciones hemorrágicas.

Sólo se han presentado reacciones alérgicas en el grupo dextrano, en el que un paciente (1,02%) sufrió un cuadro de taquicardia e hipotensión, que cedió tras suspender la infusión de este preparado.

En el grupo de pacientes que recibieron heparina-dihidroergotamina, tres pacientes refirieron parestesias en los miembros inferiores (3,2%), y en 5 casos (5,37%) se presentaron cefaleas transitorias de poca intensidad. No hubo en este grupo ningún caso de isquemia en los miembros o visceral.

3.- RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO TROMBOELASTOGRAFICO LLEVADO A CABO EN LOS DISTINTOS GRUPOS

En las FIGURAS 21 y 22 se muestran -a modo de ejemplo- algunos trazados tromboelastográficos obtenidos en pacientes incluidos en este estudio, tanto normales como con indicios de hiper o hipocoagulabilidad.

Los valores encontrados para las distintas constantes tromboelastográficas, así como para el "IPT" en cada uno de los grupos -expresados por las medias y desviaciones standard halladas, tanto preoperatorios, como postoperatorios- se detallan en las TABLAS 26, 27, 28 y 29. Asimismo, en los gráficos 1, 2, 3 y 4 se presentan conjuntamente los datos referidos a cada constante en todos los grupos, y durante todo el segui-

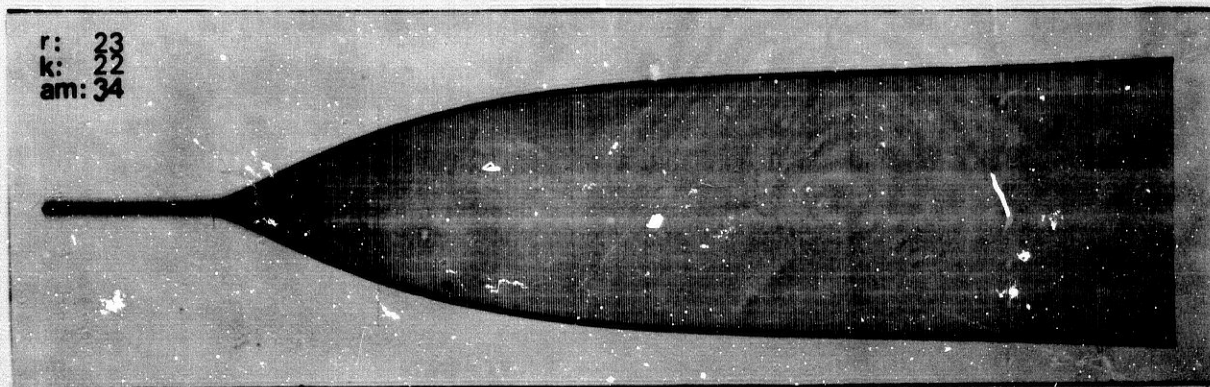


FIGURA 21 (a): Trazado tromboelastográfico indicativo de hipocoagulabilidad.

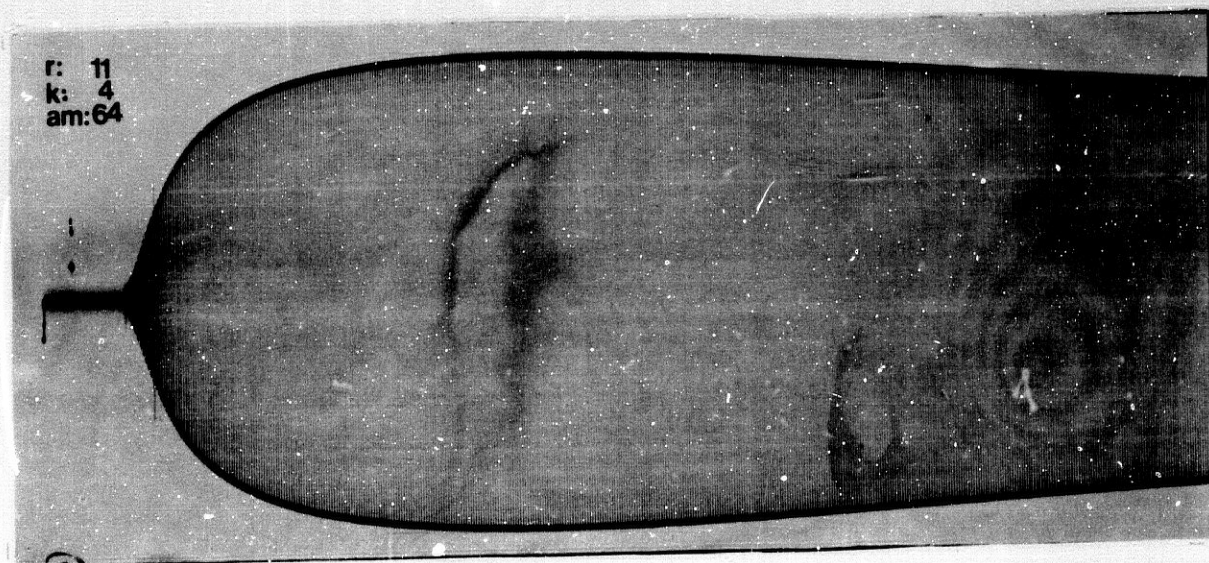


FIGURA 21 (b): Trazado tromboelastográfico típico de un estado de hipercoagulabilidad. A diferencia del anterior, éste presenta acortamiento de "r" y "k" y elevación de "am".

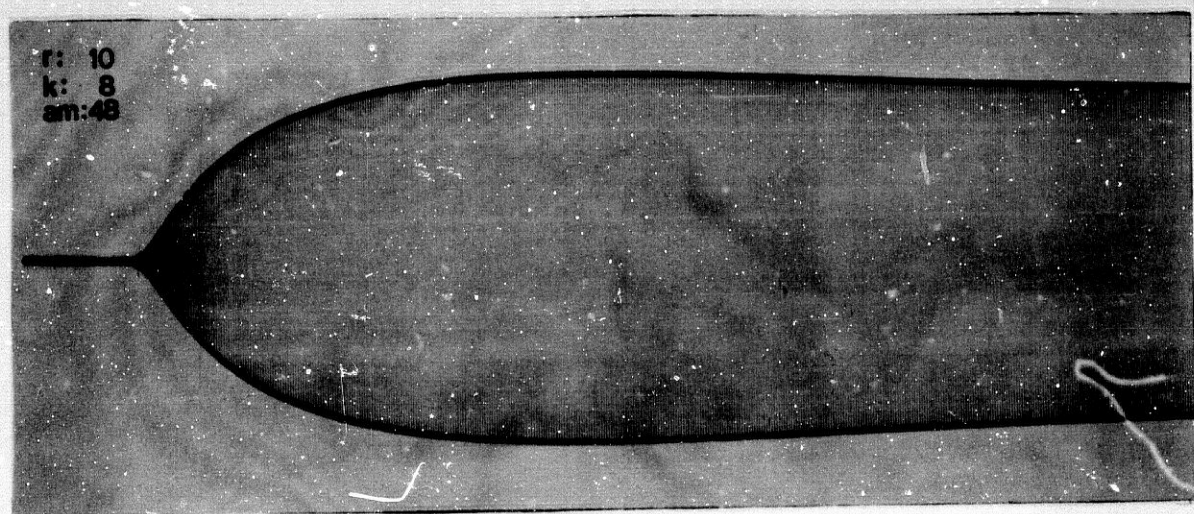
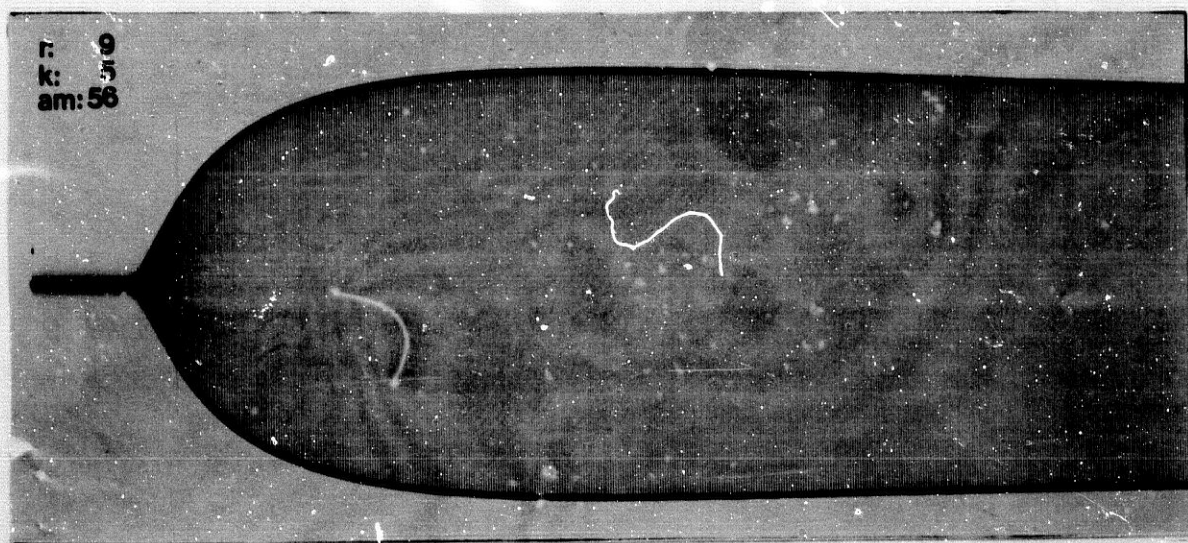


FIGURA 22: Ejemplos de trazados tromboelastográficos de características normales, con unos valores de sus constantes intermedias entre las de los mostrados en las figuras 21(a) y 21 (b).

miento. Para no sobrecargar de datos las tablas, se ha preferido hacer constar directamente en cada tabla y gráfico el grado de significación estadística alcanzado, referido a la modificación ocurrida en cada grupo de pacientes respecto de los valores de las constantes preoperatorias (determinado mediante el test de Student para muestras apareadas), en vez de detallar el valor de la t experimental hallada para cada constante.

En la TABLA 30 se muestran los resultados del análisis de la varianza realizado con los valores pre y postoperatorios del índice "IPT" en los distintos grupos. Como puede apreciarse, no se observan diferencias significativas -en los valores del "IPT" preoperatorio- entre los distintos grupos, y por tanto todos ellos partían de una situación similar de coagulabilidad, lo que permitió establecer comparaciones durante el postoperatorio, en las que solo se apreciaron diferencias significativas en el tercer día, entre el grupo control y el grupo dextrano ($t_{exp.} = 2,935$, significativo para $p < 0,025$).

GRUPO CONTROL	r	k	am	IPT
PREOPERATORIO				
Media	13,83	9,18	53,79	17,68
Desviación standard	2,44	4,09	9,46	12,24

TERCER DIA POSTOP.				
Media	12,03	6,67*	57,10	25,94*
Desviación standard	3,13	2,54	7,81	18,25

SEPTIMO DIA POSTOP.				
Media	13,53	6,00**	60,84**	30,33**
Desviación standard	2,55	1,80	5,98	17,67

* diferencias significativas ($p < 0,05$)

** diferencias muy significativas ($p < 0,001$)

TABLA 26 : Valores pre y postoperatorios de las constantes tromboelastográficas e "IPT", así como diferencias estadísticas ocurridas durante el postoperatorio, respecto de los valores preoperatorios, para el grupo CONTROL.

GRUPO HEPARINA	r	k	am	IPT
PREOPERATORIO				
Media	14,39	8,37	55,18	18,29
Desviación standard	3,24	2,86	7,61	11,48

TERCER DIA POSTOP.				
Media	14,15	6,88*	57,88	23,72*
Desviación standard	3,79	2,88	8,31	11,99

SEPTIMO DIA POSTOP.				
Media	13,08	7,11	56,02	23,59
Desviación standard	2,48	3,22	8,14	13,95

* diferencias significativas ($p < 0,05$)

TABLA 27 : Valores pre y postoperatorios de las constantes tromboelastográficas e "IPT", así como diferencias estadísticas ocurridas durante el postoperatorio respecto de los valores preoperatorios, para el grupo HEPARINA.

GRUPO DEXTRANO	r	k	am	IPT
PREOPERATORIO				
Media	14,72	8,47	54,61	17,31
Desviación standard	3,32	2,77	6,21	9,64

TERCER DIA POSTOP.				
Media	13,04*	7,96	52,14	16,23
Desviación standard	2,69	2,42	5,90	10,00

QUINTO DIA POSTOP.				
Media	13,63	6,63	56,36	19,38
Desviación standard	3,33	1,65	4,17	6,71

* diferencias significativas ($p < 0,05$)

TABLA 28 : Valores pre y postoperatorios de las constantes tromboelastográficas e "IPT", así como diferencias estadísticas ocurridas durante el postoperatorio, respecto de los valores preoperatorios, para el grupo DEXTRANO.

GRUPO HDE	r	k	am	IPT
PREOPERATORIO				
Media	11,11	7,88	55,97	17,64
Desviación standard	2,98	2,70	7,37	9,16

TERCER DIA POSTOP.				
Media	11,42	5,28*	60,21	25,47*
Desviación standard	2,55	1,79	2,56	11,37

SEPTIMO DIA POSTOP.				
Media	10,35	5,28*	61,07**	24,92**
Desviación standard	2,05	1,25	3,70	10,43

* diferencias significativas ($p < 0,05$)
 ** diferencias muy significativas ($p < 0,001$)

TABLA 29 : Valores pre y postoperatorios de las constantes tromboelastográficas e "IPT", así como diferencias estadísticas ocurridas durante el postoperatorio, respecto de los valores preoperatorios, para el grupo HEPARINA-DIHIDROERGOTAMINA.

IPT	Numero	Media	Desv. Stand.	
PREOPERATORIO			F exp = 3,13 N.S.	
- CONTROL	28	17,68	12,24	
- HEPARINA	25	18,29	11,48	
- DEXTRANO	26	17,31	9,64	
- HDE	23	17,64	9,16	
TERCER DIA POSTOP.			F exp = 3,74 *	
- CONTROL	19	25,94	18,25	
- HEPARINA	21	23,72	11,99	(La diferencia está
- DEXTRANO	23	14,44	6,75	entre dextrano y
- HDE	19	25,47	11,37	control)
SEPTIMO DIA POST.			F exp = 1,58 N.S.	
- CONTROL	22	30,33	17,67	
- HEPARINA	18	23,59	13,95	
- DEXTRANO	10	19,38	6,71	
- HDE	15	24,92	10,43	

* diferencias significativas ($p < 0,05$)
 N.S. diferencias no significativas

TABLA 30 : Resultados del análisis de la varianza (ANOVA 1) realizado entre los distintos grupos, para los valores de "IPT", en el preoperatorio y durante los días 3º y 7º postoperatorios.

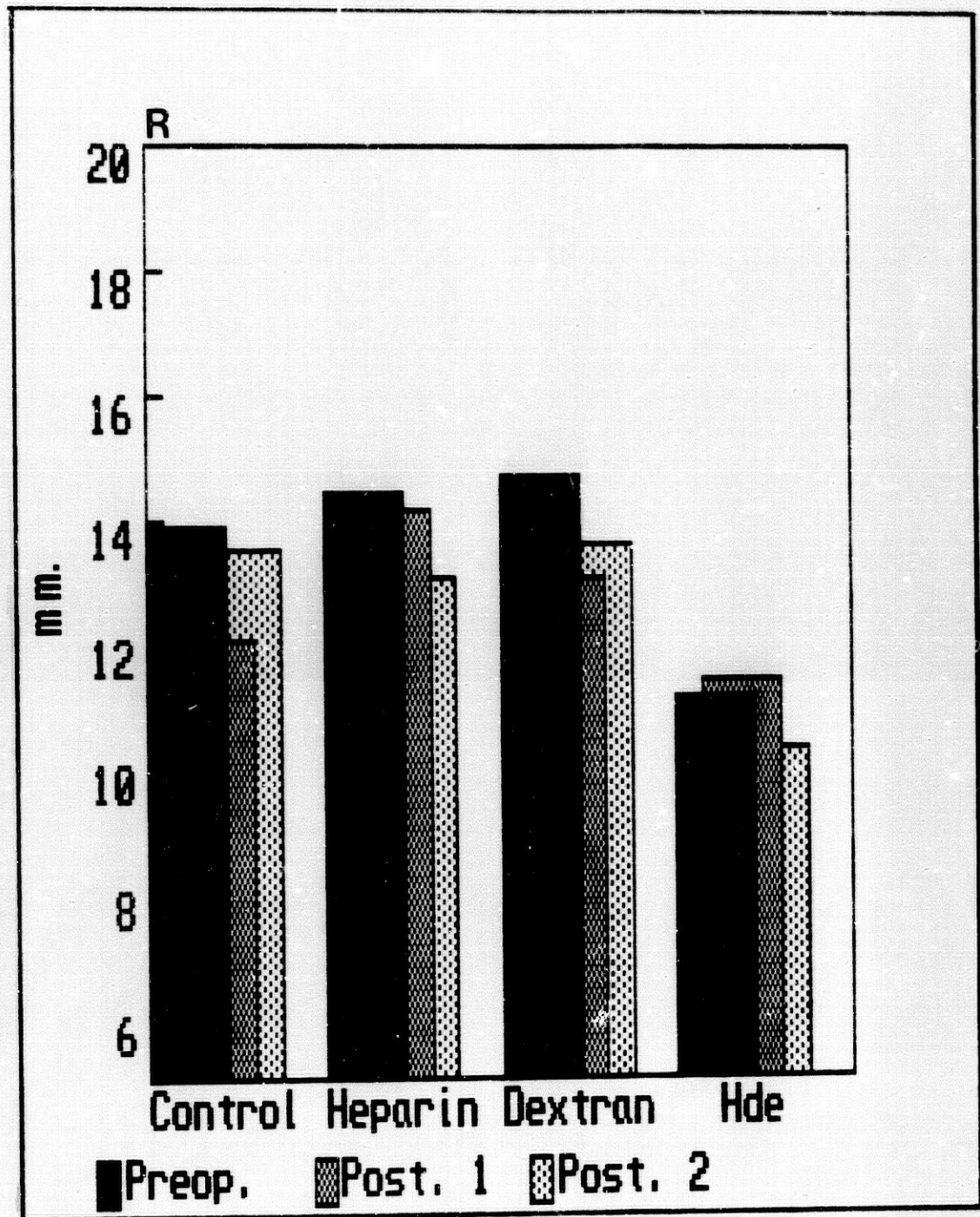


GRAFICO 1: Modificaciones de la constante tromboelastográfica "r" en los distintos grupos estudiados en los días del postoperatorio, respecto de sus valores preoperatorios.

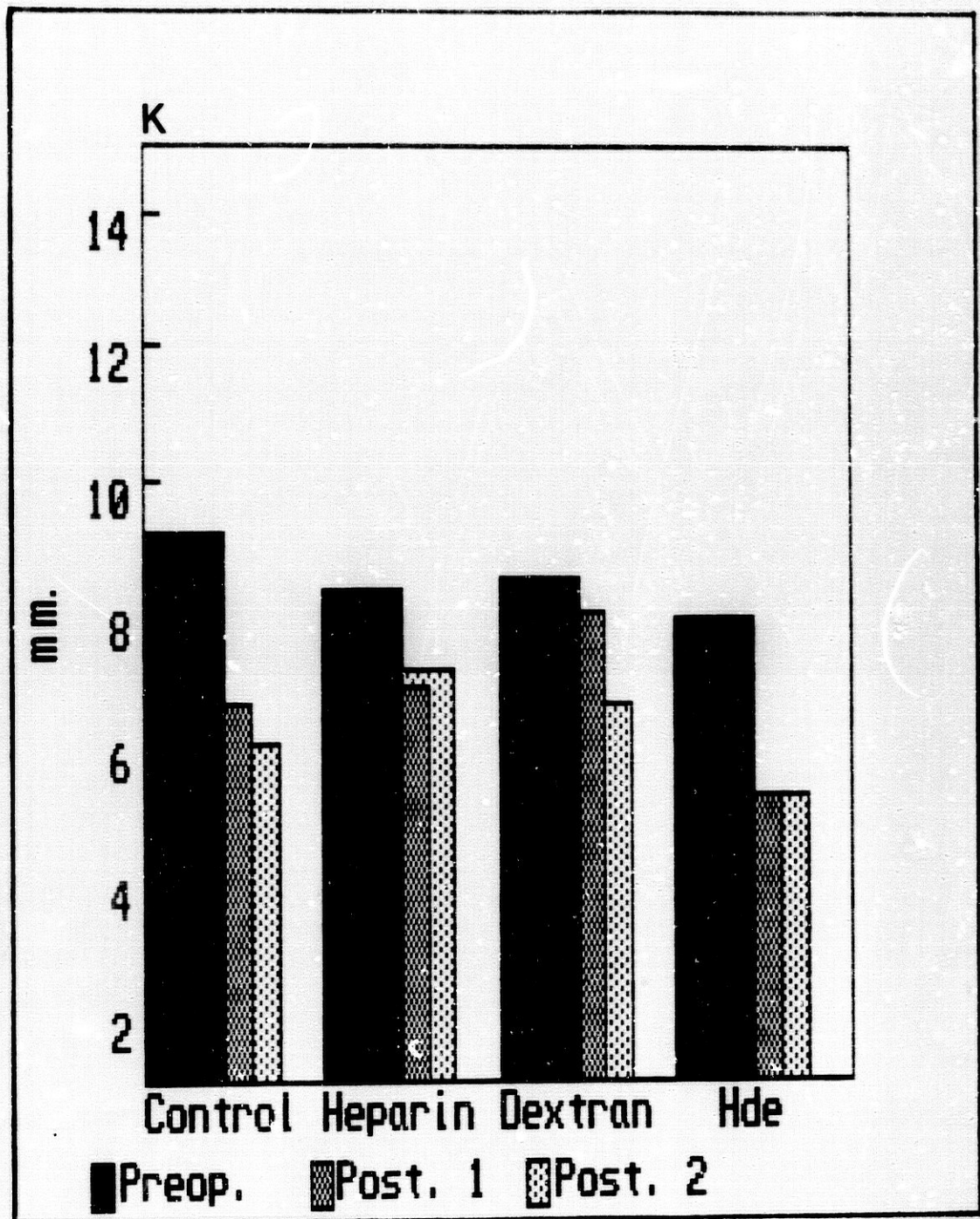


GRAFICO 2: Modificaciones de la constante tromboelastográfica "k" en los distintos grupos de este estudio, durante el periodo postoperatorio, respecto de sus valores preoperatorios.

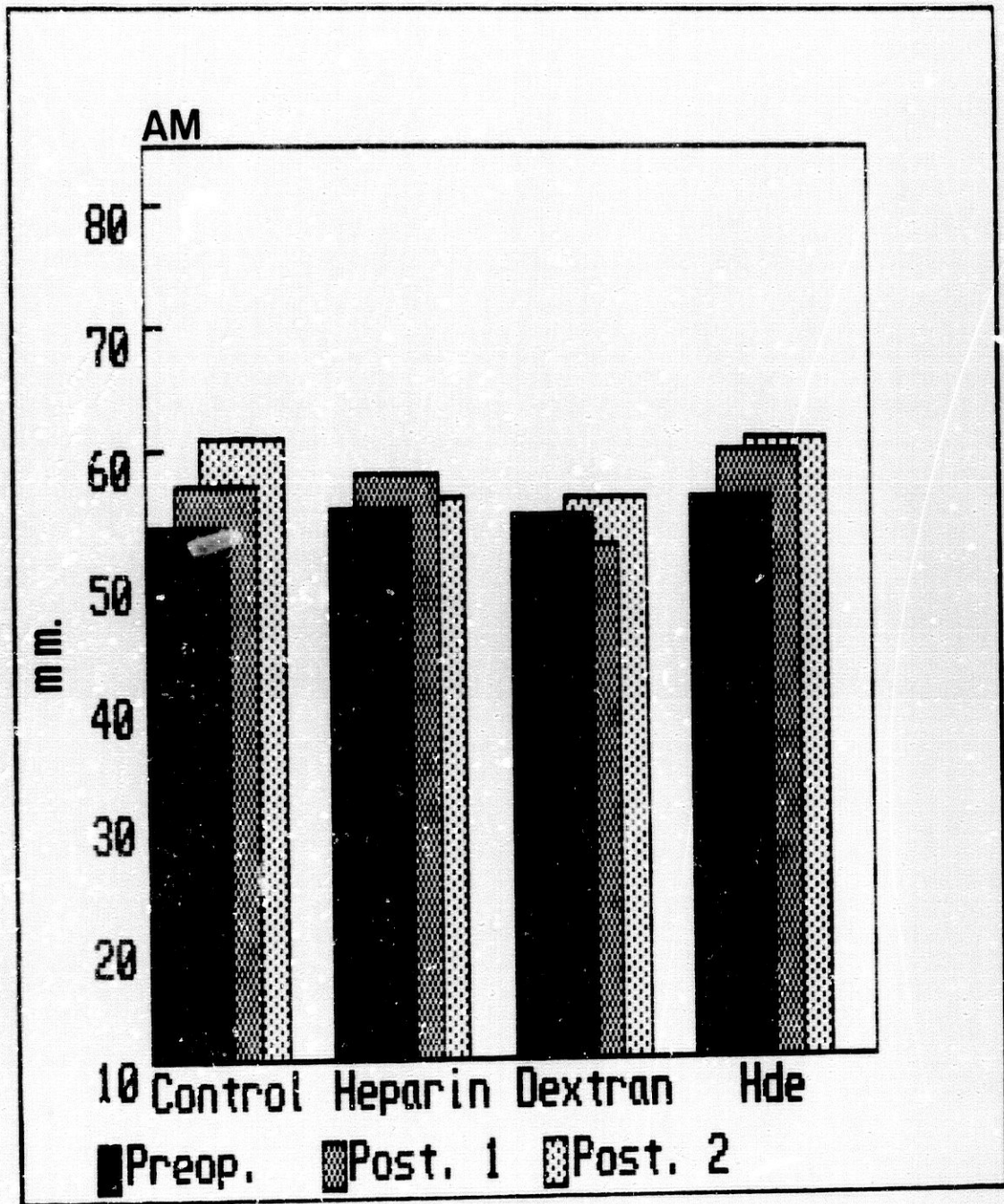


GRAFICO 3: Modificaciones de la constante trmboelasto-
gráfica "am" en los distintos grupos de este estudio
durante el periodo postoperatorio, respecto de sus valo
res preoperatorios.

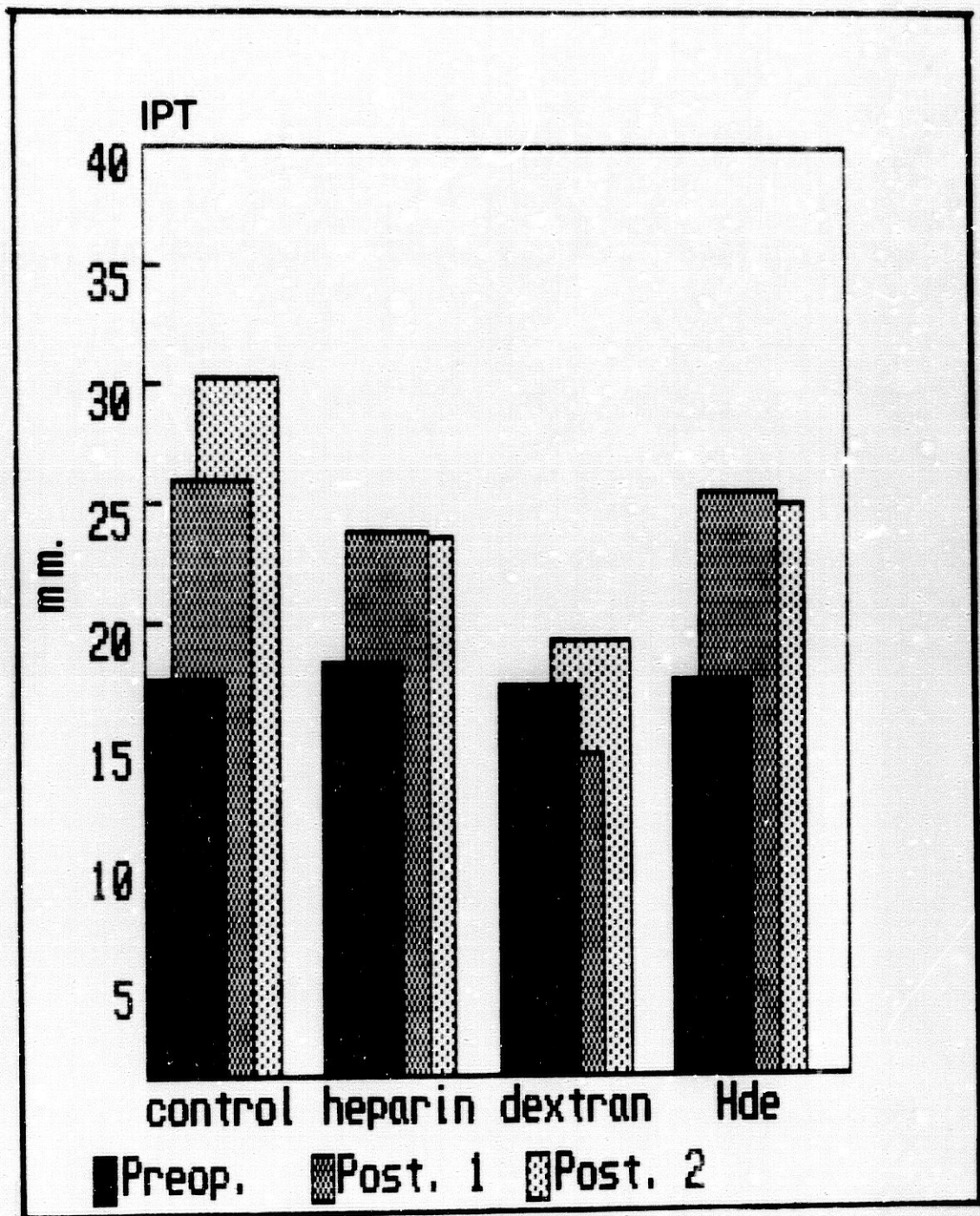


GRAFICO 4: Modificaciones del índice tromboelastográfico "IPT" en los distintos grupos de este estudio durante el periodo postoperatorio, respecto de sus valores preoperatorios.

DISCUSSION

1.- ACTITUD ANTE LA ETV POSTOPERATORIA

La ETV postoperatoria representa un grave problema de salud pública, teniendo en cuenta que gracias al desarrollo de los nuevos métodos diagnósticos objetivos, se ha podido constatar la elevada frecuencia de presentación de TVP, que es de alrededor del 30% en los pacientes sometidos a cirugía general que no reciben profilaxis medicamentosa (BERGQVIST, 1983). Esta incidencia es muy superior a la que se valoraba antes de la utilización de los citados métodos objetivos.

El embolismo pulmonar representa el aspecto más grave de la ETV, dada su elevada mortalidad. Aunque la incidencia de las formas fatales no es muy alta -habiéndose estimado que representa el 0,2% de todas las muertes ocurridas en los hospitales americanos (BELL y ZUIDEMA, 1979)- no hay que olvidar que, como destaca recientemente RUSSELL (1983), hay una serie de aspectos que evidencian la trascendencia de este problema:

a) La mayor parte de los casos de ETV confirmados por métodos diagnósticos objetivos no provocan síntomas y signos, o si lo hacen, éstos no son lo suficientemente específicos como para permitir asegurar el diagnóstico en base a datos clínicos (HULL y cols., 1988).

b) En la mayoría de los casos de embolismo pulmonar fatal -confirmados en el estudio necrópsico- no se

había hecho el diagnóstico de ETV en vida del paciente. De hecho, se estima que sólo se sospecha esta posibilidad en el 25% de los casos (GREENFIELD, 1976). De igual modo, solo el 20% presentan signos sugerentes de TVP.

c) Un porcentaje importante de los pacientes que fallecen tras un episodio de embolismo pulmonar, hubieran tenido un curso postoperatorio favorable de no haber sufrido esta complicación. Estas muertes postoperatorias por embolismo pulmonar son aún más lamentables cuando se trata de pacientes con procesos quirúrgicos de pronóstico benigno. Así, por ejemplo, esta es la principal causa de mortalidad tras ciertas intervenciones consideradas rutinarias, como colecistectomías, herniorrafias o histerectomías (RUSSELL, 1983).

d) La mayoría de los pacientes que fallecen por embolismo pulmonar, lo hacen con tal rapidez, que no hay tiempo para instaurar un tratamiento efectivo. Se estima que el 39% de los casos fallecen en los primeros 15 minutos desde el inicio del cuadro, ascendiendo esta cifra a 57% en la primera hora (BERGQVIST, 1983).

Ante estos datos parece más que justificado adoptar algún tipo de medida frente a la trombosis venosa profunda, proceso responsable del embolismo y de una secuela que, si bien no provoca mortalidad, deteriora considerablemente la calidad de vida del paciente que la sufre. Nos estamos refiriendo al síndrome postrombótico,

cuya incidencia es difícil de precisar (BERGQVIST, 1983); pero que puede llegar a afectar a más del 70% de los casos que sufrieron TVP proximales, y cerca del 20% de las distales (LAWRENCE y KAKKAR, 1980).

Para enfrentarse a este problema se han planteado dos estrategias. La primera pretende conseguir la detección precoz -con el consiguiente tratamiento- de las trombosis subclínicas, utilizando para ello algunos de los métodos diagnósticos objetivos de "screening" (fibrinógeno marcado, ultrasonidos, PGI y flebografía isotópica). Entre ellos destaca por su alta sensibilidad y especificidad el test de captación de fibrinógeno marcado (JAY y HULL, 1984). La principal ventaja de esta actitud es que no somete a un elevado porcentaje de pacientes a los riesgos potenciales de una profilaxis medicamentosa administrada indiscriminadamente a todos los casos considerados de riesgo. En su contra, el ser más costosa (SALZMAN y DAVIES, 1980), ya que precisan un personal especializado y unos medios exploratorios que requieren mucho tiempo para su aplicación sistemática, y que por otra parte no están disponibles en todos los hospitales.

La otra estrategia -más aceptada en la mayoría de los servicios de cirugía- propone adoptar medidas profilácticas, medicamentosas y/o físicas, de forma rutinaria o selectiva a los pacientes que se consideran de riesgo tromboembólico. Esto nos plantea el primer interrogante:

¿ Qué tipo de profilaxis es preferible y a qué enfermos se aplica? (RUCKLEY, 1985).

Para poder responder a dicha cuestión debemos recordar, antes que nada, que la incidencia de presentación de la ETV postoperatoria y su gravedad varían en relación con una serie de circunstancias dependientes del tipo de cirugía que se realiza, así como de ciertas características del paciente.

A continuación pasamos a discutir el tipo de profilaxis recomendada para las especialidades quirúrgicas en las que se dá una mayor incidencia de ETV.

En primer lugar, y en lo se refiere a la **cirugía general y digestiva**, motivo del presente trabajo, debemos de precisar el grado de riesgo que presenta un determinado paciente. Para ello, JAY y HULL (1984) establecen una gradación en tres categorías, que dado su interés práctico, pasamos a comentar:

1) Pacientes de bajo riesgo. Son aquellos de menos de 40 años, sin trombosis venosa previa conocida y que se someten a intervenciones de escasa envergadura, así como los mayores de esta edad que precisan intervenciones de corta duración (< 30 minutos), y que no requieren inmovilización postoperatoria. La incidencia de TVP en este grupo es inferior al 3%, siendo suficiente recurrir a la deambulacion precoz o a las medias elásti-

cas para prevenir la ETV postoperatoria.

2) Pacientes de riesgo moderado. Se incluyen dentro de esta categoría a los mayores de 40 años que se someten a una intervención abdominal o torácica de al menos 30 minutos de duración y que no tienen antecedentes de ETV. El riesgo se acrecienta con la edad y con la presencia de factores como la patología neoplásica maligna, obesidad, venas varicosas y cirugía oncológica de colon, entre otros. La incidencia de TVP en este grupo oscila entre 10 y 40%, y la de embolismo pulmonar fatal se acerca 0,1-0,7%.

3) Pacientes de alto riesgo. Se consideran incluidos dentro de este grupo aquellos casos en los que concurren varios factores de los mencionados anteriormente, o siempre que haya antecedentes de ETV o se vaya a realizar cirugía pélvica por patología maligna. Se estima que la probabilidad de sufrir TVP dentro de este grupo es de 30-60%, y de fallecer por un episodio embólico, de 1-2%. Consideramos que algunos pacientes del grupo de riesgo moderado presentan características que los sitúan en el sector más alto de dicho grupo y que podrían ser calificados como de riesgo "moderado-alto". Análogamente, dentro del grupo de alto riesgo, algunos pacientes podrían ser catalogados como de "muy alto riesgo". La variable proporción con que participan estos pacientes en la composición de cada grupo en las estadísticas de diversos autores explica el amplio rango de la

incidencia de complicaciones tromboembólicas registradas.

Un porcentaje muy importante de los pacientes que son intervenidos en un servicio de cirugía general pueden incluirse en el grupo de riesgo moderado. La medida profiláctica más empleada en este grupo es la heparinización profiláctica a bajas dosis, aunque también se obtienen buenos resultados con el dextrano y con la compresión neumática intermitente (HIRSH, 1981; JAY y HULL, 1984; RUCKLEY, 1985; EDITORIAL, 1986).

Los pacientes de muy alto riesgo representan un importante problema, requiriendo en opinión de HIRSH (1981) medidas más enérgicas como la asociación de heparina y compresión neumática intermitente (WILLE-JORGENSEN y cols., 1985). Otras posibilidades profilácticas consisten en utilizar los anticoagulantes orales o bien la heparina por vía intravenosa en perfusión continua, iniciando su administración antes de la intervención (JAY y HULL, 1984). Asimismo, en este grupo puede resultar interesante la asociación entre heparina y dihidroergotamina, aunque ésta ha sido poco estudiada aún en este tipo de enfermos (KAKKAR y cols., 1979; MULTICENTER TRIAL COMMITTEE, 1984; EDITORIAL, 1986), por lo cual es uno de los aspectos investigados en nuestro trabajo.

En lo que se refiere a **Cirugía ortopédica y traumatológica**, las indicaciones y pautas profilácticas son

más controvertidas. En las intervenciones electivas, concretamente en la artroplastia total de cadera -que es una de las que cursan con mayor número de complicaciones tromboembólicas-, los anticoagulantes orales han proporcionado buenos resultados, pero se asocian con un elevado número de complicaciones hemorrágicas (JAY y HULL, 1984). Quizá uno de los fármacos más eficaces en este grupo sea el dextrano 70 (HARRIS y cols., 1976; BERGQVIST y cols., 1979; RUCKLEY, 1985). Por el contrario, los resultados con la heparina y con la aspirina han sido, en general decepcionantes (HIRSH, 1981). No así la heparina-dihidroergotamina, con la que se ha reducido la incidencia de ETV significativamente (STAMATAKIS y cols., 1977; BERGQVIST y cols., 1980; RUCKLEY, 1985).

El riesgo de sufrir ETV es especialmente elevado en los pacientes que sufren fracturas de los miembros inferiores -y de forma más acusada en las de cadera-, habiendo demostrado ser eficaces en esta situación los anticoagulantes orales (SEVITT y GALLAGHER, 1959; HARRIS y cols., 1974; BERGQVIST, 1983). También es eficaz el dextrano en estos casos, con menos riesgo de complicaciones hemorrágicas que los antagonistas de la vitamina K (RUCKLEY, 1985; GRUBER, 1985). Tampoco en este grupo la heparina o la aspirina obtienen resultados favorables y sí en cambio la heparina-dihidroergotamina (GRUBER, 1982; BERGQVIST, 1983) o la asociación de dextrano y dihidroergotamina (BERGQVIST y LINDBLAD, 1984; FREDIN y

cols., 1985).

En otras fracturas de los miembros inferiores que no afecten a la cadera pueden resultar eficaces los métodos físicos, y en concreto, la compresión neumática intermitente (JAY y HULL, 1984).

En cirugía urológica se pueden aplicar las medidas recomendadas para la cirugía general, ahora bien, los pacientes sometidos a prostatectomía suprapúbica presentan un riesgo tromboembólico y hemorrágico considerables, por lo que se considera indicada la compresión neumática intermitente durante la intervención (RUCKLEY, 1985) y, si el caso lo requiere, aportar heparina ya en el periodo postoperatorio (HIRSH, 1981). Esta se ha mostrado ineficaz en algunos estudios cuando se administra aisladamente (COE y cols., 1978).

Una vez revisadas las principales medidas profilácticas y sus indicaciones, creemos de interés valorar el grado de aceptación que tienen en los Servicios de cirugía general en los países que más esfuerzo han dedicado al estudio de la prevención de la ETV, así como en el nuestro.

Del análisis de la literatura se desprende que la aceptación es muy variable en los distintos países. Así, por ejemplo, destaca Suecia con un 96% de Servicios en los que se recurre habitualmente a profilaxis medicamentosa, siendo el dextrano el agente más empleado (BERG-

QVIST, 1985). Por el contrario, el grado de utilización de estas medidas es, sorprendentemente, inferior en el Reino Unido (30%), a pesar de ser éste un país pionero en este campo (CONTI y DASCHBACH, 1982), y superior en Estados Unidos (73%), donde al igual que en el Reino Unido, el método preferido es la heparina a bajas dosis (MORRIS, 1980).

Respecto a nuestro país, no se había realizado una investigación dirigida a conocer esta actitud frente a la ETV postoperatoria. Por ello, en 1987 diseñamos en nuestro Departamento una encuesta que fué remitida a 99 Servicios de cirugía general y digestiva (ARCELUS y cols., 1988). Hemos recibido 57 encuestas debidamente cumplimentadas (62,6%), y de su análisis se destaca que en el 81% de los Servicios se practica algún tipo de profilaxis medicamentosa, fundamentalmente con heparina y en mucho menor grado dextrano. Consideramos interesante que en la mayoría de los casos ésta se restringe a pacientes de más de 40 años y con otro factor de riesgo asociado (57%) o en los que coexisten 3 ó más factores, es decir, de muy alto riesgo (24%).

La razón principal por la que el 19% de los servicios encuestados no utilizan profilaxis medicamentosa es que en su experiencia la incidencia de ETV ha sido baja, y por otra parte, el temor a los potenciales efectos secundarios desfavorables derivados de su uso.

2.- EFICACIA DE LA HEPARINA, DEXTRANO Y HEPARINA-DIHI-DROERGOTAMINA EN LA PREVENCION DE LA ETV POSTOPERATORIA

Antes de entrar a discutir nuestros resultados en relación con la eficacia profiláctica de los tres métodos farmacológicos investigados en este trabajo, creemos interesante hacer una valoración previa del riesgo de presentación de ETV en los pacientes estudiados. Para ello, comentaremos en primer lugar los resultados obtenidos en el grupo control, que como se aprecia en las TABLAS 12, 13, 14, 15 y 16, es comparable -en lo que a las características de los pacientes y tipo de cirugía practicada se refiere- a los grupos tratados.

Se podría discutir en primer lugar hasta que punto es ético en la actualidad incluir un grupo control en un estudio de estas características (ALTMAN, 1980). En este sentido, hay autores como NICOLAIDES (1978b), GRUBER y cols. (1980), y RUCKLEY (1985) que, ante los favorables resultados de algunas medidas profilácticas, consideran que no está justificada -desde ese punto de vista- su inclusión. Sin embargo, conviene hacer una serie de puntualizaciones al respecto:

- 1) Hay un número considerable de estudios -algunos muy recientes- llevados a cabo en cirugía general y digestiva que contienen un grupo control o placebo con el que comparan los resultados de los diferentes grupos tratados (GALLUS y cols., 1976; HÖR y cols., 1976;

PACHTER y RILES, 1977; IMMELMAN y cols., 1979; BERGQVIST y HALBÖÖK, 1980; BOROW y GOLDSON, 1981; MULTICENTER TRIAL COMMITTEE, 1984; DISERIO y SASAHARA, 1985; y en nuestro país, JIMENEZ y cols., 1987).

2) Como ya hemos mencionado anteriormente, todavía son muchos los Servicios de cirugía general y digestiva, no solo españoles, sino también británicos y norteamericanos, en los que no se recurre habitualmente a medidas farmacológicas para prevenir la ETV; por lo que parece justificado establecer un grupo control en un estudio que pretende conocer la incidencia de esta enfermedad en un determinado medio, así como la eficacia profiláctica de ciertas medidas. Por otra parte, en nuestro Servicio no se ha realizado -hasta el comienzo del presente trabajo- más prevención que la deambulacion precoz y los ejercicios físicos de flexoextensión del pié, aunque se ha sometido a todos los enfermos a un estrecho seguimiento durante el postoperatorio, con objeto de iniciar precozmente un tratamiento farmacológico si los hallazgos clínicos y las exploraciones especiales justifican su utilización.

3) En nuestro estudio, tanto el grupo control, como el resto de los grupos que recibieron heparina, dextrano o heparina-dihidroergotamina, fueron sometidos a vigilancia y "screening" mediante dos métodos diagnósticos objetivos, los ultrasonidos y el test de captación

de fibrinógeno marcado. El primero permite diagnosticar la mayoría de los casos de TVP de localización proximal (HANEL y cols., 1981; BARNES, 1982; SUMNER, 1986), mientras que el segundo es especialmente sensible para los trombos situados en tramos más distales del árbol venoso de los miembros inferiores (HULL y HIRSH, 1982; SUMNER, 1986). Los mismos medios diagnósticos se emplearon en el estudio dirigido por IMMELMAN y cols. (1979), diseñado para valorar la eficacia de la heparina a bajas dosis.

La incidencia global de TVP detectada por ambos métodos diagnósticos en el grupo control de nuestro estudio (33%) se puede considerar dentro de las cifras esperadas para este tipo de cirugía, que recordemos se sitúan entre 15 y 60% -con una media de 29%- cuando se utiliza el fibrinógeno marcado como método diagnóstico (BERGQVIST, 1983). Este porcentaje encontrado por nosotros es muy similar al 32 % referido por HEATLEY y cols. (1976), el 32% de SRIPAD y cols. (1971) y el 36% de la experiencia de HÖR y cols. (1976), así como de BOROW y GOLDSON (1981).

En relación con la localización de los trombos -detectados mediante el test de captación de fibrinógeno marcado-, la incidencia de TVP distales a la rodilla fué de 24,3%, mientras que el 7,8% de los pacientes sufrieron trombos a la altura de la rodilla o más proximales, es decir, que el 75,6% de las TVP detectadas por el referido método diagnóstico tenían una localización

distal a la rodilla. Estas cifras se aproximan a las del citado estudio sudafricano -que siguió nuestra misma metodología diagnóstica- con 5% de TVP proximales y 24,3% distales (IMMELMAN y cols., 1979). La proporción de trombosis proximales respecto a las distales fué en nuestra experiencia de 2,8 distales por cada una de localización proximal. En el estudio de BOROW y GOLDSON (1981), ésta fué de 2,3 a 1, y de 2,2 en el llevado a cabo por BERGQVIST y HALBÖÖK (1980). Por el contrario, GALLUS y cols. (1976) encuentran 4,5 trombos distales por cada uno proximal y solo un 16% de TVP, detectadas mediante fibrinógeno marcado. En comparación con este último estudio, nuestra incidencia de TVP y el porcentaje de casos con localización proximal podría parecer muy elevados; pero es coincidente con el apuntado en una reciente revisión del problema llevada a cabo en una conferencia organizada por el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos. En ésta, se estimaba que el 7% de los casos sometidos a este tipo de cirugía sufre TVP de localización proximal (EDITORIAL, 1986). Por otra parte, recordemos que la duración media de las intervenciones de nuestro grupo control fué de más de 160 minutos, con un 27% de pacientes con procesos neoplásicos malignos, mientras que en el estudio de GALLUS, la duración se redujo a 94 minutos y el porcentaje de neoplasias a 18,5%. Asimismo es necesario tener en cuenta a este respecto, que nuestro grupo control incluía un

28% de pacientes obesos, un 3,4% con antecedentes de ETV y un 18% que padecía varices en los miembros inferiores.

En nuestra serie se han presentado 3 casos de embolismo pulmonar -diagnosticados mediante radiología convencional y gammagrafía de perfusión- entre los 115 pacientes del grupo control (2,6%). Dos de ellos se recuperaron satisfactoriamente con heparinización intravenosa, mientras que el otro caso falleció a pesar de instaurar un tratamiento trombolítico precoz, ya que sufría un embolismo pulmonar bilateral masivo. Este paciente, de 77 años de edad fué sometido a una intervención derivativa por enfermedad de Crohn con extensa afectación del ileon terminal y un cuadro suboclusivo. El curso postoperatorio transcurrió sin complicaciones, no habiéndose presentado inquietud, sensación disnéica o molestias en las extremidades inferiores en ningún momento, anterior al cuadro del embolismo pulmonar masivo, que ocurrió en el 21º día del postoperatorio, cuando se dirigía al servicio de radiodiagnóstico para realizar un último control del tránsito digestivo previo al alta hospitalaria. Es interesante subrayar que en este paciente las exploraciones clínicas rutinarias no permitieron sospechar la existencia de una TVP, y asimismo las exploraciones objetivas realizadas durante la primera semana (isotópicas y ultrasónicas) fueron también negativas. Por todo ello no se planteó la necesidad de realizar una heparinización terapéutica, y el embo-

lismo pulmonar fatal fué un accidente imprevisible e inesperado, probablemente originado por una trombosis de las venas hipogástricas, ya que en esta localización -relativamente rara- no es posible detectarla con los métodos exploratorios utilizados en el protocolo de "screening" de las TVP postoperatorias. Este caso supone una incidencia de 0,86% para el embolismo pulmonar fatal en los pacientes no tratados, muy similar a la incidencia media recogida por BERGQVIST (1983) en pacientes de parecidas características.

De los datos expuestos se puede deducir que en nuestro estudio, los pacientes de este grupo control constituyen un grupo de riesgo "moderado-alto", al igual que el resto de los grupos investigados, de características similares.

Desde que SHARNOFF y cols. introdujeron en 1962 la heparina para la profilaxis de la ETV postoperatoria, han sido muy numerosos los estudios llevados a cabo con objeto de demostrar su eficacia al respecto, con resultados favorables -en la mayoría de los casos- en lo que a la prevención de las TVP detectadas por fibrinógeno marcado se refiere. En la actualidad se considera que éste fármaco a dosis profilácticas es capaz de reducir la incidencia de TVP postoperatoria en un 60%, según se deduce de los resultados obtenidos en cerca de 12.000 pacientes incluidos en diversos estudios (EDITORIAL, 1986; ROBERTS, 1987). Por ello, se utiliza como método

de elección en pacientes de riesgo moderado (HIRSH, 1981, en los que es incluso rentable, desde una valoración de coste y beneficio (SALZMAN y DAVIES, 1980). Recientemente SALZMAN (1983) pone de relieve que la heparinización profiláctica convencional parece poco eficaz en los pacientes de muy alto riesgo, en los que puede ser superior el dextrano.

Hay numerosos autores que no son partidarios de la heparinización sistemática profiláctica de los pacientes mayores de 40 años que van a ser sometidos a una intervención de cirugía general o digestiva, bien por el riesgo que tal actitud supone de presentación de complicaciones hemorrágicas (BRITTON y cols., 1977; PACHTER y RILES, 1977; BELL y ZUIDEMA, 1979; SCHOLZ y cols., 1980), o por dudar de su eficacia en la prevención de las TVP de localización proximal (IMMELMAN y cols., 1979; SCHOLZ y cols., 1980).

De lo anteriormente expuesto se deduce que hay problemas todavía no bien resueltos respecto a la heparinización profiláctica, ya que hay autores que estiman necesario limitar la utilización de la heparina a los casos de alto riesgo; pero, por otra parte es precisamente en el subgrupo de muy alto riesgo en el que parece ser menos eficaz éste fármaco a dosis bajas fijas. Por ello, hemos creído conveniente incluir un grupo en nuestro estudio -que contiene un porcentaje considerable de

pacientes de alto riesgo- sometido a heparinización convencional, para poderlo comparar con otras pautas, como son el dextrano y la heparina-dihidroergotamina, que en opinión de algunos autores serían más eficaces en este tipo de pacientes.

La eficacia de la heparina a bajas dosis para prevenir el embolismo pulmonar fatal sigue siendo motivo de controversia. Aunque los resultados del primer estudio multicéntrico parecían ser esperanzadores (KAKKAR, CORRIGAN y FOSSARD, 1975). Las características de su diseño, así como los criterios seguidos para el diagnóstico necrópsico de embolismo pulmonar fatal, han hecho que numerosos autores cuestionen la validez de sus resultados (SHERRY, 1975; MITCHELL, 1979; SCHOLZ y cols., 1980). Posteriormente, GRUBER y cols. (1980) organizaron otro estudio multicéntrico, en el que se comparó un grupo de pacientes que recibían heparina con otro tratado con dextrano 70, encontrando un porcentaje de embolismo pulmonar fatal en los pacientes heparinizados de 0,3%, similar al referido por KAKKAR, CORRIGAN y FOSSARD (1975), que era de 0,2%.

Para RILES y PACHTER (1983), si se exceptúan estos dos estudios y se analizan los resultados de otros once -también randomizados y controlados- en los que se estudiaron cerca de 3000 pacientes, no se aprecia una reducción significativa en la mortalidad por embolismo pulmonar con la utilización de la heparina a bajas

dosis. En este mismo sentido se expresa STRANDNESS (1978).

Frente al optimismo de KAKKAR (1983), que señala que *"no puede haber duda de que la heparina a bajas dosis es altamente eficaz para reducir la mortalidad postoperatoria causada por embolismo pulmonar masivo"*, MITCHELL (1979) es más escéptico y afirma que *"si un paciente nos pregunta "¿Aumentará la heparina a bajas dosis mi probabilidad de sobrevivir tras una intervención?", la única respuesta que le podemos dar es -"No lo sabemos"".* No obstante, aunque su eficacia en cuanto a la prevención del embolismo pulmonar sea cuestionable, la gran mayoría de los autores opinan que es indudable su efectividad en la profilaxis de la ETV (ROBERTS, 1987), lo que supone un considerable beneficio en cuanto a la reducción de las estancias hospitalarias, así como evitando molestias a los pacientes que tendrían que ser sometidos a una medicación anticoagulante terapéutica - si surge dicha complicación- con los consiguientes riesgos y elevado coste económico, así como la posibilidad de la aparición de un síndrome postrombótico tardío, como secuela muy frecuente de estos procesos.

Volviendo a nuestro estudio, decidimos utilizar la heparina sódica porque, en primer lugar, no se han demostrado diferencias evidentes entre las sales sódica y cálcica -en cuanto a su eficacia profiláctica y efec-

tos secundarios se refiere (NICOLAIDES, 1978; BERGQVIST y HALBÖÖK, 1978; ALLEN, ARENDRUP y LINDEGAARD, 1979; BERGQVIST, 1983)- y, en segundo lugar, porque se pretendía comparar su eficacia tromboprolifáctica y las modificaciones tromboelastográficas por ella inducidas, con las obtenidas mediante la heparina dihidroergotamina, cuyo único preparado comercial existente -el *heparin-dihydergot*[®](Sandoz)-, contiene heparina sódica.

En relación con la pauta de profilaxis, optamos por la administración de 5000 UI de heparina cada 12 horas, ya que se ha mostrado igualmente eficaz que la que aporta 15000 UI diarias (KAKKAR, 1978; TÖRNGREN, 1979; HIRSH, 1981), y con menor riesgo de complicaciones hemorrágicas (BERGQVIST, 1983).

La incidencia global de TVP detectada mediante fibrinógeno marcado y doppler en los pacientes que recibían HBD en nuestra serie -que comprende 105 pacientes correctamente heparinizados- es de 18 %, mientras que, si solo se valoran los casos detectados mediante el mencionado método isotópico, desciende a 16,8%. Esta incidencia puede parecer elevada si se compara con el 8% de KAKKAR, FOSSARD y CORRIGAN (1975), el 3,6% de GALLUS y cols. (1976) y el 13% de BERGQVIST y HALLBÖÖK (1978) y GRUBER y cols. (1977b). En nuestro medio, ROSELL (1985) encontró un 9,8% en 102 pacientes sometidos a cirugía general y digestiva.

Estos autores solo utilizaron el fibrinógeno marcado para hacer el diagnóstico de TVP. También son superiores a los 12% y 9,3% encontrados mediante fibrinógeno marcado y ultrasonidos por IMMELMAN y cols. (1979) y MOSER y cols. (1981), respectivamente.

Son coincidentes nuestros resultados con el 16% de HÖR y cols. (1976), TÖRNGREN y FORSBERG (1978) y DISERIO y SASAHARA (1985), así como con el 18% encontrado por PEDERSEN y CHRISTIANSEN (1983), todos ellos con fibrinógeno marcado.

Nuestra incidencia en este grupo ha resultado inferior a la obtenida por BOROW y GOLDSOHN (1981) en 86 pacientes a los que siguió con fibrinógeno, ultrasonidos y pletismografía, encontrando un 26,7% de trombosis.

No ha habido ningún caso con clínica sugerente de embolismo pulmonar entre los pacientes heparinizados.

El dextrano ha demostrado que representa una alternativa válida a la heparinización profiláctica, incluso superior en cirugía de cadera, en la que se han referido muy buenos resultados utilizando la flebografía con contraste como método diagnóstico (AHLBERG y cols., 1968; BONNAR y WALSH, 1972; HARRIS y cols., 1974; FREDIN y cols., 1985).

Sus resultados parecen ser menos favorables cuando se recurre al test de captación del fibrinógeno marcado,

técnica ésta que se ha empleado en la mayoría de los estudios llevados a cabo en cirugía general (BECKER y SCHAMPI, 1973; CARTER y EBAN, 1973; RUCKLEY, 1974; BERGENTZ, 1978; BERGQVIST y HALLBÖÖK, 1980).

La aparente discordancia entre los resultados que se obtienen entre ambos métodos puede ser debida -según BERGENTZ (1978b), a que el dextrano facilite la lisis de los trombos de pequeño tamaño (detectados por el fibrinógeno marcado), de tal forma que cuando se realiza una flebografía con contraste -habitualmente pasada casi una semana del postoperatorio-, muchos de ellos ya no pueden ser identificados (TANGEN, 1972; BECKER y SCHAMPI, 1973; ABERG y cols., 1975).

Los resultados del dextrano en la prevención del embolismo pulmonar han sido más concluyentes que los obtenidos en la profilaxis de la TVP (BERGENTZ, 1978). Así, son numerosos los estudios en los que se demuestra una reducción significativa de esta complicación mediante el empleo de este preparado (KLINE y cols., 1975; GRUBER y cols., 1980; LJUNGSTRÖM, 1983).

En la actualidad se le considera una alternativa válida a la heparina para prevenir la ETV en cirugía general (HIRSH, 1981; RUSSELL, 1983; SALZMAN, 1983; RUCKLEY, 1985; EDITORIAL, 1986). De hecho, es el método más utilizado en los países nórdicos, en este tipo de cirugía (BERGQVIST, 1985).

Hemos utilizado en este estudio 500 cc de dextrano 70 en infusión intravenosa continua, administrados durante 4-6 horas, desde el momento de la inducción anestésica. Tal dosis se repitió el primer y tercer día postoperatorios, siguiendo a días alternos si el paciente permanecía inmovilizado. Esta es la pauta recomendada por GRUBER (1980), BERGQVIST y HALLBÖÖK (1980) LJUNGS-TRÖM (1983), y es similar a las utilizadas por ATIK y cols. (1970), BERGQVIST y cols.(1979) y BOROW y GOLDSON (1981).

En los 97 pacientes seguidos por nosotros mediante fibrinógeno marcado y ultrasonidos, se han detectado 26 casos de TVP, lo que representa un 26,8%. Esta incidencia es similar al 25% referido por RUCKLEY (1974) en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Edimburgo y al 27% de HUTTUNEN y cols. (1977); sin embargo, es inferior al 31% citado por BECKER y SCHAMPI (1973) o al 29% de BERGQVIST y HALLBÖÖK (1980). Todas estas incidencias se refieren a los resultados obtenidos mediante test de captación de fibrinógeno en pacientes sometidos a cirugía general que recibieron dextrano 70.

Nuestra incidencia de TVP en este grupo ha resultado superior al 21% encontrado por KLINE y cols. (1975) y GRUBER y cols. (1977b), así como al 19,5% de BOROW y GOLDSON (1981).

No se ha sospechado ningún episodio embólico en

este grupo de pacientes que recibieron dextrano.

Con objeto de mejorar los resultados obtenidos por la heparina a bajas dosis, en los años setenta se propone la asociación a ésta de un agente vasoconstrictor, la dihidroergotamina. Con esta medicación combinada se consiguen resultados muy favorables en Alemania (BUTTERMAN, 1975; HÖR y cols., 1976). Así pues se llevan a cabo algunos estudios prospectivos en los que se confirma la eficacia de esta profilaxis combinada para la prevención de la TVP postoperatoria en cirugía general (KAKKAR y cols., 1979; PEDERSEN y CHRISTIANSEN, 1983; MULTICENTER TRIAL COMMITTEE, 1984; DISERIO y SASAHARA, 1985; VETH y cols., 1985).

También se han referido buenos resultados en cuanto a la reducción del embolismo pulmonar, aunque este aspecto ha sido menos estudiado en este tipo de cirugía (HÖR y cols., 1976).

En cirugía ortopédica y traumatológica es donde quizá se hayan obtenido los mejores resultados, tanto en la reducción de la TVP (STAMATAKIS y cols., 1977; BERGQVIST y cols., 1980; SCHÖNDORF y WEBER, 1980; MORRIS y HARDY, 1981), como en la de embolismo pulmonar fatal (GRUBER, 1982).

A pesar de estos datos referidos, son todavía muchos los autores que consideran escasa la experiencia clínica conseguida con esta asociación medicamentosa

(HIRSH, 1981; RUSSELL, 1983; RUCKLEY, 1985; EDITORIAL, 1986). Incluso algunos prestigiosos autores ni la mencionan en revisiones relativamente recientes (SALZMAN, 1983; JAY y HULL, 1984).

En las encuestas llevadas a cabo en los últimos años, el porcentaje de aceptación de la heparina-dihidroergotamina por parte de los cirujanos generales es muy bajo en el Reino Unido (MORRIS, 1980), Estados Unidos (CONTI, 1981) y Suecia (BERGQVIST, 1985). En nuestro país es prácticamente inexistente (ARCELUS y cols., 1988).

Probablemente la causa de esta escasa aceptación de un método tan prometedor sea -además de considerar que aún ha sido poco estudiado-, el temor a las complicaciones que pueden derivarse del efecto vasoconstrictor del componente dihidroergotamina de dicho preparado (EDITORIAL, 1986; KNEIST y cols., 1987). En este sentido se han publicado algunas complicaciones vasculares -en número muy escaso- en pacientes que recibían heparina-dihidroergotamina (CUNNINGHAM y cols., 1984; GATTERER, 1986).

En nuestro estudio hemos utilizado -por vez primera en nuestro país- el *Heparin-dihydergot*[®] (Sandoz), preparado que contiene en un mismo vial 0,7 ml de una solución estéril con 0,5 mg de mesilato de dihidroergotamina y 5.000 UI de heparina sódica. La pauta utilizada

ha sido la misma que para el grupo que sólo recibió heparina, con objeto de poder comparar los resultados, no sólo clínicos, sino en cuanto a su repercusión tromboelastográfica.

Mediante los dos métodos diagnósticos utilizados en este estudio, se han detectado 12 casos de TVP en los 93 pacientes que recibieron heparina y dihidroergotamina, lo que representa una incidencia de 12,9 %, coincidente con la encontrada por PEDERSEN y CHRISTIANSEN (1983). Sin embargo es superior a la referida por la mayoría de los estudios más amplios llevados hasta la fecha, en los que se sitúa en torno al 9% (HÖR y cols., 1976; MOSER y cols., 1981; DISERIO y SASAHARA, 1985; VETH y cols., 1985; COLDITZ, TUDEN y OSTER, 1986). En casi todos estos estudios el diagnóstico de la ETV se hizo mediante el test de captación de fibrinógeno. Pues bien, si consideramos solo nuestros casos diagnosticado por dicho método, la incidencia de TVP se reduce a 11,8%, cifra ésta que se asemeja más a la de la mayoría de los autores. No olvidemos que los pacientes estudiados por nosotros eran de alto riesgo; así por ejemplo, en este grupo sufrían neoplasias malignas el 28% de los casos, presentando obesidad importante más del 23%, antecedentes conocidos de ETV y varices en los miembros inferiores el 25,7%.

No se ha presentado en este grupo de pacientes que recibían *heparin-dihidergot*[®] ningún caso sospechoso de

sufrir embolismo pulmonar.

Comparando la incidencia de TVP postoperatoria en los grupos de nuestro estudio, se puede comprobar que ésta fué inferior en los pacientes que recibieron *heparin-dihidergot*[®] (12,9%), que en los heparinizados (18,8%) o en los que se administró dextrano (26,8%); sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas para $p < 0,05$. Al no haber encontrado en la literatura un estudio en cirugía general realizado simultáneamente en tres grupos de pacientes con las medidas profilácticas estudiadas por nosotros, compararemos nuestros resultados con los de otros en los que se utilizaron algunos de ellos. Así, la mayoría de los autores constata una reducción en la incidencia de la ETV cuando se utiliza heparina-dihidroergotamina, mayor a la lograda por la heparina administrada convencionalmente en solitario. Sin embargo, las diferencias no son estadísticamente significativas para HÖR y cols. (1976), KAKKAR y cols., (1979), MOSER y cols. (1981), ni para VETH y cols. (1985). El único estudio en el que la diferencia fué significativa ($p < 0,05$) ha sido el multicéntrico americano (DISERIO y SASAHARA, 1985), en el que recordemos que el 16,8% de los heparinizados sufrieron TVP, frente al 9,4% de los que recibieron heparina-dihidroergotamina.

Respecto al dextrano, BERGQVIST y HALLBÖÖK (1980) encontraron una eficacia significativamente menor que

con la heparina, mientras que BOROW y GOLDON (1981) no aprecian diferencias significativas, al igual que GRUBER y cols. (1977b).

No hemos encontrado estudios llevados a cabo en cirugía general en los que se compare la incidencia de TVP postoperatoria cuando se utiliza dextrano o heparina-dihidroergotamina. Sí se han llevado a cabo, en cambio, para valorar la eficacia frente a la ETV de estos dos fármacos en cirugía de cadera, no resultando significativas las diferencias (BERGQVIST y cols., 1980; GRUBER, 1982; FREDIN y cols., 1984).

Respecto del grupo control, la incidencia de TVP que hemos encontrado ha sido significativamente menor en el grupo heparinizado ($p < 0,05$), siendo todavía mayor la significación para el grupo que recibió *heparin-dihydroergot*[®] ($p < 0,01$) (TABLA 22). Este resultado coincide con la experiencia de los autores antes mencionados. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y el dextrano ($p > 0,2$). Esto coincide con lo referido por varios autores (BECKER y SCHAMPI, 1973; KLINE y cols., 1975; HUTTUNEN y cols., 1977; BERGQVIST y HALLBÖÖK, 1980).

Analizando las trombosis según su localización, no se encuentran diferencias significativas entre los grupos estudiados en cuanto a las de localización proximal, mientras que las diferencias se mantienen iguales

en las distales, con la misma significación estadística que las referidas para el total de los casos (TABLA 21). Ello quizá sea debido al pequeño porcentaje que representan, en conjunto, las trombosis proximales. No obstante, a pesar de carecer de significación estadística, el porcentaje que estas representan sobre el total de trombosis de cada grupo es menor en el grupo heparina-dihidroergotamina (25%) y dextrano (27%), que en el que solo recibió heparina (31,5%). Estos resultados son similares a los de IMMELMAN y cols. (1979), pero difieren de los de GALLUS y cols. (1976) y KAKKAR (1978), que a diferencia de nosotros- encontraron una reducción significativa en el porcentaje de TVP proximales en los pacientes heparinizados, respecto del grupo control.

En el estudio multicéntrico americano (DISERO y SASAHARA, 1985) el 5% de los pacientes que recibieron heparina-dihidroergotamina y el 10% de los controles, sufrieron TVP proximal. Estos porcentajes se aproximan a los nuestros -que resultaron 3,2 y 8,6%, respectivamente-, y tampoco presentan diferencias significativas.

Se aprecia una reducción en el porcentaje de trombosis bilaterales en los tres grupos tratados respecto del control, pero sin que las diferencias tengan significación estadística (TABLA 21). Obtienen los mismos resultados IMMELMAN y cols (1979).

La cronología de aparición de las trombosis veno-

sas fué similar en los tres grupos tratados y sin diferencias estadísticas entre ellos o con el grupo control, lo que coincide con lo encontrado por GRUBER y cols. (1977) y por BERGQVIST y HALLBÖÖK (1980). La gran mayoría de las trombosis sufridas por nuestros enfermos se iniciaron durante los tres primeros días del postoperatorio (TABLA 23).

Alrededor del 50% de los pacientes de todos los grupos de nuestro estudio que sufrieron TVP detectada mediante el test de fibrinógeno marcado y cerca del 70% de los casos diagnosticados por ultrasonidos y confirmados por flebografía, presentaron algún síntoma o signo clínico sugerente de este proceso, cuando fueron sometidos a una minuciosa exploración física diaria. Ello confirma la escasa fiabilidad de los datos clínicos para el diagnóstico de la ETV, tal y como destacan FORBES y LOWE (1987).

Consideramos que la asociación del test de captación de fibrinógeno y los ultrasonidos permite detectar la mayor parte de las TVP a cualquier nivel del árbol venoso de los miembros inferiores (SUMNER, 1986). Dada la gran sensibilidad de esta asociación -superior a la conseguida cuando solo se practica el test de captación del fibrinógeno-, ha sido utilizada por otros autores en estudios similares al nuestro (IMMELMAN y cols., 1979; BOROW y GOLDSON, 1981; MOSER y cols., 1981).

3.- EFECTOS SECUNDARIOS DESFAVORABLES DE LA PROFILAXIS MEDICAMENTOSA UTILIZADA EN ESTE ESTUDIO PARA LA PREVENCIÓN DE LA ETV POSTOPERATORIA

La incidencia de presentación de complicaciones derivadas de la utilización de fármacos para prevenir la ETV -fundamentalmente hemorrágicas- es un aspecto importante a valorar en todo estudio de este tipo. Sin embargo -como destacan SEGLIAS y GRUBER (1979)-, *" los datos sobre complicaciones hemorrágicas varían considerablemente de un autor a otro y a menudo no hay informes comparativos sobre efectos secundarios. Sería deseable prestar mayor atención a éstos en próximos estudios "*.

Por otra parte, es interesante apuntar aquí, que en la encuesta americana sobre el grado de aceptación de las medidas profilácticas, el 36% de los cirujanos opinaron que los agentes antitrombóticos provocan un excesivo número de complicaciones hemorrágicas (CONTI, 1982). Esta fué la causa expresada por el 13 % de los cirujanos suecos y el 30% de españoles para no recurrir a estas medidas (BERGQVIST, 1985; ARCELUS y cols., 1988).

La heparinización profiláctica se asocia a complicaciones hemorrágicas de distinta gravedad en un porcentaje que oscila de 0 a 27%, según RILES y PACHTER (1983).

Analizando la literatura al respecto, los resulta-

dos son muy variables, ya que hay estudios en los que se ha podido apreciar un aumento estadísticamente significativo de complicaciones hemorrágicas en pacientes sometidos a heparinización profiláctica -especialmente hematomas de la herida operatoria y sangrado excesivo durante la intervención-, respecto al grupo control (GALLUS y cols, 1976; GRUBER y cols., 1977; PACHTER y RILES, 1977; NICOLAIDES, 1978; GRUBER y cols., 1980; NICOLAIDES y cols., 1984; JIMENEZ y COLS., 1987). En la experiencia de algunos autores ha sido tal la gravedad de algunas de la hemorragias sufridas, que se han replanteado la indicación de la heparinización profiláctica sistemática en sus pacientes (BRITTON y cols., 1977; RILES y PACHTER, 1983; VAN OIJEN, 1986).

Por el contrario, otros autores no han encontrado dicho aumento en la frecuencia de estas complicaciones (ABERNETHY y HARSTUK, 1974; COVEY, SHERMAN y BAUE, 1975; SAGAR, MASSEY y SANDERSON, 1975; IMMELMAN y cols., 1979).

Para BERGQVIST (1983) es mayor la incidencia de las hemorragias postoperatorias cuando se administran 15.000 UI diarias de heparina -en vez de 10.000-, mientras que SEGLIAS y GRUBER (1979), tras revisar el problema, no encuentran tales diferencias.

Respecto al dextrano, en general se presentan menos complicaciones hemorrágicas que con la heparina, y

sólo un porcentaje discretamente mayor que en los controles (GRUBER y cols., 1977; BERGENTZ, 1978b; BERGQVIST y HALLBÖÖK, 1980; LJUNSTRÖM, 1983).

Se ha referido una incidencia similar de complicaciones hemorrágicas con el dextrano y la heparina-dihidroergotamina (BERGQVIST y cols., 1980; GRUBER, 1982), aunque FREDIN y cols. (1984) refieren un 7% de complicaciones hemorrágicas entre los pacientes que recibieron heparina-dihidroergotamina, frente a ninguno de los del grupo dextrano.

Parece ser que la asociación de dihidroergotamina a la heparina reduce el porcentaje de complicaciones hemorrágicas de ésta, pero las diferencias no son significativas (STAMATAKIS y cols., 1977; KAKKAR y cols., 1979; PEDERSEN y CHRISTIANSEN, 1983; VETH y cols., 1985; DISERIO y SASAHARA, 1985).

En nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el sangrado intraoperatorio, pérdida hemática por los drenajes, ni en el porcentaje de complicaciones hemorrágicas postoperatorias entre los tres grupos sometidos a profilaxis, entre sí, ni comparadas con el grupo control.

Es de destacar, que los cirujanos de nuestro Servicio -que desconocían el grupo a que pertenecían los pacientes operados por cada uno de ellos- estimaron que el sangrado intraoperatorio fué discretamente mayor de lo

lo habitual en el 21,7% de los pacientes heparinizados, frente al 16,5% de los controles, y lo consideraron excesivo en el 4,9% y 2,6%, respectivamente. En el grupo dextrano y heparina-dihidroergotamina los resultados obtenidos al respecto se sitúan en una posición intermedia entre los porcentajes señalados (TABLA 24).

Más objetiva resulta la valoración postoperatoria del número de hematomas surgidos en la herida operatoria (TABLA 25). En nuestra experiencia, y sin ser las diferencias estadísticamente significativas, el mayor porcentaje corresponde al grupo heparinado, con una incidencia de 6,9%. Esta es superior al 2,5% referido por GALLUS y HIRSH (1976) y al 4% recientemente aportado, en nuestro país, por JIMENEZ y cols (1987). Sin embargo, es similar al 7,7% encontrado en el estudio multicéntrico británico (KAKKAR, FOSSARD y CORRIGAN, 1975) y está muy por debajo de las cifras señaladas por PACHTER y RILES (1977) y por VAN OIJEN (1986).

Nuestras incidencias de hematomas en el grupo control, dextrano y *heparin-dihydroergot*[®] son superponibles a las señaladas por otros autores (GRUBER y cols., 1980 ; PEDERSEN y CHRISTIANSEN, 1983; DISERIO y SASAHARA, 1985).

Las cantidades de pérdidas hemáticas obtenidas por los drenajes no presentaron diferencias significativas en los pacientes de nuestro estudio; aunque el volumen

medio es mayor en el grupo que recibió dextrano (365 ml), al igual que en la experiencia de GRUBER (1982).

El dextrano ha provocado en un paciente, un cuadro que podría catalogarse de reacción anafilactoide grado I-II, consistente en discreta elevación de la temperatura, taquicardia e hipotensión, y que se inició tras infundir unos pocos mililitros del preparado, sin revestir una especial gravedad. El referido cuadro revirtió espontáneamente tras interrumpir la administración del dextrano. Así pues la incidencia de presentación de reacciones alérgicas ha sido de 1% en nuestra experiencia, similar al 1,1% encontrado por GRUBER y cols. (1977) y muy superior al 0,05% de la serie de LJUNGSTRÖM (1983). En algunos estudios no se han presentado reacciones de este tipo (BERGQVIST y HALLBÖÖK, 1980; FREDIN y cols., 1984), pero hay que destacar que el número de pacientes que recibieron dextrano fué escaso, aproximadamente de 60 casos.

No hemos observado ningún caso de isquemia arterial importante en los pacientes que recibían *heparin-dihydergot*[®], aunque tres casos (3,2%) refirieron sensación de parestesias en los dedos de las extremidades inferiores -sin pérdida de los pulsos tibial posterior o pedio- y que remitieron espontáneamente. Algunos casos aquejaron cefaleas ocasionales durante el tratamiento con este fármaco.

4.- VALORACION DE LA HIPERCOAGULABILIDAD POSTOPERATORIA DETECTADA MEDIANTE TROMBOELASTOGRAFIA Y LAS MODIFICACIONES INDUCIDAS POR LA HEPARINA, DEXTRANO O HEPARINA-DIHIDROERGOTAMINA, UTILIZADAS PARA LA PREVENCION DE LA ETV.

Durante el periodo postoperatorio se produce un estado hipercoagulable que ha podido ser demostrado por diversos métodos de laboratorio (SHARNOFF y cols, 1962; HEDLUND y BLOMBACK, 1979; LUNDQVIST y SWEDENBORG, 1981; BLAIR y cols., 1986; CHAYEN y cols., 1987). La tromboelastografía se ha mostrado -en la experiencia de muchos autores- como una prueba muy fiable para detectar y cuantificar la hipercoagulabilidad existente en situaciones tales como la obesidad (GARCIA-MONTEAVARO y cols., 1986), colocación de catéteres quirúrgicos (SPILLERT y cols., 1981) y el padecimiento de procesos neoplásicos malignos (ZUCKERMAN y cols., 1981).

En relación con la cirugía, hay numerosas publicaciones en las que se comprueba la gran utilidad de esta técnica para monitorizar el estado hipercoagulable propio del periodo postoperatorio (HOWLAND y cols., 1974; BUTLER, 1987; TORRAS y cols., 1980; FANO y GONZALEZ, 1983; BLAIR y cols., 1986). Para LEE y cols. (1976), la tromboelastografía es una de las pruebas más importantes para la detección de la hipercoagulabilidad, así como para la monitorización de la dinámica de la coagulación pre y postoperatoria. En el mismo sentido se expresan

CAPRINI y cols. (1976) y COLLINS y cols. (1976).

El estado hipercoagulable viene definido tromboelastográficamente por una reducción de las constantes longitudinales o cronométricas "r", "k" y "r+k", así como por un aumento de la constante transversal "am". Igualmente, sufren en este estado un incremento los índices "am/r+k" (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1964) y el denominado por RABY (1966) "Índice de Potencial Trombo-dinámico" ("IPT").

Nuestros resultados en el grupo control son coincidentes con los de la mayoría de los autores antes mencionados. En los pacientes incluidos en este grupo -que no recibieron profilaxis medicamentosa alguna-, los parámetros tromboelastográficos indicativos de hipercoagulabilidad sufrieron una modificación en tal sentido, que fué estadísticamente significativa en relación a sus valores preoperatorios, comparados para cada pacientes según el test de Student para muestras apareadas. La diferencia fué más significativa en el 7º día postoperatorio ($p < 0,001$) para "IPT" (TABLA 26). Esto contrasta con los resultados de HEDLUND y BLOMBACK (1979), que en 11 pacientes sometidos a prostatectomía encontraron que la hipercoagulabilidad -detectada por diversos métodos de laboratorio distintos de la tromboelastografía-, era máxima en el tercer día postoperatorio.

La constante "r" no sufrió modificaciones signifi-

cativas durante el postoperatorio (TABLA 26); pero ésta es precisamente -en la experiencia de ZUCKERMAN y cols., 1981)- la que menos importancia tiene en la identificación del estado hipercoagulable, además de ser la más influenciadas por múltiples factores (RABY, 1968).

Además de detectar situaciones de hipercoagulabilidad, la tromboelastografía permite identificar y cuantificar la situación contraria, es decir la hipocoagulabilidad. En este sentido, se han realizado estudios en los que se ha demostrado que ésta técnica permite monitorizar correctamente a pacientes heparinizados a dosis terapéuticas, con más fiabilidad incluso que la conseguida con los test habitualmente utilizados con tal fin (LEE y cols., 1980). Recientemente SPIESS y cols. (1987) refieren que la tromboelastografía es preferible a los tests convencionales de coagulación para predecir y evitar la aparición de hemorragias postoperatorias en pacientes sometidos a heparinización durante la utilización del "by-pass" cardiopulmonar. En un estudio experimental llevado a cabo en nuestro Servicio, RAMOS (1975) obtuvo buenos resultados -en este sentido- para ajustar la pauta de heparinización durante la circulación extracorpórea.

También es muy frecuente la utilización de esta prueba para la monitorización intraoperatoria del estado hemostático durante los trasplantes hepáticos -tanto en

Europa, como en Estados Unidos- ya que permite detectar , en pocos minutos y en el mismo quirófano, situaciones de hipocoagulabilidad, permitiendo su corrección antes de que surgan complicaciones hemorrágicas, y reduciendo por ello el volumen de sangre transfundida (KANG y cols., 1985; OWEN y cols., 1987).

La tromboelastografía se ha aplicado también al estudio de la actividad fibrinolítica de diversos activadores del plasminógeno, con mejores resultados que otras pruebas clásicamente utilizadas para valorar la fibrinólisis (SUMMARIA y cols., 1986).

Las modificaciones hemostáticas inducidas por la heparinización subcutánea a bajas dosis han sido estudiadas por muchos autores, mediante diferentes métodos de laboratorio.

Ya en 1962, SHARNOFF y cols. demostraron mediante coagulometría, que la heparina a bajas dosis es capaz de evitar el acortamiento del tiempo de coagulación, observado en los pacientes no tratados, pero sin llegar a provocar un efecto anticoagulante directamente medible por el referido método. En un estudio similar, KAKKAR y cols. (1972) comprobaron que en voluntarios sanos, la inyección subcutánea de 5.000 UI de heparina, prolongaba el tiempo de trombina durante varias horas, no siendo tan acentuado tal aumento en pacientes intervenidos. Parecidos resultados refieren GALLUS y cols. (1973) y

GUREWICH y cols. (1978) con el TPTa, destacando dichos autores, que en el 10-15% de los pacientes estudiados, se produjo una prolongación de los valores de éste tiempo a niveles propios de los conseguidos durante la heparinización terapéutica. Estos pacientes serían "hiperrespondedores" a la heparina, según los denominan GUREWICH y cols. (1978) y, en su experiencia sufrieron más complicaciones hemorrágicas.

También COOKE y cols. (1976) destacan la gran variabilidad de los niveles de heparinemia encontrados en 11 pacientes que recibieron heparina subcutánea antes de la intervención,. así como el hecho de que 5 de ellos presentaran más de 0,2 UI/ml, a las dos horas de la inyección de 5.000 UI de heparina.

HEDLUND y BLOMBACK (1979) hicieron una investigación en 21 pacientes a los que se había practicado una prostatectomía transvesical, estudiando la evolución postoperatoria del recuento de plaquetas, TPTa, tiempo de trombina, título de reptilase, *normotest*, fibrinógeno, factor VIII, productos de degradación del fibrinógeno, alfa-1-antitripsina y alfa-macroglobulina. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1) grupo de estudio constituido por 10 pacientes a los cuales se administraron 5.000 UI de heparina sódica por vía subcutánea una hora antes de la intervención y cada 12 horas en el postoperatorio durante cinco días; 2) grupo placebo formado por 11 pacientes a los que se les admi-

nistró 1 ml de suero salino isotónico con la misma pauta que en el primer grupo. La investigación fué diseñada para determinar el efecto indirecto de las dosis bajas de heparina subcutánea profiláctica sobre los parámetros estudiados, por lo cual las extracciones de sangre se practicaron a las 12 horas (extracción matinal) y a las 6 horas (extracción vespertina) de la última inyección de heparina. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros estudiados y los datos de laboratorio no sugirieron un aumento de riesgo de hemorragia en el grupo heparinizado

En esta investigación no se pretendió determinar el efecto directo de la heparina y por ello las extracciones de sangre se hicieron en la forma indicada. No obstante, en las determinaciones postoperatorias del TPTa (que reflejan el efecto directo de la heparina en el plasma) hechas tres horas después de la administración de la heparina preoperatoria, se apreció una tendencia hacia la reducción de la hipercoagulabilidad en el grupo heparinizado, aunque la diferencia respecto al grupo placebo no fué estadísticamente significativa. Asimismo, la hipercoagulabilidad postoperatoria fué más marcada en el grupo placebo que en el grupo heparinizado.

En los pacientes de nuestro estudio que recibieron heparina profiláctica a bajas dosis, se ha podido comprobar que sólo presentó modificaciones postoperatorias

en sentido hipercoagulable -estadísticamente significativas- el "IPT" en el tercer día del postoperatorio ($p < 0,02$). El resto de los parámetros no se modificaron en este día. Respecto al 7º día del postoperatorio, ningún parámetro mostró diferencias significativas, respecto de sus valores preoperatorios. Por tanto, la heparinización profiláctica consiguió reducir la tendencia a la hipercoagulabilidad registrada en los pacientes del grupo control.

Por otra parte, no se registraron modificaciones en sentido hipocoagulable en los pacientes de este grupo y por tanto, estos resultados tromboelastográficos no sugieren un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria en el grupo heparinizado (GRAFICOS 1, 2, 3 y 4), análogamente a lo señalado por HEDLUND y BLOMBACK (1979) -con otras técnicas de investigación- en el citado estudio.

Es muy escaso el número de estudios dirigidos a valorar las modificaciones tromboelastográficas provocadas por la heparinización profiláctica. En nuestro país, TORRAS y cols. (1980) estudiaron un grupo de pacientes que sufrían fracturas diversas de los miembros inferiores, valorando las modificaciones inducidas en el trazado tromboelastográfico por la heparina a bajas dosis, tanto en los intervenidos como en los sometidos a inmovilización. Comparan los resultados con los de un grupo "control", formado por voluntarios sanos, apreciando una

hipercoagulabilidad estadísticamente significativa. Ante estos resultados, concluyen los autores que la heparina profiláctica no ejerce influencia sobre los trazados tromboelastográficos. Esta conclusión debe enjuiciarse críticamente en nuestra opinión, ya que no se disponía de los valores de los diferentes parámetros tromboelastográficos de los mismos pacientes, previos a su heparinización. Además, el grupo control no era equiparable al heparinizado, ya que no sufría proceso patológico alguno. Los resultados hubieran sido más valorables si en el diseño de la investigación se hubiera incluido un grupo control de pacientes en los que no se hizo profilaxis con heparina, tanto en la serie tratada con métodos de inmovilización, como en la correspondiente a los que fueron operados.

Otros autores -al igual que nosotros- no han encontrado modificaciones tromboelastográficas estadísticamente significativas de hipercoagulabilidad durante el postoperatorio tras la administración de heparina profiláctica (SAGAR, MASSEY y SANDERSON, 1975).

Los resultados de nuestro estudio son equiparables a los de LUNDQVIST y SWEDENBORG (1981), quienes demostraron que la colecistectomía provocaba una situación de hipercoagulabilidad postoperatoria -detectada mediante un test de recalcificación modificado- que puede ser contrarrestada por la heparinización profiláctica. Para

ello, compararon los resultados del grupo heparinizado con los de otro de similares características que no recibió heparina. Pensamos que de esta forma sí se pueden valorar los efectos de dicha mediación sobre las pruebas de coagulación.

El dextrano ha sido menos estudiado desde el punto de vista tromboelastográfico, en lo que se refiere a la modificación que induce sobre el estado hipercoagulable.

En un estudio experimental, BLOOM y BREWER (1968) demostraron que el dextrano provoca unas alteraciones en el trazado tromboelastográfico en sentido hipocoagulable, diferenciables de las apreciadas tras la inyección de heparina intravenosa, y que son más acusadas cuando se asocian ambos fármacos. Para estos autores el dextrano y la heparina ejercen un efecto hipocoagulable sinérgico, aunque por distintos mecanismos.

En nuestro centro, VARA-THORBECK y cols. (1986) -autores también muy interesados en la tromboelastografía- han llevado a cabo un estudio en pacientes sometidos a prótesis total de cadera, comparando las modificaciones tromboelastográficas inducidas por la asociación de dextrano 70 y aspirina, con las obtenidas mediante la técnica de hemodilución moderada normovolémica, de la que es pionero en nuestro país el Profesor Vara, y que utiliza como método tromboprolifáctico en determinados pacientes de riesgo con buenos resultados (VARA-THORBECK

y GUERRERO, 1980; VARA-THORBECK y cols., 1981; ROSELL, 1985). Volviendo al referido estudio, los autores demostraron que la hemodilución con dextrano 70 provoca un descenso después de la intervención y en el primer día postoperatorio del "am/k" (estadísticamente significativo para $p < 0,05$), respecto de sus valores preoperatorios. Por el contrario, el descenso observado en el grupo dextrano 70-aspirina no tuvo significación estadística.

Nuestros resultados en los pacientes que recibieron dextrano 70 son coincidentes con los expresados en el citado estudio, ya que las constantes tromboelásticas e índice de potencial trombodinámico no sufrieron modificaciones significativas, a excepción de "r", que experimentó un acortamiento acusado en el tercer día postoperatorio ($p < 0,005$) (TABLA 28).

Tampoco apreciaron modificaciones significativas de la hipercoagulabilidad en el TPT ni en el tiempo de recalcificación LINBLAD y cols. (1984) en un grupo de pacientes sometidos a cirugía general y de cadera, a los que se administró dextrano 70 a dosis similares a las nuestras.

La dihidroergotamina -uno de los componentes básicos del *heparin-dihydergot*[®] utilizado en nuestro estudio- ha sido investigada para tratar de conocer si por sí sola es capaz de modificar las pruebas de coagulación. En este sentido, algunos autores refieren que es

capaz de prolongar significativamente el TPT, así como aumentar la actividad antitrombina del plasma, en comparación con pacientes que no reciben esta medicación (SVANBERG y cols., 1980; KAKKAR y cols., 1985). También COMEROTA, STEWART y WHITE (1985) opinan que actúa sinérgicamente con la heparina, no solo reduciendo el estasis venoso, sino también contrarrestando la hipercoagulabilidad.

Otros autores no han podido confirmar que la dihidroergotamina, por sí sola, ejerza influencia sobre la coagulación o fibrinólisis (LINBLAD y cols., 1983).

Para SAGAR y cols. (1976), la heparinemia es mayor cuando se administra la heparina asociada a dihidroergotamina, que si se inyecta aisladamente. Por el contrario, BEERMAN y LAHNBORG (1981) y SCHRAN y cols. (1983) no encuentran diferencias entre ambos grupos, por lo que concluyen que la dihidroergotamina no modifica la velocidad ni el porcentaje de absorción de la heparina inyectada subcutáneamente.

En los pacientes de nuestro estudio que recibieron *heparin-dihydergot*[®], las constantes e índices tromboelastográficos sufrieron modificaciones postoperatorias estadísticamente significativas en sentido hipercoagulable, equiparables a las encontradas en el grupo control, más acusadas en el séptimo día postoperatorio en lo que se refiere al "IPT". En un estudio de parecidas caracte-

rísticas al nuestro -pero determinando el TPT- KOPPENHAGEN y cols. (1981) refieren muy buenos resultados tromboprolifáticos con la heparina-dihidroergotamina, presentando escasas complicaciones hemorrágicas y mínima influencia sobre la coagulación.

LINBLAD y cols. (1984) no han podido observar diferencias significativas entre las modificaciones postoperatorias del TPT y tiempo de recalcificación ocurridas tras la administración de dextrano o dextrano más dihidroergotamina ; aunque -hasta cierto punto coincidiendo con nuestros resultados-, refieren que el tiempo de recalcificación fué significativamente más alto, respecto de su valor preoperatorio, en el cuarto día postoperatorio en los pacientes sometidos a prótesis total de cadera que recibieron dextrano, no así en los que recibieron la asociación. También parecen coincidir estos resultados con los de KOPPENHAGEN y cols. (1981), expuestos anteriormente.

En la Universidad de Navarra, ALFARO y cols. (1986) han comparado los efectos de la heparina y dihidroergotamina (administrados por separado, ya que no está comercializado en España el *heparin-dihydroergot*⁽⁶⁾), con los de un grupo control en ciertos parámetros de coagulación, en cirugía de cadera. Según sus resultados, parece ser escasa la influencia de tal asociación profiláctica sobre los cambios biológicos que aparecen en el postoperatorio, con excepción de la concentración de

monómeros de fibrina, que no se modificó en los tratados y sí aumentó en los controles.

No hemos encontrado en la literatura ningún estudio que investigue mediante la tromboelastografía las repercusiones sobre la coagulación de la administración profiláctica de *heparin-d hydergot*®.

Con objeto de comparar las modificaciones tromboelastográficas ocurridas en los distintos grupos de nuestro estudio entre sí, hemos realizado un análisis de la varianza (ANOVA 1) de los datos preoperatorios y del tercer y séptimo día del postoperatorio (TABLA 30).

No hemos encontrado diferencias significativas entre los valores preoperatorios del índice "IPT" de los cuatro grupos de nuestro estudio. Esto expresa que los pacientes de todos los grupos presentaban una coagulabilidad similar antes de la intervención, lo que permite realizar el análisis de los resultados postoperatorios, y hace aún más fiables los resultados referidos a la eficacia profiláctica de los distintos grupos.

En el tercer día postoperatorio sí hubo diferencias significativas ($p < 0,025$) entre el grupo control y el dextrano, pero solo para el "IPT", cuyo valor medio fué de 25,9 y 14,4, respectivamente.

En el séptimo día postoperatorio, los valores medios de los índices tromboelastográficos no mostraron

diferencias significativas entre los grupos estudiados.

De la valoración global de todo lo expuesto se desprende que los pacientes que no recibieron profilaxis medicamentosa presentaron una significativa hipercoagulabilidad postoperatoria, coincidente con una elevada incidencia de ETV.

Los pacientes que recibieron heparina no sufrieron o lo hicieron de forma menos significativa tal hipercoagulabilidad postoperatoria, y paralelamente presentaron un porcentaje significativamente menor de complicaciones tromboembólicas. Tampoco se pudo evidenciar en este grupo una marcada tendencia hipocoagulable. Recordemos a propósito de esto, que aunque este grupo es el que sufrió un mayor porcentaje de complicaciones hemorrágicas, la frecuencia de éstas no fué significativamente mayor que en los otros grupos.

El dextrano tampoco provocó modificaciones tromboelastográficas significativas, respecto de sus valores preoperatorios, aunque sí redujo las cifras medias de "IPT" de todos los integrantes del grupo -en el tercer día del postoperatorio- a unos niveles significativos en comparación con los del grupo control, pero nó respecto del grupo heparina ni heparina-dihidroergotamina. Estos resultados se asocian a una escasa incidencia de complicaciones hemorrágicas; pero la incidencia de ETV, aunque menor que la del grupo control, no es diferente con

significación estadística.

Por último, la heparina-dihidroergotamina ha proporcionado unos resultados que consideramos hasta cierto punto sorprendentes. No ha sido capaz de evitar la aparición de hipercoagulabilidad postoperatoria que, de hecho ha sido similar a la encontrada en el grupo control; sin embargo ha sido la que ha logrado una reducción más significativa de la incidencia de ETV. Coincidiendo con las modificaciones tromboelastográficas encontradas en este grupo, el *Heparin-dihydergot*[®] ha provocado una muy escasa incidencia de complicaciones hemorrágicas, casi comparable con la del grupo control.

Se nos plantean algunas cuestiones respecto al *Heparin-dihydergot*[®]: En primer lugar: ¿Se debe la distinta respuesta tromboelastográfica -comparada con el grupo heparinizado- a una más lenta absorción desde el tejido graso subcutáneo de la heparina cuando se asocia dihidroergotamina? Nos parece interesante determinar simultáneamente los niveles de heparinemia -en un proyecto futuro de investigación- para poder contestar a esta interrogante. Aunque ya hemos referido que BEERMAN y LAHN'BORG (1981) no encontraron diferencias significativas, los niveles de heparinemia detectados a las dos horas de la inyección subcutánea de *Heparin-dihydergot*[®] (0,055 UI/ml) fueron menores que cuando sólo se administró heparina (0,062 UI/ml). Por el contrario, a las 8

horas los valores correspondientes fueron 0,02 UI/ml y 0,017, respectivamente, lo que demuestra cierto retardo en la absorción de la heparina en el segundo grupo.

Por otra parte, la dihidroergotamina administrada aisladamente no ha conseguido resultados favorables en cuanto a la reducción de la ETV, así pues ¿ hasta qué punto la eficacia de la asociación heparina-dihidroergotamina es debida solamente al efecto venoconstrictor de la dihidroergotamina? No hay actualmente suficientes datos disponibles para poder contestar a esta pregunta, aunque para COMEROTA, STEWART y WHITE (1985), la reducción del éstasis lograda por éste fármaco evita la aparición de fisuras endoteliales, y con ello el estímulo a la adhesión plaquetaria y trombosis consiguiente. La eficacia de esta asociación se debería -según estos autores- a un sinergismo entre las acciones anticoagulantes de la heparina y las venoconstrictoras de la dihidroergotamina, lo cual justifica que los resultados tromboprolifáticos sean superiores cuando se usan ambos fármacos que cuando se administran cada uno de ellos por separado.

En conclusión, el *Heparin-dihydergot*[®] ha demostrado en este estudio que es un fármaco más eficaz que la heparina convencional a bajas dosis, e incluso que el dextrano, para prevenir la ETV postoperatoria en pacientes de riesgo moderado y alto -como han sido los de este estudio-, provocando menos complicaciones hemorrágicas

que aquellos y sin modificar la hipercoagulabilidad postoperatoria.

Por todo ello, consideramos que el *Heparin-dihydrogot*[®] representa una alternativa válida a la heparinización profiláctica convencional -dada su eficacia y seguridad-, en cirugía general y digestiva, incluso en pacientes de alto riesgo.

CONCLUSIONES

1.- La incidencia de presentación de trombosis venosas profundas postoperatorias -detectadas mediante el test de captación de fibrinógeno marcado- en pacientes sometidos a cirugía general que no reciben profilaxis medicamentosa (grupo control) es próxima al 30% y similar a la referida en la literatura.

2.- La administración profiláctica de dextrano reduce la incidencia de TVP postoperatorias, tanto de localización proximal como distal, pero sin diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control. Por el contrario, dicha reducción sí ha resultado significativa -en lo que a trombosis de localización distal se refiere- en los pacientes que reciben heparina a bajas dosis, y muy significativa en los que reciben la asociación de heparina y dihidroergotamina.

3.- No se ha apreciado un aumento significativo de la incidencia de complicaciones hemorrágicas con la utilización de los fármacos investigados. Es en el grupo de pacientes que recibieron heparina-dihidroergotamina en el que ésta fué menor, casi superponible a la del grupo control.

4.- No se han presentado efectos secundarios desfavorables de gravedad en ninguno de los pacientes que recibieron dextrano, heparina o heparina-dihidroergotamina como profilaxis de la ETV postoperatoria.

5.- La hipercoagulabilidad -habitual durante el periodo postoperatorio- es detectable mediante tromboelastografía realizada con sangre venosa total.

6.- Los pacientes no sometidos a profilaxis medicamentosa sufren un aumento estadísticamente significativo -durante la primera semana del postoperatorio- del índice de potencial trombodinámico (IPT) determinado mediante tromboelastografía.

7.- La heparina a bajas dosis y el dextrano, en mayor medida consiguen evitar la referida hipercoagulabilidad postoperatoria, detectable mediante tromboelastografía.

8.- La asociación de heparina y dihidroergotamina neutraliza la hipercoagulabilidad postoperatoria -detectada tromboelastográficamente- en menor grado que la heparina por sí sola o el dextrano.

9.- En vista de los buenos resultados obtenidos en la prevención de la ETV postoperatoria, así como la buena tolerancia y sencillez de su administración, el *Heparin-dihydergot*[®]-utilizado por vez primera en nuestro país con expresa autorización para realizar esta investigación- representa una alternativa más favorable que la heparinización profiláctica convencional, sobre todo en pacientes con elevado riesgo tromboembólico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ABERG, M.; BERGENTZ, S.E. y HEDNER, U. (1975)
The effect of dextran on the lisability of ex vivo thrombi.
Ann. Surg., 181: 342-345.
- 2.- ABERG, M.; HEDNER, U. y BERGENTZ, S.E. (1979)
Effect of dextran on factor VIII (antihaemophilic factor) and platelet function.
Ann. Surg., 189: 243-247.
- 3.- ABERG, M.; NILSSON, I.M. y HEDNER, U. (1973)
Antithrombin III after operation.
Lancet, II: 1337.
- 4.- ABERNETHY, E.A. y HARSTUK, J.M. (1974)
Postoperative pulmonary embolism. A prospective study.
Am. J. Surg., 128: 739-743.
- 5.- ABILGAARD, U. (1968)
Inhibition of the thrombin-fibrinogen reaction by heparin in the absense of cofactor.
Scand. J. Haematol., 5: 432-439.
- 6.- AHLBERG, A.; NYLANDER, G.; ROBERTSON, C. et al. (1968)
Dextran in prophylaxis of thrombosis in fractures of the hip.
Acta Chir. Scand., 387: 83.
- 7.- ALDERSON, P.O.; BIELLO, D.R.; GOTTSCHALK, A. et al. (1984)
Tc 99m DTPA aerosol and radioactive gases compared as adjuncts to perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism.
Radiology, 153: 515-521.
- 8.- ALDERSON, P.O.; DOPPMAN, J. .; DIAMOND, S.S. et al. (1978)
Ventilation-perfusion lung imaging and selective pulmonary angiography in dogs with experimental pulmonary embolism.
J. Nucl. Med., 19: 164-171.
- 9.- ALEGRE, A.; GOMEZ, J.M.; VELASCO, A. et al. (1987)
Necrosis dérmica y heparina.
Medicina Clínica, 88: 170.
- 10.- ALFARO, M.; PARAMO, J.A.; DE PABLOS, J. et al. (1986)
Enfermedad tromboembólica y modificaciones de la coagulación tras artroplastia total de cadera.
Sangre, 31: 145-155.
- 11.- ALLAN, A.; WILLIAMS, J.T.; BOLTON, J.P. et al. (1983)
The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., 70: 172-174.

- 12.- ALLEN, J.G.; ARENDRUP, H. y LINDEGAARD, P. (1979)
Calcium heparin or sodium heparin in low-dose prophylaxis?
Thromb. Haemostas., 42: 1064-1065.
- 13.- ALLEN, N.H.; JENKINS, J.D. y SMART, C.J. (1978)
Surgical haemorrhage in patients given subcutaneous heparin as prophylaxis against thromboembolism.
Br. Med. J., 1: 1326-1331.
- 14.- ALLENBY, F.; PFLUG, J.; BOARDMAN, L. et al. (1973)
Effects of external pneumatic intermittent compression on fibrinolysis in man.
Lancet, II: 1412-1414.
- 15.- ALMER, L.O. y JANZON, L. (1976)
Low vascular fibrinolytic activity in obesity.
Thromb. Res., 6: 171-176.
- 16.- ALTMAN, D.G. (1980)
Statistics and ethics in medical research: study design.
Br. Med. J., 281: 1267-1269.
- 17.- ALVAREZ FERNANDEZ-REPRESA, J. (1970)
Alteraciones de la coagulación en el postoperatorio.
Tesis Doctoral. Universidad de valladolid.
- 18.- ANDERSON, L.O.; BARROWCLIFFE, T.W.; HOLMER, E. et al. (1976)
Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration.
Thromb. Res., 9: 575-583.
- 19.- ANDERSON, L.O.; BARROWCLIFFE, T.W.; HOLMER, E. et al. (1979)
Molecular weight dependency of the heparin potentiated inhibition of thrombin and activated factor X. Effect of heparin neutralization in plasma.
Thromb. Res., 15: 531-541.
- 20.- ANDERSON, T.R.; BERNER, N.S.; LARSEN, M.L. et al. (1987)
Plasma heparin cofactor II, protein C and antithrombin elective surgery.
Acta Chir. Scand., 153: 291-296.
- 21.- ANNING, S.T. (1976)
The historical aspects.
En: Dodd, H. y Cockett, F.B. (Eds),
The pathology and surgery of the veins of the lower limb. pp. 3-17. Churchill Livingstone. Edinburgh.

- 22.- ANDERSON, J.R. (1980)
Disturbances of blood flow and body fluids.
En: **Muir's textbook of pathology** (11ª ed.), pp. 239-243. Arnold. London.
- 23.- ARCELUS IMAZ, I.Mª. (1983)
Trombosis venosas profundas.
En: Durán, H. (Ed.),
Tratado de patología y clínica quirúrgicas (vol.1), p.p. 547-577. Interamericana. Madrid.
- 24.- ARCELUS IMAZ, I.Mª. (1983 b)
Tromboembolismo pulmonar.
En: Durán, H. (Ed.),
Tratado de patología y clínica quirúrgicas (vol.1), p.p. 578-587. Interamericana. Madrid.
- 25.- ARCELUS MARTINEZ, J.I.; TRAVERSO, C.I.; LOPEZ-CANTARERO, M. et al. (1988)
Actitud ante la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria en los Servicios de Cirugía General españoles. Resultados preliminares de una encuesta nacional.
Cir. Esp., en prensa.
- 26.- ARONSEN, K.F.; EKELUND, G.; KINDMARCK, C.O. (1972)
Sequential changes of plasma proteins after surgical trauma.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 124: 127.
- 27.- ARONSON, D.L. y THOMAS, D.P. (1985)
Experimental studies on venous thrombosis: effects of coagulants, procoagulants and vessel contusion.
Thromb. Haemostas., 54: 866-870.
- 28.- ASTEDT, B.; BERNSTEIN, K.; CASSLEN, B. et al. (1980)
Estrogens and postoperative thrombosis evaluated by the radioactive iodine method.
Surg. Gynecol. Obstet., 151: 372-375.
- 29.- ATIK, M. (1967)
Dextran 40 and dextran 70: a review.
Arch. surg., 94: 664-670.
- 30.- ATIK, M.; HARKESS, J.W. y WICHMAN, H. (1970)
Prevention of fatal pulmonary embolism.
Surg. Gynecol. Obstet., 130: 403-413.
- 31.- ATKINS, P. y HAWKINS, L.A. (1965)
Detection of venous thrombosis in the legs.
Lancet, II: 1217-1219.
- 32.- AUDIER, M. y SERRADIMIGNI, A. (1964)
como interpretar un tromboelastograma, 77 pags. Daimon. Madrid.

- 33.- BARNES, R.W. (1977)
Radionuclide phlebography.
En: Rutherford, R.B. (Ed.),
Vascular surgery, p.p. 207-216. Saunders. Philadelphia.
- 34.- BARNES, R.W. (1978)
Invited commentary.
World. J. Surg., 2: 34-36.
- 35.- BARNES, R.W. (1982)
Doppler ultrasonic diagnosis of venous disease.
En: Bernstein, E.F. (Ed.),
Noninvasive diagnostic techniques in vascular surgery,
(2^a ed.) p.p. 452-458. Mosby. St. Louis.
- 36.- BARNES, R.W. (1982 b)
Algorithms for diagnosis and therapy of venous thrombo-
embolism.
En: Bernstein, E.F. (Ed.),
Noninvasive diagnostic techniques in vascular surgery,
(2^a ed.) p.p. 539-544. Mosby. St. Louis.
- 37.- BARNES, R.W.; WU, K.K. y HOAK, J.C. (1975)
The fallibility of the clinical diagnosis of venous
thrombosis.
J.A.M.A., 234: 605-610.
- 38.- BARNES, R.W.; RUSSELL, H.E.; WU, K.K. et al. (1976)
Accuracy of doppler ultrasound in clinically suspected
venous thrombosis of the calf.
Surg. Gynecol. Obstet., 143: 425-428.
- 39.- BARRIE, W.; WOOD, E.H.; CRUMLISH, P. et al. (1974)
Low dosage anocrod for prevention of thrombotic complica-
tions after surgery for fractured neck of femur.
Br. Med. J., 4: 130-133.
- 40.- BAUER, G.A. (1942)
A roentgenological and clinical study of the sequels of
thrombosis.
Acta Chir. Scand. Suplemento 74.
- 41.- BAUER, K.A.; KASS, B.L.; BEELER, D.L. et al. (1984)
Detection of protein C activation in humans.
J. Clin. Invest., 74: 2033-2041.
- 42.- BECKER, J. y SCHAMPI, B. (1973)
The incidence of postoperative venous thrombosis of the
legs.
Acta Chir. Scand., 139: 357.

- 43.- BEERMAN, B. y LAHNBORG, G. (1981)
Pharmakokinetics of heparin in healthy and obese subjects and in combination with dihydroergotamine.
Thromb. Haemostas., 45: 24-26.
- 44.- BELL, W.R.; SIMON, T.T. y DE METS, D.L. (1977)
The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli.
Am. J. Surg., 62: 335-368.
- 45.- BELL, W.R.; TOMASULO, P.A.; ALVING, B.M. et al. (1976)
Thrombocytopenia occurring during the administration of heparin. A prospective study in 52 patients.
Ann. Int. Med., 85: 155-160.
- 46.- BELL, W.R. y ZUIDEMA, G. (1979)
Low-dose heparin. Concern and perspectives.
Surgery, 85: 469-471.
- 47.- BENDER, F.; ARONSON, L.; HOUGIE, C. et al. (1980)
Bioequivalence of subcutaneous calcium and sodium heparin.
Clin. Pharmacol. Ther., 27: 224-227.
- 48.- BENTLEY, P.; KAKKAR, V.V.; SCULLY, M.F. et al. (1980)
An objective study of alternative methods of heparin administration.
Thromb. Res., 18: 177-187.
- 49.- BERGENTZ, S.E. (1978)
Dextran prophylaxis of venous thromboembolism.
En: Bergan, J.J. y Yao, J.S.T. (Eds.):
Venous problems, p.p. 213-225. Year book medical publishers. Chicago.
- 50.- BERGENTZ, S.E. (1978 b)
Dextran in the prophylaxis of pulmonary embolism.
World J. Surg., 2: 19-25.
- 51.- BERGQVIST, D. (1982)
Dextran and haemostasis. A review.
Acta Chir. Scand., 148: 633-640.
- 52.- BERGQVIST, D. (1983)
Postoperative venous thrombo-embolism. Frequency, etiology, prophylaxis, 234 pags. Springer-Verlag. Berlin.
- 53.- BERGQVIST, D. (1985)
Prevention of postoperative thromboembolism in Sweden. The development of practice during five years.
Thromb. Haemostas., 53: 239-241.

- 54.- BERGQVIST, D. y ARFORS, K.E. (1980)
Haemostatic platelet plug formation in the isolated rabbit mesenteric preparation. An analysis of red blood cell participation.
- 55.- BERGQVIST, D.; DAHLGREN, S.; EFSING, O. et al. (1975)
Thermographic diagnosis of deep vein thrombosis.
Br. Med. J., 2: 685-686.
- 56.- BERGQVIST, D.; EFSING, H.O.; HALLBÖÖK, T. et al. (1979)
Thromboembolism after elective and posttraumatic hip surgery -a controlled prophylactic trial with dextran and low-dose heparin.
Acta Chir. Scand., 145: 213-218.
- 57.- BERGQVIST, D.; EFSING, H.O.; HALLBÖÖK, T. et al. (1980)
Prevention of postoperative complications. A prospective comparison between dextran 70, dihydroergotamine heparin and a sulphated polysaccharide.
Acta Chir. Scand., 146: 559-568.
- 58.- BERGQVIST, D. y HALLBÖÖK, T. (1978)
A comparison between subcutaneous low-dose sodium and calcium heparin. Propylaxis of postoperative deep vein thrombosis and side effects of treatment.
Acta Chir. Scand., 144: 339-345.
- 59.- BERGQVIST, D. y HALLBÖÖK, T. (1980)
Prophylaxis of postoperative venous thrombosis in a controlled trial comparing dextran 70 and low-dose heparin. A study with the 125 I-fibrinogen test.
World J. Surg., 4:239-244.
- 60.- BERGQVIST, D. y LINBLAD, B. (1984)
The thrombo prophylactic effect of graded elastic compression stockings in combination with dextran 70.
Arch. Surg., 119: 1329-1331.
- 61.- BERGQVIST, D. y LINBLAD, B. (1985)
A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients.
Br. J. Surg., 72: 105-108.
- 62.- BERGQVIST, D.; LINBLAD, B. y LJUNGSTROM, K.G. (1984)
Does dihydroergotamine potentiate the thromboprophylactic effect of dextran 70? A controlled prospective study in general and hip surgery.
Br. J. Surg., 71: 516-521.
- 63.- BERGQVIST, D.; LJUNGNER, H. y NILSSON, M. (1982)
Venous emptying from the calf.
Acta Chir. scand., 148: 669-673.

- 64.- BERGQVIST, D. y NILSSON, B. (1987)
The influence of low molecular weight heparin in combination with dihydroergotamine on experimental thrombosis and haemostasis.
Thromb. Haemostas., 58: 893-895.
- 65.- BERNSTEIN, E.F. (1978)
The role of operative inferior caval interruption in the management of venous thromboembolism.
World J. Surg., 2: 61-71.
- 66.- BETTMANN, M.A. (1987)
Contrast phlebography.
En: Hirsh, J. (Ed.),
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods, p.p. 20-32. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- 67.- BETTMANN, M.A. (1987 b)
Pulmonary angiography.
En: Hirsh, J. (Ed.),
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods, p.p. 150-160. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- 68.- BETTMANN, M.A.; SALZMAN, E.W.; ROSENTHAL, D. et al. (1980)
Reduction in venous thrombosis complicating phlebography.
A. J. R., 134: 1169-1172.
- 69.- BIELLO, D.R.; MATTAR, A.G.; McKNIGHT, R.C. et al. (1979)
Interpretation of ventilation-perfusion studies in patients with suspected pulmonary embolism.
A.J.R., 133: 1033-1040.
- 70.- BIELLO, D.R.; MATTAR, A.G.; OSEI-WUSU, A. et al. (1979)
Interpretation of indeterminate lung scintigrams.
Radiology, 133: 189-194.
- 71.- BLAIR, S.D.; MENASHI, S.; SAMSON, D. et al. (1986)
Can the hypercoagulability of surgery be measured?
Br. J. Surg., 73: 500.
- 72.- BLOOM, W.L. y BREWER, S. (1968)
The independent yet synergistic effect of heparin and dextran.
Acta Chir. Scand., 387 (supl.): 53-57.
- 73.- BONAL, J. y GARCIA, B. (1987)
Estudio costo-efectividad de las jeringas precargadas frente a sistemas clásicos de presentación de los inyectables.
Farmacia Hospitalaria, 9: 69-80.

- 74.- BONNAR, J. (1975)
Thromboembolism in obstetric and gynecological patients.
En: Nicolaides, A.N. (Ed.),
Thromboembolism: aetiology, advances in prevention and treatment, p.p. 311-340. M.T.P. Lancaster.
- 75.- BONNAR, J. y WALSH, J. (1972)
Prevention of thrombosis after pelvis surgery by British dextran 70.
Lancet, II: 614.
- 76.- BONTEMPO, F.A. (1987)
Monitoring of coagulation during liver transplantation.
How much is enough?
Mayo Clin. Proc., 62: 848-849.
- 77.- BORDES, B. y FONTCUBERTA, J. (1986)
La enfermedad tromboembólica. 210 pags. Fondo editorial Sanofi. Barcelona.
- 78.- BOROW, M. y GOLDSON, H. (1981)
Postoperative venous thrombosis. Evaluation of five methods of treatment.
Am. J. Surg., 141: 245-251.
- 79.- BOTTIGER, L.E.; BOMAN, G.; EKLUND, G. et al. (1980)
Oral contraceptives and thromboembolism disease: effect of lowering oestrogen content.
Lancet, I: 1097-1101.
- 80.- BOYD, W. (1955)
Pathology for the surgeon. 737 pags. Saunders. Philadelphia.
- 81.- BRITTON, B.J.; FINCH, D.R.A. y GILL, P.G. (1977)
Low-dose heparin.
Lancet, II: 604.
- 82.- BROMMER, E.J.P. (1981)
The effect of ticlopidine upon platelet function, haemorrhage and postoperative thrombosis in patients undergoing suprapubic prostatectomy.
J. Int. Med. Res., 9: 203.
- 83.- BROOKS, D.E. (1988)
Mechanisms of red cell aggregation.
En: Platt, D. (Ed.),
Blood cells rheology and aging. pp. 158-162. Springer Verlag. Berlin.
- 84.- BROWSE, N.L. (1977)
Prevención de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar por métodos farmacológicos.
Triángulo, 16: 29-33.

- 85.- BROWSE, N.L. (1978)
The prevention of venous thromboembolism by mechanical methods.
En: Bergan, J.J. y Yao, J.S.T. (Eds.),
Venous problems. p.p. 563-569. Year book medical publishers. Chicago.
- 86.- BROWSE, N.L. y CLEMENSON, G. (1974)
Sequelae of an 12⁵ I-fibrinogen detected thrombus.
Br. Med. J., 2: 468-470.
- 87.- BROWSE, N.L.; CLEMENSON, G.; BATTEMAN, N.T. et al. (1976)
Effect of intravenous dextran 70 and pneumatic leg compression on incidence of postoperative pulmonary embolism.
Br. Med. J., 2: 1281-1286.
- 88.- BROWSE, N.L.; CLEMENSON, G. y LEA-THOMAS, M. (1980)
Is the postphlebitic leg always postphlebitic? Relation between phlebographic appearances of deep-vein thrombosis and late sequelae.
Br. Med. J., 281: 1167-1170.
- 99.- BROWSE, N.L. y HALL, J.H. (1969)
Effect of dipyridamole in the incidence of clinically detectable deep vein thrombosis.
Lancet, II: 718-720.
- 100.- BROWSE, N.L.; JACKSON, B.T.; MAYO, M.E. et al. (1974)
The value of mechanical methods of preventing postoperative calf vein thrombosis.
Br. J. Surg., 61: 214-233.
- 101.- BROZOVIC, M. (1977)
Physiological mechanisms in coagulation and fibrinolysis.
Br. Med. Bull, 33: 231-238.
- 102.- BUCHANAN, M.R.; BONEAU, B.; OFOSU, F. et al. (1985)
The relative importance of thrombin inhibition and factor Xa inhibition to the antithrombotic effects of heparin.
Blood, 65: 198-201.
- 103.- BURCH, J.W.; STANFORD, N. y MAJERUS, P.W. (1978)
Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin.
J. Clin. Invest., 61: 314-319.
- 104.- BURKITT, D.P. (1972)
Varicose veins, deep vein thrombosis and hemorrhoids. Epidemiology and suggested aetiology.
Br. Med. J., 2: 556-561.

- 105.- BUTLER, M.J. (1975)
Coagulation and fibrinolytic response during operative surgery.
Br. J. Surg., 62: 666-669.
- 106.- BUTLER, M.J. (1978)
Thromboelastography dering and after elective abdominal surgery.
Thromb. Haemostas., 39: 488-495.
- 107.- BUTSON, R. (1981)
Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery.
Am. J. Surg., 142: 525-531.
- 108.- BUTTERMAN, G. (1975)
Investigation on postoperative thromboembolism prophylaxis with new medication.
Dtsch. Med. Wsch., 100: 2065-2069.
- 109.- CAIROLS, M.A. y CAPDEVILA, J.M. (1980)
Factores trombogénicos en el paciente postoperado.
Acta Chir. Catal., 1: 4-9.
- 110.- CAPRINI, J.A.; ZUCKERMAN, L.; COHEN, E. **et al.** (1976)
The identification of accelerated coagulability.
Thromb. Res., 9: 167-180.
- 111.- CARLIN, G.; KARLSTROM, G.; MODIG, G. **et al.** (1980)
Effect of dextran on fibrinolysis inhibition activity in blood after major surgery.
Acta Anesth. Scand., 24: 375-379.
- 112.- CARRERAS, L.O. (1980)
Thrombosis and thrombocytopenia induced by heparin.
Scand. J. Haematol., 25 (supl.): 64-80.
- 113.- CARTER, A.E. y EBAN, R. (1973)
The prevention of postoperative deep venous thrombosis with dextran 70.
Br. J. Surg., 60: 681-687.
- 114.- CARTER, A.E.; EBAN, R. y PERRET, R.D. (1971)
Prevention of postoperative deep venous thrombosis and pulmonary embolism.
Br. Med. J., 1: 312-314.
- 115.- CASTILLO, R. y BASTIDA, E. (1988)
Fisiología de la hemostasia.
En: Sans-Sabrafén, J. (Ed.),
Hematología clínica. (2ª ed.). pp. 547-571. Doyma. Barcelona.

- 116.- CASTILLO, R. y ORDINAS, A. (1988)
Trombosis e hipercoagulabilidad. Terapéutica antitrombótica.
En: Sans-Sabrafén, J. (ed.),
Hematología clínica. (2ª ed.). pp. 633-647. Doyma.
Barcelona.
- 117.- CATE, J.W.; HUISMAN, M.V. y BULLER, H.R. (1987)
Diagnosis of deep venous thrombosis: non-invasive vs
invasive diagnostic procedures.
Thromb. Haemostas., 58: 52.
- 118.- CELLA, G.; LANE, D.A.; MCGREGOR, I. et al. (1979).
Absorption of different salts of heparin following
subcutaneous injection.
Thromb. Haemostas., 42: 299.
- 119.- CERRATO, D.; ARIANO, C. y FIACCINO, F. (1978)
Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in
neurosurgical patients.
J. Neurosurg., 49: 378-383.
- 120.- CHAYEN, D.; BLAIR, S.D.; MCCOLLUM, C.N. et al. (1987)
Prediction of postoperative DVT by saline dilution.
Thromb. Haemostas., 58: 384.
- 121.- CHRISMAN, O.D.; SNOOK, G.A.; WILSON, T.C. et al. (1976)
Prevention of venous thromboembolism by administration
of hydroxichloroquine.
J. Bone Joint Surg., 58: 918-920.
- 122.- CLAGETT, G.P. y SALZMAN, E.W. (1975)
prevention on venous thrombosis.
Prog. Cardiovasc. Dis., 17: 345-366.
- 123.- CLARKE, H.G.; FREEMAN, T. y PRYSSE-PHILIPS, W.E. (1971)
Serum protein changes after injury.
Clin. Science, 40: 337.
- 124.- CLARKE-PEARSON, D.; DELONG, E.R.; SYNAN, I.S. et al.
(1987)
Variables associated with postoperative deep venous
thrombosis: a prospective study of 411 gynecology pa-
tients and creation of a prognostic model.
Obstet. and Gynecol., 69: 146-150.
- 125.- CLAYTON, J.K.; ANDERSON, J.A. y McNICOL, G.P. (1976)
Preoperative prediction of postoperative deep vein
thrombosis.
Br. Med. J., 2: 910-916.
- 126.- CLOUSE, L.H.; COMP, P.C. et al. (1986)
The regulation of haemostasis: the protein C system.
N. Engl. J. Med., 314: 1298-1304.

- 127.- COE, N.; COLLINS, R.; KLEIN, L. et al. (1978)
Prevention of deep vein thrombosis in urological patients. A controlled randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots.
Surgery, 83: 230-234.
- 128.- COLDITZ, G.A.; TUDEN, R.L. y OSTER, R.G. (1986)
Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomized clinical trials.
Lancet, II: 143-146.
- 129.- COLE, E.R. (1984)
Coagulation and fibrinolysis.
En: Wu, K.K. (Ed.),
Pathophysiology and management of thromboembolic disorders. pp. 47-64. PSG. Littleton.
- 130.- COLLINS, G.J.; AHR, D.J.; RICH, N.M. et al. (1976)
Detection and management of hypercoagulability.
Am. J. Surg., 132: 767-770.
- 131.- COMEROTA, A.J.; CRANLEY, J.J.; COOK, S.E. et al. (1982)
Phlebography - Results of a ten-year experience.
Surgery, 91: 5-12.
- 132.- COMEROTA, A.J.; STEWART, G.J. y WHITE, J.V. (1985)
Combined dihydroergotamine and heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis: proposed mechanism of action.
Am. J. Surg., 150: 39-44.
- 133.- COMEROTA, A.J.; WHITE, J.V. y KATZ, M.L. (1985)
Diagnostic methods for deep vein thrombosis: venous doppler examination, phlebography, iodine-125 fibrinogen uptake and phlebography.
Am. J. Surg., 150: 14-24.
- 134.- COMP, P.C. (1986)
Hereditary disorders predisposing to thrombosis.
En: Collier, P.S. (Ed.),
Progress in hemostasis and thrombosis (vol. 8). Grunne & Stratton.
- 135.- COMP, P.C. y ESMON, C.T. (1984)
Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S.
N. Engl. J. Med., 311: 1525-1528.
- 136.- CONTI, S. y DASCHBACH, M. (1982)
Venous thromboembolism prophylaxis. A survey of its use in the United States.
Arch. Surg., 117: 1036-1040.

- 137.- COOKE, E.D.; BOWCOCK, S.; LLOYD, M.J. et al. (1977)
Intravenous lignocaine in prevention of deep venous thrombosis after elective surgery.
Lancet, II: 797-798.
- 138.- COOKE, E.D.; BOWCOCK, S.; PILCHER, M.F. et al. (1975)
Serum fibrinogen degradation products in diagnosis of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after surgery.
Lancet, II: 51-54.
- 139.- COOKE, E.D.; DAWSON, M.; IBBROTON, R.M. et al. (1977)
Failure of orally administered hydroxychloroquine sulphate to prevent venous thromboembolism following elective hip operations.
J. Bone Joint Surg., 59a: 496-500.
- 140.- COOKE, E.D.; LLOYD, M.J.; BOWCOCK, S. et al. (1976)
Monitoring during low dose heparin.
N. Engl. J. Med., 294: 1066.
- 141.- COOKE, D.E. y PILCHER, M.F. (1974)
Deep vein thrombosis: preclinical diagnosis by thermography.
Br. J. Surg., 61: 971-978.
- 142.- COVENTRY, N.B.; NOLAN, D.R. y BECKENBAUGH, R.B. (1973)
"Delayed" prophylactic anticoagulation: a study of results and complications in 2012 total hip arthroplasties.
J. Bone Joint Surg., 55a: 1487-1492.
- 143.- COVEY, T.H.; SHERMAN, L. y BAUE, A.E. (1975)
Low-dose heparin in postoperative patients. A prospective coded study.
Arch. Surg., 110: 1021-1026.
- 144.- CRANDON, A.J.; PEEL, K.R.; ANDERSON, J.A. et al. (1980)
Postoperative deep vein thrombosis: identifying high-risk patients.
Br. Med. J., 281: 343-344.
- 145.- CRANDON, A.J.; PEEL, K.R.; ANDERSON, J.A. et al. (1980
b)
Prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis: selective use of low-dose heparin in high-risk patients
Br. Med. J., 281: 345-347.
- 146.- CRANLEY, J.J.; KRAUSE, R.J. y STASSER, E.S. (1961)
Chronic venous insufficiency of the lower extremity.
Surgery, 49: 48-58.

- 147.- CUNNINGHAM, M.; DE TORRENTE, A.; EKOE, J.M. et al. (1984)
Vascular spasm and gangrene during heparin-dihydroergo-
tamine prophylaxis.
Br. J. Surg., 71: 829-831.
- 148.- DAVIES, J.A: y McNICOL, J. (1978)
Blood coagulation in pathological thrombus formation and
the detection in blood of a thrombotic tendency.
Br. Med. Bull., 34: 113-121.
- 149.- DAVIS, F.M.; QUINCE, M. y LAURENSEN, V.G. (1980)
Deep vein thrombosis and anaesthetic technique in emer-
gency hip surgery.
Br. Med. J., 281: 1528-1529.
- 150.- DAWSON, A.A.; BENNET, B.; JONES, P.F. et al. (1981)
Thrombotic risk of staging laparotomy with splenectomy
in Hodgkin's disease.
Br. J. Surg., 68: 842-845.
- 151.- DE BOER, A.C.; HAN, P.; TURPIE, A.G. et al. (1981)
Plasma and urine beta-thromboglobulin concentration in
patients with deep vein thrombosis.
Blood, 50: 693-698.
- 152.- DE GAETANO, G. (1984)
Plaquetas, trombosis y aterosclerosis. 132 pags. Masson.
Barcelona.
- 153.- DE GAETANO, G. y VERMYLEN, J. (1973)
Effect of aspirin on the thromboelastogram of human
blood.
Thrombos. Diathes. Haemorr., 30: 494-498.
- 154.- DE NICOLA, P. (1957)
Thromboelastography. 132 pags. Thomas. Springfield.
- 155.- DE NICOLA, P. y CASSALE, G. (1988)
Hemostasis, microcirculation and thrombophilia in the
aged.
En: Platt, D. (Ed.),
Blood cells rheology and aging. pp. 177-193. Springer-
Verlag. Berlin.
- 156.- DE NICOLA, P. y MAZZETTI, G.M. (1955)
Evaluation of thromboelastography.
Am. J. Clin. Pathol., 25: 447-452.
- 157.- DE TAKATS, G. (1950)
Anticoagulants in surgery.
J.A.M.A., 142: 527-529.
- 158.- DE TAKATS, G. (1959)
Vascular surgery. 726 pags. Saunders. Philadelphia.

- 159.- DE TAKATS, G. (1971)
Heparin tolerance revisited.
Surgery, 70: 318-322.
- 160.- DE TAKATS, G. y VOIGHT, M.T. (1953)
The response of the clotting mechanism to ACTH.
Angiology, 4: 238.
- 161.- DEACON, J.M.; ANDERSON, P. y KAHN, O. (1980)
Technetium 99m-plasmin: a new test for the detection of
deep vein thrombosis.
Br. J. Radiol., 53: 673-677.
- 162.- DEAN, R. (1978)
Isotope venography.
En: BERGAN J.J. y YAO, J.S.T. (Eds.),
Venous problems, p.p. 227-237. Year book medical publi-
shers. Chicago.
- 163.- DENSON, K.W. y BONNAR, J. (1973)
The measurement of heparin. A method based on the poten-
tiation on antifactor Xa.
Thrombos. Diath. Haemorr., 30: 471-479.
- 164.- DEWEESE, M.S. (1978)
Invited commentary
World J. Surg., 2: 68-69.
- 165.- DEXTER, L y FOLCH-PI, F. (1974)
Venous thrombosis. An account of the first documented
case.
J.A.M.A., 228: 195.
- 166.- DEYKIN, D. y WESSLER, S. (1964)
Activation products, factor IX, serum thrombotic accele-
rator activity, and serum induced thrombosis.
J. Clin. Invest., 43: 160-166.
- 167.- DIAZ, F.; SOCIAS, M.S. y SELLES, E. (1980)
Actividad comparada de preparados heparínicos.
Comunicación presentada al XXIV congreso nacional de la
asociación española de farmacéuticos de hospitales.
- 168.- DINESS, V.; NIELSEN, J.I.; PEDERSEN, P.C. et al. (1986)
A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic ef-
fects of a low molecular weight heparin (LHN-1) and
conventional heparin.
Thromb. Haemostas., 55: 410-414.
- 169.- DISERIO, F.J. y SASAHARA, A.A. (1985)
United States trial of dihydroergotamine and heparin
prophylaxis of deep vein thrombosis.
Am. J. Surg., 150: 25-32.

- 170.- DOCUMENTA GEIGY (1975)
Tablas científicas (7ª ed.). 819 pags. Geigy División Farmacéutica.
- 171.- DODD, H. y COCKETT, F. (1976)
The pathology and surgery of the veins of the lower limb. 323 pags. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- 172.- DOUSS, T.W. (1976)
The clinical significance of venous thrombosis of the calf.
Br. J. Surg., 63: 377-378.
- 173.- DURAN SACRISTAN, H. (1967)
Trombosis y embolias arteriales.
Ponencia presentada al VII Congreso Nacional de Cirugía (Madrid, 20-23 de septiembre).
- 174.- DURAN SACRISTAN, H. (1969)
Symposium sobre tromboflebitis y embolia de pulmón. 241 pags. Editado por Laboratorios Made. Madrid.
- 175.- EDITORIAL (1985)
Dihidroergotamina-heparina para prevenir la trombosis venosa profunda postoperatoria.
The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 7: 63-64.
- 176.- EDITORIAL (1985 b)
Dihydroergotamine mesylate-heparin sodium.
Drugs of Today, 21: 350-353.
- 177.- EDITORIAL (1986)
Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism.
J.A.M.A., 256: 744-749.
- 178.- ELLIOT, R.; VON KAULLA, K. y BLOUNT, G.S. (1961)
Thromboelastographic studies with a twenty four-hour schedule for subcutaneous heparin.
Circulation, 24: 1206-1213.
- 179.- ERDI, A.; THOMAS, D.P.; KAKKAR, V.V. et al. (1976)
Effect of low-dose heparin on whole-blood viscosity.
Lancet, II: 342.
- 180.- ESQUIVEL, C.; BERGQVIST, D.; BJORK, C. et al. (1982)
Effect of volume expanders on the liseability of ex-vivo thrombi in the rabbit.
Acta Chir. Scand., 148: 359-364.
- 190.- ESTES, J.W. (1974)
Pharmacokinetics of heparin distribution and elimination.
Thromb. Diathes. Haemorr., 33: 26-37.

- 191.- FANO, R. y GONZALEZ, H. (1983)
Valor de la tromboelastografía en la detección de la hipercoagulabilidad postoperatoria.
Barcelona Quirúrgica, 26: 288-294.
- 192.- FANOUS, L.H.; GRAY, A. y FELMINGHAM, J. (1977)
Severe anaphylactoid reactions to dextran 70.
Br. Med. J., 2: 1189.
- 193.- FISBACH, D.P. y FOGDALL, R.P. (1981)
Basics of clotting and lysis.
En: **Coagulation: the essentials**. p.p. 9-47. Williams & Wilkins. Baltimore.
- 194.- FLANC, C.; KAKKAR, V.V. y CLARKE, M.B. (1968)
The detection of venous thrombosis of the legs using 125 I-labelled fibrinogen.
Br. J. Surg., 55: 742-747.
- 195.- FLANIGAN, D.P.; GOODREAU, J.J.; BURNHAM, S.J. et al. (1978)
Vascular-laboratory diagnosis of clinically suspected acute deep-vein thrombosis.
Lancet, II: 331-334.
- 196.- FORBES, C.D. y LOWE, G.D.O. (1987)
Clinical diagnosis.
En: Hirsh, J. (Eds.),
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods. p.p. 9-19. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- 197.- FOTI, M.E. y GUREWICH, V. (1980)
Fibrin degradation products and impedance plethysmography measurements in the diagnosis of acute deep vein thrombosis.
Arch. Intern. Med., 140: 903-906.
- 198.- FRANCESCHI, C. (1982)
Diagnostico vascular por ultrasonografía doppler. 145 pags. Toray-Masson. Barcelona.
- 199.- FRANCIS, C.W.; MARKHAM, R.E. Jr.; BARLOW, G.H. et al. (1983)
Thrombin activity of fibrin thrombi and soluble plasmin derivatives.
J. Lab. Clin. Med., 102: 220-228.
- 200.- FREDIN, H.O.; ROSBERG, B.; ARBORELIUS, M. et al. (1984)
On thromboembolism after total hip replacement in epidural analgesia: a controlled study of dextran 70 and low-dose heparin combined with dihydroergotamine.
Br. J. Surg., 71: 58-60.

- 201.- FREDIN, H.O.; LINBLAD, B.; JAROSZEWSKI, H. **et al.** (1985)
Prevention of thrombus after hip fracture surgery. Comparison of dextran 70 with and without dihydroergotamine.
Acta Chir. Scand., 151: 681-684.
- 202.- FREDIN, H.; NILSSON, B.; ROSBERG, B. **et al.** (1983)
Pre- and postoperative levels of antithrombin III with special reference to thromboembolism after total hip replacement.
Thromb. Haemostas., 49: 158-161.
- 203.- GALLUS, A.S. (1976)
Venous thromboembolism: incidence and clinical risk factors.
En: Madden, J.L. y Hume, M. (Eds.),
Venous thromboembolism: prevention and treatment. p.p. 1-32. Appleton-Century-Crofts. New York.
- 204.- GALLUS, A.S. (1982)
Trombosis venosa establecida y embolismo pulmonar.
Clínica hematológica, 9: 335-365.
- 206.- GALLUS, A. y HIRSH, J. (1975)
Small dose subcutaneous heparin in preventing deep venous thrombosis.
En: Nicolaides, A.N. (Ed),
Thromboembolism: aetiology, advances in prevention and treatment. p.p. 233-242. MTP. Lancaster.
- 207.- GALLUS, A.S.; HIRSH, J. y GENT, M. (1973)
Relevance of preoperative and postoperative blood tests to postoperative leg-vein thrombosis.
Lancet, II: 806-811.
- 208.- GALLUS, A.S.; HIRSH, J.; TUTTLE, R.J. **et al.** (1973)
Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis.
N. Engl. J. Med., 288: 545-554.
- 209.- GARCIA-MONTEAVARO, M.L.; RODRIGUEZ, M.; DIEZ, M.L. **et al.** (1986)
Thromboelastographic assays of the clotting process in situations of obesity and caloric restriction.
Rev. Esp. Fisiol., 42: 57-62.
- 210.- GATTERER, R. (1986)
Ergotism as complication of thromboembolic prophylaxis with heparin and dihydroergotamine.
Lancet, II: 638-639.
- 211.- GAZZANIGA, A.B. (1977)
The iodine-125 fibrinogen uptake test.
En: RUTHERFORD, R. B. (Ed),
Vascular surgery. p.p. 223-226. Saunders. Philadelphia.

- 212.- GENTON, E. (1974)
Guidelines for heparin therapy.
Ann. Int. Med., 80: 77-81.
- 213.- GIBBS, N.M. (1957)
Venous thrombosis of the lower limbs with particular
reference to bed-rest.
Br. J. Surg., 45: 209-213.
- 214.- GIMBRONE, M.A. Jr. (1986)
Vascular endothelium: nature's blood container.
En: **Vascular endothelium in hemostasis and thrombosis.**
pp. 1-13. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- 215.- GJORES, J.E. (1956)
The incidence of venous thrombosis and its sequelae in
certain districts of Sweden.
Acta Chir. Scand., 206 (supl.): 1-88.
- 216.- GOLDBERG, R.J.; SENEFF, M.; GORE, J.M. et al. (1987)
Occult malignant neoplasm in patients with deep venous
thrombosis.
Arch. Int. Med., 147: 251-253.
- 217.- GOLDHABER, J.; BURING, J.E. y HENNEKENS, C.H. (1987)
Cancer and venous thromboembolism.
Arch. Int. Med., 147: 216.
- 218.- GOODALL, R.J. y GREENFIELD, L.J. (1980)
Clinical correlations in the diagnosis of pulmonary
embolism.
Ann.Surg., 191: 219-223.
- 219.- GOMEZ ALONSO, A.; LOZANO, F.; ALMAZAN, A. et al. (1985)
Ultrasonografía y pletismografía de impedancia versus
flebografía en el diagnóstico de la trombosis venosa
profunda.
Angiología, 37: 136-137.
- 220.- GORDON, Y.B.; COOKE, E.D.; BOWCOCK, S.A. et al. (1977)
Noninvasive screening for venous thromboembolic disease.
Br. J. Haematol., 35: 505-510.
- 221.- GORDON-SMITH, I.C.; HICKMAN, J.A. y EL MASRI, S.H.
(1972)
The effect of the fibrinolytic inhibitor epsilon-amino-
caproic acid on the incidence of deep vein thrombosis
after prostatectomy.
Br. J. Surg., 59: 522-524.
- 222.- GRAM, J.; JESPERSEN, J. y ASTRUP, T. (1985)
Carta al director.
Lancet (Ed. Esp.), 6: 93-94.

- 223.- GREENFIELD, L.J. (1976)
Pulmonary embolism: diagnosis and treatment.
Curr. Probl. Surg., 13: 1-52.
- 224.- GREENFIELD, L.J. (1978)
Intraluminal techniques for vena caval interruption and
pulmonary embolectomy.
World J. Surg., 2: 45-59.
- 225.- GREISSLER, H.; BAKER, W.; NAND, S. et al. (1981)
Heparin induced thrombosis with periferal arterial oc-
clusion. Treatment with intra-arterial urokinase.
Thromb. Haemostas., 54: 100.
- 226.- GRIFFIN, J.H.; EVATT, B.; ZIMMERMAN, T.S. et al. (1981)
Deficiency of protein C in congenital thrombotic disea-
se.
J. Clin. Invest., 68: 1370-1373.
- 227.- GRIFFITH, J.G. y BOGGS, R.B. (1964)
Long term heparin therapy.
Am J. Cardiol., 39: 14-26.
- 228.- GROLLMAN, J.H.Jr.; GYEPES, M.T. y HELMER, E. (1970)
Transfemoral selective bilateral pulmonary arteriography
with a pulmonary-artery-seeking catheter.
Radiology, 134: 195-198.
- 229.- GRUBER, U.F. (1982)
Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by
heparin dihydroergotamine or dextran 70.
Br. J. Surg., 69: 54-58.
- 230.- GRUBER, U.F. (1985)
Prevention of fatal pulmonary embolism in patientes with
fractures of the neck of the femur.
Surg. Gynecol. Obstet., 161: 37-42.
- 231.- GRUBER, U.F.; BAUSER, P.; FRICK, J. et al. (1977)
Sulphynpirazone and postoperative deep vein thrombosis.
Eur. Surg. Res., 9: 303-310.
- 232.- GRUBER, U.F.; FRIDRICH, R.; DUCKERT, F. et al. (1977 b)
Prevention of postoperative thromboembolism by dextran
40, low-doses of heparin or xantinol nicotinate.
Lancet, I: 207-210.
- 233.- GRUBER, U.F.; SALDEEN, T.; BROKOP, T. et al. (1980)
Incidence of fatal postoperative pulmonary embolism
after prophylaxis with dextran 70 and low-dose heparin:
an international multicentre study.
Br. Med. J., 67: 69-72.

- 234.- GUREWICH, V.; NUNN, T.; KURIAKOSE, T.T. et al. (1978).
Haemostatic effects of uniform, low-dose heparin in surgical patients.
Arch. Intern. Med., 138: 41-44.
- 235.- GUSTAFFSON, L.; APPELGREN, L. y MYRVOLD, H.E. (1977)
Flow improvement after defibrinogenation.
J. Surg. Res., 22: 113-117.
- 236.- HAAKE, D.A: y BERKMAN, S.A: (1987)
Estados de hipercoagulabilidad y trombosis venosa.
Hosp. Practice (ed. esp.), 2: 59-73.
- 237.- HAIMOVICI, H. (1976)
Management of ischemic venous thrombosis.
En: **Vascular surgery. Principles and techniques.** p.p. 836-844. McGraw-Hill. New York.
- 238.- HALL, J.; PAULI, R y WILSON, K, (1980)
Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy.
Am J. Surg., 63: 122-126.
- 239.- HALL, E.R. y RAFELSON, M. (1984)
Platelets and endotelium.
En: Wu, K.K. (Ed.),
Pathophysiology and management of thromboembolic disorders. pp. 19-45. PSG. Littleton.
- 240.- HALLET, J.W.; BREWSTER, D.C. y DARLING, R.C. (1985)
Tromboembolismo venoso.
En: **Manual de cuidados del paciente en cirugía vascular.** p.p. 247-258. Salvat. Barcelona.
- 241.- HAMER, J.D. (1972)
Investigation of edema of the lower limb following successful femoro-popliteal bypass surgery. The role of phlebography in demonstrating venous thrombosis.
Br. J. Surg., 59: 979.
- 242.- HAMER, J.D.; MALONE, P.C. y SILVER, I.A. (1981)
The PO2 in venous valve pocketts; its possible bearing on thrombogenesis.
Br. J. Surg., 68: 166-170.
- 243.- HANEL, K.C.; ABBOT, W.M.; REIDY, N.C. et al. (1981)
The role of two noninvasive tests in deep venous thrombosis.
Ann. Surg., 12: 725-730.
- 244.- HARKER, L.A. y SLICHTER, S.J. (1972)
Platelet and fibrinogen consumption in man.
N. Engl. J. Med., 287: 999-1003.

- 245.- HARRIS, W.H.; ATHANASOULIS, C.; WALTMAN, A.C. et al. (1976)
Cuff-impedance phlebography and 125 I-fibrinogen scanning versus roentgenographic phlebography for diagnosis of thrombophlebitis following hip surgery.
J Bone Joint Surg., 58 A: 7-11.
- 246.- HARRIS, W.H.; ATHANASOULIS, C.; WALTMAN, A.C. et al. (1985)
Prophylaxis of deep vein thrombosis after total hip replacement.
J. Bone Joint Surg., 67 A: 56-62.
- 247.- HARRIS, W.H.; RAINES, J.; ATHANASOULIS, C. et al. (1976)
External pneumatic compression versus warfarin in reducing thrombosis in high-risk patients.
En: Madden, J. y Hume, M. (eds.),
Venous thromboembolism. Prevention and treatment. p.p. 51-60. Appleton-Century-Crofts. New York.
- 248.- HARRIS, W.H.; SALZMAN, E.W.; ATHANASOULIS, C. et al. (1974)
Comparison of warfarin, low-molecular weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement.
J. Bone Joint Surg., 56 A: 1552-1556.
- 249.- HARRIS, W.H.; SALZMAN, E.; ATHANASOULIS, C. et al. (1977)
Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement.
N. Engl. J. Med., 297: 1246-1249.
- 250.- HATHAWAY, W.F. y HAYS, T. (1975)
Hipercoagulability in childhood cancer.
J. Pediat. Surg., 10: 893-899.
- 251.- HAVIG, Ö. (1977)
Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors.
Acta Chir. Scand. (supl.), 478.
- 252.- HEATHER, B.P.; JENNINGS, S.A. y GREENLAGH, R.M. (1980)
The saline dilution test. A preoperative predictor of DVT.
Br. J. Surg., 67: 63-65.
- 253.- HEATLEY, R.U.; HUGHES, L.E.; MORGAN, A. et al. (1976)
Preoperative or postoperative deep-vein thrombosis?
Lancet, I: 437-439.

- 254.- HEDLUND, P.O. y BLOMBACK, M. (1979)
The effect of prophylaxis with low dose heparin on blood coagulation parameters. A double blind study in connection with transvesical prostatectomy.
Thromb. Haemostas., 41: 337-344.
- 255.- HEDLUND, P.O. y BLOMBACK, M. (1981)
The effects of low dose heparin treatment in patients undergoing transvesical prostatectomy.
Urol. Res., 9: 147-151.
- 256.- HENDOLIN, H.; MATTILA, M. y POKOLAINEN, F. (1981)
The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the legs after open prostatectomy.
Acta Chir. Scand., 147: 425-429.
- 257.- HENKIN, R.E y QUINN, J.L: (1974)
Técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de la TVP.
Clin. Quir. Nort. Am., 54: 57-67.
- 258.- HILLS, N.H.; PLUG, J.; HEYASINGH, K. et al. (1972)
Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf.
Br. Med. J., 1: 131-134.
- 259.- HIRSH, J. (1981)
Prevention of deep venous thrombosis.
Br. J. Hosp. Med., 26: 143-147.
- 260.- HIRSH, J. (1988)
Clinical utility of impedance plethysmography in the diagnosis of recurrent deep-vein thrombosis.
Arch. Int. Med., 148: 519-520.
- 261.- HIRSH, J. y BRAIN, E.A. (1983)
Hemostasis and thrombosis. A conceptual approach. (2ª ed.). 164 pags. Churchill Livingstone. New York.
- 262.- HIRSH, J.; GENTON, E. y HULL, R. (1981)
Risk factors in thrombosis.
En: **Venous thromboembolism.** p.p. 19-41. Grune-Straton. New York.
- 263.- HIRSH, J.; HULL, R. (1978)
Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis.
World J. Surg., 2: 27-38.
- 264.- HOBBS, J.T. (1978)
Compression sclerotherapy of varicose veins.
En: Bergan, J.J. y Yao, J.S.T. (Eds.),
Venous problems. pp. 809-103. Yera book medical publishers. Chicago.

- 265.- HOBBS, J.T. (1979)
Síndrome postflebítico.
En: **Tratamiento de los transtornos venosos.** pp. 297-317.
Jims. Barcelona.
- 266.- HOBBS, J.T. y DAVIES, J.W. (1960)
Detection of venous thrombosis with ¹³¹I labelled fibrinogen in the rabbit.
Lancet, II: 134.
- 267.- HOHL, M.K.; LÜSCHER, K.P.; TICHY, J. et al. (1980)
Prevention of postoperative thromboembolism with dextran 70 or low dose heparin.
Obstet & Gynecol., 55: 2-10.
- 268.- HOLMER, E. (1980)
Anticoagulant properties of heparin and heparin fractions.
Scand. J. Haematol., 25 (supl.): 25-39.
- 269.- HÖR, G.; BUTTERMANN, G.; THEISINGER, W. et al. (1976)
Prevention of postoperative thromboembolism by various treatments.
Europ. J. Nucl. Med., 1: 197-203.
- 270.- HOWLAND, W.S.; CASTRO, B.; FORTNER, J.B. et al. (1974)
Hypercoagulability. Thromboelastographic monitoring during extensive hepatic surgery.
Arch. Surg., 108: 605-611.
- 271.- HRUSHESKY, W. (1978)
Subcutaneous heparin-induced thrombocytopenia.
Arch. Int. Med., 138: 1489-1491.
- 272.- HUBENS, A. (1980)
The prevention of deep vein thrombosis in abdominal surgery. The point of view of a surgeon.
Scand. J. Haematol., 25 (supl.): 150-160.
- 273.- HUISMAN, M.V.; BULLER, H.R. y CATE, J.W. (1988)
Utility of impedance plethysmography in the diagnosis of recurrent deep-vein thrombosis.
Arch. Int. Med., 148: 681-683.
- 274.- HULL, R.D. y HIRSH, J (1982)
Cost-effectiveness of noninvasive diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients.
En: Bernstein, E.F. (Ed.),
Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease.
.(2ª ed.). pp. 560-569. Mosby. St. Louis.

- 275.- HULL, R.D. y HIRSH, J. (1982 b)
125-I fibrinogen leg scanning.
En: Bernstein, E.F. (Ed.),
Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease.
pp. 497-501. Mosby. St. Louis.
- 276.- HULL, R.D.; HIRSH, J. y CARTER, C (1985)
Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning
in patients with suspected pulmonary embolism.
Chest, 88: 819-828.
- 277.- HULL, R.D.; HIRSH, J.; CARTER, C. et al. (1983)
Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and
venography for clinically suspected pulmonary embolism
with abnormal perfusion lung scan.
Ann. Intern. Med., 98: 891-899.
- 278.- HULL, R.D.; HIRSH, J.; SACKETT, D.L. et al. (1981)
Clinical validity of a negative venogram in patients
with clinically suspected venous thrombosis.
Circulation, 64: 622-625.
- 279.- HULL, R.D.; RASKOB, G.E.; CARTER, C. et al. (1988)
Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest
pain.
Arch. Intern. Med., 148: 838-844.
- 280.- HULL, R.D.; RASKOB, G.E. y HIRSH, J. (1987)
Practical approach to the diagnosis of pulmonary embolism.
En: Hirsh, J. (Ed.),
Thrombosis and pulmonary embolism. pp. 161-174.
Churchill livingstone. Edinburgh.
- 281.- HULL, R.D.; VAN AKEN, W.G.; HIRSH, J. et al. (1976)
Impedance plethysmography using the occlusive cuff
technique in the diagnosis of venous thrombosis.
Circulation, 53: 696-702.
- 282.- HUNTER, J.A.; DYE, W.S.; JAVID, H. et al. (1977)
Permanent transvenous occlusion of the inferior vena
cava. Experience with 60 patients.
Ann. Surg., 186: 491-498.
- 283.- HUTTUNEN, H.; MATTILA, M.A.; ALHAVA, E.M. et al. (1977)
Preoperative infusion of dextran 70 and dextran 40 in
the prevention of postoperative deep venous thrombosis
as confirmed by the 125-I labelled fibrinogen uptake
method.
Ann. Chir. Gynecol. Fenn., 66: 79-84.

- 284.- IMMELMAN, E.J.; JEFFERY, P.; BENNATAR, S.R. **et al** (1979)
Failure of low-dose heparin to prevent significant thromboembolic complications in high-risk surgical patients; interim reports of a prospective trial.
Br. Med. J., 1: 1447-1450.
- 285.- ISACSON, S y NILSSON, I.M. (1972)
Coagulation and platelet adhesiveness in recurrent "idiopathic" venous thrombosis and thrombophlebitis.
Acta Chir. scand., 138: 263-267.
- 286.- JACKMAN, F.R.; PERRY, B.J. y SIDONS, H. (1978)
Deep vein thrombosis after thoracotomy.
Thorax, 33: 761-767.
- 287.- JACOBSON, L.; MATTSON, S.; BERNSTEIN, K. **et al.** (1980)
A method for determination of the depth of thrombi after the injection of fibrinogen labelled with iodine 125.
Br. J. Radiol., 53: 668-673.
- 289.- JACQUES, L.B. (1979)
Heparin: an old drug with a new paradigm.
Science, 206: 528-533.
- 290.- JANSSEN, H. (1972)
Postoperative thromboembolism and its prevention with 500 ml dextran given during operation.
Acta Chir. Scand. (supl.), 427.
- 291.- JANSSEN, H.; SCHACHNER, J.; HUBBEARD, J. **et al** (1986)
The risk of deep venous thrombosis: a computerized epidemiologic approach.
Surgery, 101: 205-212.
- 292.- JANVRIN, S.B.; UR, A. y GREENHALGH, R.N. (1978)
Postoperative deep thrombosis, an association with haemodilution.
Br. J. Surg., 65: 825.
- 293.- JAQUES, L.B.; MAHADOO, J. y KAVANAUGH, L.W. (1976)
Intrapulmonary heparin. A new procedure for anticoagulant therapy.
Lancet, 11: 1157.
- 294.- JARRET, P.E.; MORLAND, M. y BROWSE, N.L. (1977)
idiopathic recurrent superficial thrombophlebitis; treatment with fibrinolytic enhancement.
Br. Med. J., 1: 933-934.
- 295.- JAV, R.M. y HULL, R.D. (1984)
Peripheral thrombosis.
En: Wu, K.K. (Ed.),
Pathophysiology and treatment of thromboembolic disorders. pp. 267-317. PSG. Littleton.

- 296.- JENNINGS, J.J.; HARRIS, W.H. y SARMIENTO, C. (1976)
A clinical evaluation of aspirin prophylaxis of thromboembolic disease after total hip arthroplasty.
J. Bone Joint surg., 58 A: 926-927.
- 297.- JESPERSEN, J. (1988)
Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation.
Danish Med. Bull., 35: 1-33.
- 298.- JIMENEZ BERNARDO, A.; GARCIA, F.; GARCIA, A. **et al.** (1983)
La flebografía isotópica en el diagnóstico precoz de las tromboembolias venosas postoperatorias.
Radiología, 25: 477-484.
- 299.- JIMENEZ BERNARDO, A.; ORTIZ, J.; GARCIA, A. **et al.** (1987)
Complicaciones de la heparinización profiláctica en cirugía general.
Cir. Esp., 42: 317-323.
- 300.- JOFFE, S.N. (1974)
Racial incidence of postoperative deep vein thrombosis in south Africa.
Br. J. Surg., 61: 982-983.
- 301.- JOFFE, S.N. (1976)
Drug prevention of postoperative deep vein thrombosis. A comparative study of calcium heparinate and sodium pentosan polysulphate.
Arch. Surg., 111: 37-40.
- 302.- JOHNSTON, K.W.; KAKKAR, V.V.; SPINDLER, J.J. **et al.** (1974)
A single method for detecting deep vein thrombosis.
Am. J. Surg., 127: 349-352.
- 303.- KAKKAR, V.V. (1978)
The current status of low-dose heparin in the prophylaxis of thrombophlebitis and pulmonary embolism.
World. J. Surg., 2: 3-12.
- 304.- KAKKAR, V.V. (1980)
Low-dose heparin. Present and future trends.
Sacnd. J. Haematol., 25 (supl.): 158-188.
- 305.- KAKKAR, V.V. (1982)
Prevención del tromboembolismo venoso.
Clínica hematológica, 9: 295-334.

- 306.- KAKKAR, V.V. (1983)
The routine of low-dose heparin in the perioperative period.
En: Delaney, J.P y Varco, R.L. (Eds.):
Controversies in surgery II. pp. 220-231. Saunders.
Philadelphia.
- 307.- KAKKAR, V.V. (1985)
Pathophysiologic characteristics of venous thrombosis.
Am. J. Surg., 158: 1-6.
- 308.- KAKKAR, V.V. (1987)
125-I fibrinogen scanning and other isotopic techniques.
En: hirsh, J. (Ed.),
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods. pp. 33-44. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- 309.- KAKKAR, V.V.; CORRIGAN, T.P. y FOSSARD, D.P: (1975)
Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: an international multicentre trial.
Lancet, II: 45-51.
- 310.- KAKKAR, V.V.; CORRIGAN, T.; SPINDLER, J. **et al.** (1972)
Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery.
Lancet II: 101.
- 311.- KAKKAR, V.V.; HOWE, C.T.; NICOLAIDES, A.N. **et al.** (1970)
Deep vein thrombosis of the leg. Is there a high risk group.
Am. J. Surg., 120: 527-532.
- 312.- KAKKAR, V.V.; LAWRENCE, D.; BENTLEY, P.G. **et al.** (1978)
A comparative study of low doses of heparin and a heparin analogue in the prevention of postoperative deep vein thrombosis.
Thromb. Res., 13: 111-122.
- 313.- KAKKAR, V.V. y MURRAY, W.J. (1985)
Efficacy of low-molecular weight heparin (CY 216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a cooperative study.
Br. J. Surg., 72: 786-790.
- 314.- KAKKAR, V.V.; STAMATAKIS, J.D. y BENTLEY, P.G. (1979)
Prophylaxis for postoperative deep-vein thrombosis. Synergistic effect of heparin and dihydroergotamine.
J.A.M.A., 241: 39-42.
- 315.- KAKKAR, V.V.; WELZEL, D.; MURRAY, W.J. **et al.** (1985)
Possible mechanism of the synergistic effect of heparin and dihydroergotamine.
Am. J. Surg., 150: 33-38.

- 316.- KAMM, R. y SHAPIRO, A. (1976)
Nemodynamics of external pneumatic compression.
En: Madden, J.L. y Hume, M. (Eds.),
Venous thromboembolism, prevention and treatment. pp.
125-129. Appleton-Century-Crofts. New York.
- 317.- KANG, Y.G.; MARTIN, D.J.; MARQUEZ, J. **et al.** (1985)
Intraoperative changes in blood coagulation and throm-
boelastographic monitoring in liver transplantation.
Anesth. Analg., **64**: 888-896.
- 318.- KAPLAN, K.L. y OWEN, J. (1987)
Blood tests in the diagnosis of venous thrombosis.
en: Hirsh, J. (Ed.),
**Venous thrombosis and pulmonary embolism. diagnostic
methods.** pp. 77-102. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- 319.- KAPSCH, D.; ADELSTEIN, E.; RHODES, G. **et al.** (1979)
Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis and hemo-
rrage.
Surgery, **86**: 148-155.
- 320.- KELTON, J.G.; HIRSH, J; CARTER, C. **et al.** (1978)
Thrombopenic effect of high dose aspirin in rabbits.
Relationship to inhibition of vessel wall synthesis of
prostaglandin I₂ like activity.
J. Clin. Invest., **62**: 892-895.
- 321.- KERSTEIN, M.D.; O'CONNELL, R.C. y McSWAIN, N.E. (1981)
Obesity is not a risk factor in thrombophlebitis.
Thromb. Haemostas., **46**:
- 322.- KIERKEGAARD, A. (1981)
Size of the thrombus in acute DVT and the significance
of patient's age and sex.
Acta Chir. Scand., **147**: 259-261.
- 323.- KIERKEGAARD, A.; NORGRÉN, L.; CLSSON, C. **et al.** (1987)
Incidence of deep vein thrombosis in dedridden non-
surgical patients.
Acta Med. Scand., **222**: 409-411.
- 324.- KIES, N.S. y KWAAN, H.C. (1982)
Thromboembolism in cancer patients.
En: Kwaan, H.C. y Bowie, E.J. (Eds.),
Thrombosis. Saunders. Philadelphia.
- 325.- KIIL, J. y JENSEN, F. (1978)
Pulmonary embolism associated with elective surgery
detected by ventilation-perfusion scintigraphy.
Acta Chir. Scand., **144**: 427-430.

- 326.- KIMCHE, D. y EISENKRAFT, S. (1971)
Prevention of postoperative thromboembolism by combined treatment with low-molecular weight dextran and a protei-nase inhibitor: a study with use of thromboelastogram.
Ann. Surg., 173: 164-172.
- 327.- KJAERGAARD, J.; ESBENSEN, K.; WILLE-JORGENSEN, P. et al (1985)
A multivariable pattern recognition study of risk factors indicating postoperative thromboembolism despite low-dose heparin in major abdominal surgery.
Thromb. Haemostas., 54: 409-411.
- 328.- KLINE, A.; HUGHES, L.E.; CAMPBELL, H. et al. (1975)
Dextran 70 in prophylaxis of thromboembolic disease after surgery: a clinically oriented randomized double-blind trial.
Br. Med. J., 2: 109-112.
- 329.- KLOTZ, T.A.; COHN, L.S. y ZIPSER, R.D. (1984)
Urinary excretion of thromboxane B2 in patients with venous thromboembolic disease.
Chest, 85: 329-335.
- 330.- KNEIST, W.; HEESSEN, V.; AFMANN, H. et al. (1987)
Ergotism in postoperative prophylaxis against thromboembolism.
Zent. Bl. Chir., 112: 1246-1435.
- 331.- KNIGHT, M.T. y DAWSON, R. (1976)
Effect of intermittent compression of the arms on deep venous thrombosis in the legs.
Lancet, II: 1265-1268.
- 332.- KNIGHT, M.T.; DAWSON, R. y MELROSE, D.G. (1977)
Fibrinolytic response to surgery. Labile and stable patients and their relevance to postoperative deep venous thrombosis.
Lancet, II: 370.
- 333.- KNISELY, M.H. (1965)
The settling and cementing together of blood cell mass.
En: SAWYER, P.N. (Ed.),
Biophysical mechanisms in vascular homeostasis and intravascular thrombosis. 379 pags. Appleton-Century-Crofts. New York.
- 334.- KOEKENBERG, L.J. (1962)
Experimental use of Macrodex as a prophylaxis against postoperative thromboembolism.
Bull. Soc. Int. Chir., 21: 501-504.

- 335.- KOLLER, F. (1949)
Die prophylaxe und therapie der thrombose mit antikoagulantien.
Helvet. Med. Acta, 16: 184-188.
- 336.- KOLLER, M.; SCHOCH, V; BUCHMANN, P. **et al.** (1986)
Low molecular weight heparin (KABI 2165) as thromboprophylaxis in elective visceral surgery.
Thromb Haemostas., 56: 243-246.
- 337.- KOPPENHAGEN, K.; HÄRING, A.; ZÜHLKE, A. **et al.** (1981)
Studies on coagulation physiology in perioperative thromboembolism prophylaxis in surgery.
Thromb. Haemostas., 46: 16.
- 338.- KRUSE-BLINKENBERG, H.O.; GORMSEN, J.; JENSEN, J. **et al.** (1980)
Low-dose heparin in elective abdominal surgery. Correlation between concentrations of heparin, antithrombin III and antiplasmin in patients with and without DVT.
Acta Chir. Scand., 146: 383-390.
- 340.- LAHNBORG, G. y BERGSTRÖM, K. (1975)
Clinical and haemostatic parameters related to thromboembolism and low-dose heparin prophylaxis in major surgery.
Acta Chir. Scand., 141: 590-595.
- 341.- LAHNBORG, G.; BERGSTRÖM, K.; FRIMAN, L. **et al.** (1974)
Effect of low-dose heparin on incidence of postoperative pulmonary embolism detected by photoscanning.
Lancet, I: 329-331.
- 342.- LAIWAH, H.; GILBERT, J.E.; ROSENBERG, R.D. **et al.** (1970)
Australia antigen in west of Scotland and North of England.
Lancet, II: 121-122.
- 343.- LANE, D.A.; IRELAND, H.; WOLFF, S. **et al.** (1982)
Plasma concentration of fibrinopeptide A, fibrinogen fragment B beta1-42 and beta-thromboglobulin following total hip replacement.
Thromb. Res., 26: 111-118.
- 344.- LANSFELD, M.; HERSHEY, F.B.; THORPE, L. **et al.** (1987)
Duplex B-mode imaging for the diagnosis of deep venous thrombosis.
Ach. Surg., 122: 587-591.
- 345.- LASIERRA, L.; MARTINEZ, M.; AZA, M. **et al.** (1985)
Trombosis venosa profunda y variaciones de antitrombina III en el postoperatorio.
sangre, 30: 9-14.

- 346.- LAWRENCE, D. y KAKKAR, V.V. (1980)
Post-phlebotic syndrome. A functional assessment.
Br. J. Surg., 67: 686-691.
- 347.- LAWRENCE, J.C.; XABREGAS, A.; GRAY, L. **et al.** (1977)
Seasonal variation in the incidence of deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., 64: 777-780.
- 348.- LECLERC, J.R.; HULL, R.D. y HIRSH, J. (1984)
The management of the postphlebotic syndrome and its differentiation from recurrent deep vein thrombosis.
En: Wu, K.K. (Ed.),
Thromboembolism disorders: pathophysiology and treatment. pp. 319-336. PSG. Littleton.
- 349.- LEE, B.Y.; MADDEN, J.L.; TRAINOR, F.S. **et al.** (1976)
Detection and prevention of deep vein thrombosis in the general surgical patient.
En, Madden, J.L. y Hume, M. (Eds.),
Venous thromboembolism: prevention and treatment. pp. 61-90. Appleton-Century-Crofts. New York.
- 350.- LEE, B.Y.; TAHA, S.; TRAINOR, F.S. **et al.** (1980)
Monitoring heparin therapy with thromboelastography and activated partial thromboplastin time.
World J. Surg., 4: 323-330.
- 351.- LEE, B.Y.; TRAINOR, F.S.; KAVNER, D. **et al.** (1979)
Monitoring of heparin therapy with thromboelastography.
Surg. Gynecol. Obstet., 149: 843-846.
- 352.- LEPORE, T.J.; SAVRAN, J.; VAN DER WATER, J. **et al.** (1978)
Screening for lower extremity deep venous thrombosis. An improved plethysmographic and doppler approach.
Am J. Surg., 135: 529-533.
- 353.- LEROY, J.; DELAHOUSSE, B.; LECLERC, M.H. **et al.** (1981)
Treatment of heparin associated thrombocytopenia and thrombosis with low molecular weight heparin.
Thromb Haemostas., 54: 100.
- 354.- LEYVRAZ, P.F.; RICHARD, J.; BACHMAN, F. **et al.** (1983)
Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement.
N. Engl. J. Med., 309: 954-958.
- 355.- LINBLAD, B.; BERGQVIST, D. y HALLBÖÖK, T. (1984)
Postoperative haemostatic changes in patients given thromboembolic prophylaxis with dextran 70 alone or in combination with dihydroergotamine.
Acta Chir. Scand., 150: 525-529.

- 356.- LINBLAD, B.; BERGQVIST, D. y HEDNER, U. (1983)
The effects of dihydroergotamine on platelets, coagulation and fibrinolysis, a study in healthy humans and in dogs.
Thromb. Res., 32: 35-38.
- 357.- LINDHAGEN, A.; BERGQVIST, D. y HALLBÖÖK, T. (1984)
Deep venous insufficiency after postoperative thrombosis diagnosed with 125-I labelled fibrinogen uptake test.
Br. J. Surg., 71: 511-515.
- 358.- LINK, K.P. (1959)
Discovery of dicumarol and its sequeale.
Circulation, 19: 97-107.
- 359.- LISBONA, R. (1986)
Radionuclide blood-pool imaging in the diagnosis of deep vein thrombosis of the leg.
En: Freeman, L.M. y Werssmann, H.S. (Eds.),
Nuclear medicine annual 1986. pp. 161-193. Raven press. new York.
- 360.- LISBONA, R.; STERN, J. y DERBEKYAN, V. (1983)
99 mTc red blood cell venography in deep vein thrombosis of the leg: a correlation with contrast venography.
Radiology, 143: 771-773.
- 361.- LJUNGNER, H.; BERGQVIST, D.; ISACSON, S. **et al.** (1981)
Comparison between the plasminogen activator activity in superficial, muscle and deep veins.
Thrombos. Res., 22: 295.
- 362.- LJUNGSTROM, K. (1983)
Dextran prophylaxis of katal pulmonary embolism.
World J Surg., 7: 767-772.
- 363.- LJUNSTROM, K. (1983 b)
Prophylaxis of postoperative thromboembolism with dextran 70: improvement of efficacy and safety.
Acta Chir. Scand., 514 8supl.): 1-40.
- 364.- LOPEZ, J.M.; ARCELUS, J.I.; RUIZ, J. **et al.** (1987)
Flebografía isotópica simultánea a gammagrafía de perfusión en pacientes con sospecha de tromboembolismo pulmonar.
Rev. Esp. Med. Nucl., 6: 36.
- 365.- LOVESIO, C. y MIROLI, A.B. (1987)
Hemorragias y trombosis. 414 pags. El ateneo. Buenos Aires.
- 366.- LOW, J. y BIGGS, J.C. (1978)
Comparative plasma heparin levels after subcutaneous sodium and calcium heparin.
Thromb. Haemostas., 40: 397-406.

- 367.- LOWE, G.D.O. (1982)
Valoración analítica de la hipercoagulabilidad.
Clin Hematol., 9: 152-190.
- 368.- LOWE, G.D.O. (1987)
Epidemiology and risk prediction of venous thrombosis.
Thromb. Haemostas., 58: 166.
- 369.- LOWE, G.D.O.; CAMPBELL, A.G.; MEEK, D.R. **et al.** (1979)
Subcutaneous anecrod in prevention of deep-vein thrombosis.
Lancet, I: 51.
- 370.- LOWE, G.D.O. y FORBES, C.D. (1985)
Agregación plaquetaria, hematocrito y fibrinógeno.
Lancet (ed. esp.), 6: 457-458.
- 371.- LOWE, G.D.O.; McARDLE, B.M.; CARTER, D.C. **et al.** (1982)
Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in elective gastrointestinal surgery.
Lancet, I: 409-412.
- 372.- LUNDQVIST, P.B. y SWEDENBORG, J. (1981)
Postoperative hypercoagulability, detection and measurement using a modified recalcification time system, effects of low dose heparin and types of surgery.
Thromb. Haemostas., 46: 16.
- 373.- McFARLANE, R.G. (1978)
Haemostasis: introduction.
Br. Med. Bull., 33: 183-185.
- 374.- MAIER, R.V. y CARRICO, C.J. (1986)
Developments in the resuscitation of critically ill surgical patients.
En: Mannick, J.A. (Ed.),
Advances in surgery (vol. 19). pp. 294-296. Year book medical publishers. Chicago.
- 375.- MANT, M.J.; O'BRIEN, B.D.; THONG, K. **et al.** (1977)
Hemorrhagic complications of heparin therapy.
Lancet, I: 1133-1135.
- 376.- MANUCCI, P.M.; KLUFT, C.; TRAAS, D.W. **et al.** (1986)
Congenital plasminogen deficiency associated with venous thromboembolism: therapeutic trial with stanazolol.
Br. J. Haematol., 63: 753-759.
- 377.- Mc BRIDE, K.; LA MORTE, W.W. y MENZOIAN, J.O. (1986)
Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism?
Arch. Surg., 121: 754-757.

- 378.- McKENNA, R.; GALANTE, J.; BACHMANN, F. **et al.** (1980)
Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression.
Br. Med. J., 1: 515-517.
- 379.- McLACHLAN, M.S.; THOMPSON, J.G.; TAYLOR, D.W. **et al.** (1979)
Observer variation in the interpretation of lower limb venograms.
A.J.R., 132: 227-229.
- 380.- McLACHLIN, A.D.; McLACHLIN, J.A.; JORY, T. **et al.** (1960)
Venous stasis in the lower extremities.
Ann. Surg., 152: 678-685.
- 381.- McNEIL, B.J. (1980)
Ventilation-perfusion studies and the diagnosis of pulmonary embolism.
J. Nucl. Med., 21: 319-323.
- 382.- MEADE, T.W. y NOTH, W.R.S. (1977)
Population-based distributions of haemostatic variables.
Br. Med. Bull., 33: 283-288.
- 383.- MEDEN-BRITTH, G. y TEIEN, A. (1979)
Infusion of purified antithrombin III to patients with fracture of the neck of the femur.
Eur. Surg. Res., 11: 289-293.
- 384.- MEDICAL RESEARCH COUNCIL (1972)
Effect of aspirin on postoperative venous thrombosis.
Lancet, II: 441-445.
- 385.- MELLANDER, S. y NORDENFELT, I. (1970)
Comparative effects of dihydroergotamine and noradrenaline on resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation.
Clin. Sci., 39: 183-201.
- 386.- MESSMER, K. (1975)
Hemodilution.
Surg. Clin. North. Am., 55: 659-665.
- 387.- MESSMER, K.; LJUNGSTROM, K.; GRUBER, U. **et al.** (1980)
Prevention of dextran-induced anaphylactoid reactions by hapten inhibition.
Lancet, I: 975.
- 388.- MEYERS, F.H.; JAWETZ, E. y GOLDFIEN (1980)
Antithrombotic agents.
En: **Review of medical pharmacology** (7^a ed.). pp. 170-182. Lange. Los Altos.

- 389.- MITCHELL, J.R.A. (1979)
Can we really prevent postoperative pulmonary embolism ?
Br. Med. J., 1: 1523-1524.
- 390.- MOBIN-UDDIN, K. (1978)
Invited commentary.
World. J. Surg., 2: 55-57.
- 391.- MODIG, J. (1985)
The role of lumbar epidural anaesthesia as antithrombotic prophylaxis in total hip replacement.
Acta Chir. Scand., 151: 589-594.
- 392.- MONCRIEF, J.A.; DARIN, J.C.; CANNIZARO, P.C. et al. (1963)
Use of dextran to prevent arterial and venous thrombosis.
Ann. Surg., 158: 553-560.
- 393.- MORRELL, M.T. y DUNNILL, M.S. (1968)
The postmortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population.
Br. J. Surg., 55: 347-352.
- 394.- MORRIS, G.K. (1980)
Prevention of venous thromboembolism. A survey of methods used by orthopedic and general surgeons.
Lancet, II: 572-574.
- 395.- MORRIS, W.T. y HARDY, A.E. (1981)
The effect of dihydroergotamine and heparin on the incidence of thromboembolic complications following total hip replacement: a randomized controlled clinical trial.
Br. J. Surg., 68: 301-304.
- 396.- MORRIS, G.K.; HENRY, A.P. y PRESTON, B.J. (1974)
Prevention of deep vein thrombosis by low dose heparin in patients undergoing total hip replacement.
Lancet, II: 797-799.
- 397.- MORRIS, G.K. y MITCHELL, J.R.A. (1977)
Preventing venous thromboembolism in elderly patients with hip fractures. Studies on low-dose heparin, dipyridamole, aspirin and flurbiprofen.
Br. Med. J., 1: 535.
- 398.- MOSER, G.; KRÄHENBÜHL, B.; BARROUSEL, R. et al. (1981)
Mechanical versus pharmacological prevention of deep venous thrombosis.
Surg. Gynecol. Obstet., 152: 448-450.
- 399.- MOSER, K.; LE MOINE, J.R.; NACHTNEY, F. et al. (1981)
Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Frequency in a respiratory unit.
J.A.M.A., 246: 1422-1424.

- 400.- MUDGE, G.H. (1982)
Agentes que afectan el volumen y la composición de los líquidos corporales.
En: Goodman, A. y Gilman, L.S. (eds.9,
Las bases farmacológicas de la terapéutica (6ª ed.). pp. 839-873. Panamericana. Buenos Aires.
- 401.- MULTICENTER TRIAL COMMITTEE (1984)
Dihydroergotamine-heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis.
J.A.M.A., 251: 2960-2966.
- 402.- MUÑIZ-DIAZ, E.; FONTCUBERTA, J.; SALAS, N. et al. (1984)
La proteína C: factor prioritario a determinar en las trombosis venosas profundas recurrentes.
Med. Clin., 83: 640-643.
- 403.- NADEAU, J.E.; DEMERS, R.; SKINNER, B. et al. (1975)
Impedance phlebography: accuracy of diagnosis in deep vein thrombosis.
Can. J. Surg., 18: 219-223.
- 404.- NAEYE, R.L. (1962)
Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis, a possible complication of therapy with epsilon-aminocaproic acid.
Blood, 19: 694-701.
- 405.- NEGUS, D.; COX, S.J.; FRIEGOOD, A. et al. (1980)
Ultra-low dose intravenous heparin in the prevention of postoperative deep-vein thrombosis.
Lancet, I: 891-894.
- 406.- NEGUS, D.; PINTO, D.J.; LE QUESNE, L.P. et al. (1968)
125-I labelled fibrinogen in the diagnosis of deep vein thrombosis and its correlation with phlebography.
Br. J. Surg., 55: 835-839.
- 407.- NEGUS, D.; PINTO, D.J. y SLACK, W.W. (1971)
Effect of small doses of heparin on platelet adhesiveness and lipoprotein-lipase activity before and after surgery.
Lancet, I: 1202-1204.
- 408.- NEIMAN, H.L. (1978)
Phlebography in the diagnosis of venous thrombosis.
En: Bergan, J.J. y Yao, J.S.T. (Eds.),
Venous problems. pp. 11-122. Year book medical publishers. Chicago.

- 409.- NICOLAIDES, A.N. (1978)
Diagnosis of venous thrombosis by the 125- I fibrinogen test.
En: Bergan, J.J: y Yao, J.S.T. (Eds.),
Venous problems. pp. 213-225. Year book medical publishers. Chicago.
- 410.- NICOLAIDES, A.N. (1978 b)
Diagnosis of venous thrombosis by phlebography.
En: Bergan, J.J. y Yao, J.S.T. (Eds.),
Venous problems. pp. 123-140. Year book medical publishers. Chicago.
- 411.- NICOLAIDES, A.N. (1978 c)
Invited commentary
World J. Surg., 2: 13-17.
- 412.- NICOLAIDES, A.N. (1978 d)
The current status of small-dose subcutaneous heparin in the prevention of venous thromboembolism.
En: Bergan J.J. y Yao, J.S.T. (Eds.),
Venous problems. pp. 213-225. Year book medical publishers. Chicago.
- 413.- NICOLAIDES, A.N: (1982)
Applications of isotope technology to the clinic study of arterial and venous disease.
En: Bernstein, E.F. (Ed.),
Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. (2ª ed.). pp. 159-164. Mosby. St. Louis.
- 414.- NICOLAIDES, A.N. y ALMAZAN, A. (1986)
Trombosis venosa profunda: patogénesis y diagnóstico.
Angiología, 37: 155-160.
- 415.- NICOLAIDES, A.N. y ALMAZAN, A: (1986)
Tratamiento de la trombosis venosa profunda.
Angiología, 37: 72-77.
- 416.- NICOLAIDES, A.N.; FIELD, E.S.; KAKKAR, V.V. et al. (1972)
Prostatectomy and deep-vein thrombosis.
Br. J. Surg., 59: 487-488.
- 417.- NICOLAIDES, A.N. y GORDON-SMITH, I. (1975)
A rational approach to prevention.
En: Nicolaides, A.N. (Ed.),
thromboembolism: aetiology, advances in prevention and treatment. pp. 205-225. MTP. Lancaster.
- 418.- NICOLAIDES, A.N.; HARBOURNE, J. y RUSSELL, R.C. (1984)
Subcutaneous heparin, plasma heparin levels and postoperative wound hematoma.
Br. J. Surg., 71: 62-64.

- 419.- NICOLAIDES, A.N. e IRVING, D. (1975)
Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis.
En: Nicolaides, A.N. (Ed),
Thromboembolism: aetiology, advances in prevention and treatment. pp. 193-204. MTP. Lancaster.
- 420.- NICOLAIDES, A.N.; KAKKAR, V.V.; FIELD, E.S. et al. (1972)
Venous stasis and deep-vein thrombosis.
Br. J. Surg., 59: 713-717.
- 421.- NICOLAIDES, A.N.; KAKKAR, V.V.; RENNEY, J.J. et al. (1971)
Myocardial infarction and deep vein thrombosis.
Br. Med. J., 1: 432-434.
- 422.- NICOLAIDES, A.N.; MEADWAY, J. e IRVING, D. (1975)
The value of clinical signs in the diagnosis of deep venous thrombosis.
En: Nicolaides, A.N. (Ed.),
Thromboembolism: aetiology, advances in prevention and treatment. pp. 243-249. MTP. Lancaster.
- 423.- NILLIUS, A. y NYLANDER, G. (1979)
Deep vein thrombosis after total hip replacement: a clinical and phlebographic study.
Br. J. Surg., 66: 324-326.
- 424.- NILSEN, D.; JEREMIC, M. y WEISERT, O. (1980)
An attempt at predicting postoperative deep vein thrombosis by preoperative coagulation studies in patients undergoing total hip replacement.
Thromb. Haemostas., 43: 194-197.
- 425.- NILSEN, D.; NAESS, A. y KIEROL, F. (1984)
Graded pressure stockings in prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement.
Acta Chir. Scand., 150: 531-534.
- 426.- NILSSON, I.M. (1977)
Coagulación, fibrinolisis y trombosis venosa.
Triangulo, 16: 19-28.
- 427.- NILSSON, I.M. (1977)
Enfermedades hemorrágicas y trombóticas. 288 pags. Torray. Barcelona.
- 428.- NILSSON, I.M.; LJUNGNER, H. y TENGBORN, L. (1985)
Two different mechanisms in patients with venous thrombosis and defective fibrinolysis: low concentration of plasminogen activator or increased concentration of plasminogen activator inhibitor.
Br. Med. J., 290: 1453-1456.

- 429.- NILSSON, B.; NILSSON, I.M. y HEDNER, U. (1981)
Ethylestrenol in recurrent DVT.
Acta Med. Scand., 209: 45-49.
- 430.- NISSEN, H.M. (1975)
Constriction of the femoral vein following hernia repair.
Acta Chir. scand., 141: 279-281.
- 431.- NOVELLINE, R.A.; BALTAROWICH, O.; ATHANASOULIS, C.A. et al. (1978)
Clinical course of patients with suspected pulmonary embolism and a negative pulmonary arteriogram.
Radiology, 126: 561-567.
- 432.- NYLANDER, G. y SEMB, H. (1972)
Veins of the lower part of the leg after tibial fractures.
Surg. Gynecol. Obstet., 134: 974-978.
- 433.- O'BRIEN, J.R. (1977)
Lignocaine and deep vein thrombosis.
Lancet, II: 928.
- 434.- O'BRIEN, J.R.; JAMIESON, S.; ETHERINGTON, M. et al. (1972)
Platelet function in venous thrombosis and low-dosage heparin.
Lancet, I: 1302.
- 435.- O'REILLY, R.A. (1982)
Drogas anticoagulantes, antitrombóticas y fibrinolíticas.
En: Goodman, A. y Gilman, A. (Eds.),
Las bases farmacológicas de la terapéutica. (6ª ed.). pp. 1316-1335. Panamericana. Buenos Aires.
- 436.- OSIME, U. (1978)
Incidence of postoperative deep vein thrombosis in nigerians using 125 I-labeled fibrinogen.
Br. Med. J., 2: 1607-1608.
- 437.- OWEN, C. Jr. y BOWIE, E.J.W. (1982)
Predisposing factors in thrombosis.
En: Kwaan, H.C. y Bowie, E.J.W. (Eds.),
Trombosis. pp. 29-56. Saunders. Philadelphia.
- 438.- OWEN, C.A.; RETTKE, S.R.; BOWIE, E.J.W. et al. (1987)
Hemostatic evaluation of patients undergoing liver transplantation.
Mayo Cli. Proc., 62: 761-772.

- 439.- PACHTER, L. y RILES, T. (1977)
Low dose heparin: bleeding and wound complications in the surgical patient. a prospective randomized study.
Ann. Surg., 186: 669-674.
- 440.- PADILLA, O.; RUIZ DE ALMODOAVR, M.; OLEA, N. et al. (1980)
Utilización del periodo biológico del fibrinógeno I 125 como factor discriminante en la detección de trombosis venosas profundas postcirugía.
Radiología, 22: 107-116.
- 441.- PALLAS, J.A.; SANCHO-FORNOS, S.; BOTELLA, J.A. et al. (1987)
Profilaxis del tromboembolismo pulmonar en cirugía digestiva.
Rev Esp. Enf. Ap. Dig., 71: 217-222.
- 442.- PARAMO, J.A.; ALFARO, M.J. y ROCHA, E. (1985)
Postoperative changes in the plasmatic levels of tissue-type plasminogen activator and its fast-acting inhibitor - relationship to deep vein thrombosis and influence of prophylaxis.
Thromb. Haemostas., 54: 713-716.
- 443.- PAULIN, S. y RABINOV, K. (1977)
Phlebography of the lower extremities.
En: Rutherford, R.B. (Ed),
Vascular surgery. pp. 287-297. Saunders. Philadelphia.
- 444.- PEARCE, W.H.; YAO, J.S.T. y BERGAN, J.J. (1983)
Noninvasive vascular diagnostic testing.
Curr, Probl. Surg., 20: 509-524.
- 445.- PEDERSEN, B. y CHRISTIANSEN, J. (1983)
Thromboembolism prophylaxis with dihydroergotamine-heparin in abdominal surgery. A controlled, randomized study.
Am. J. Surg, 145: 788-790.
- 446.- PEDROSA, C.S. (1986)
Embolismo pulmonar.
En: **Diagnóstico por imagen**. pp. 347-357. Interamericana. Madrid.
- 447.- PERLIN, A.S.; SAURIOL, F.; COOPER, B. et al. (1987)
Dermatan sulphate in pharmaceutical heparins.
Thromb. Haemostas., 58: 792.
- 448.- PETAJÄ, J.; NYLLYNEN, P.; NYLLYLA, G. et al. (1987)
Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet.
Acta Chir. Scand., 153: 647-651.

- 449.- PEUSCHER, F.W.; VAN AKEN, W.G.; FLIER, O.T. **et al.** (1980)
Effect of anticoagulant treatment measured by fibrinopeptide A in patients with venous thromboembolism.
Thromb. res., 18: 33-43.
- 450.- POLLER, L.; TABERNER, D.A.; SANDILANS, D.G. **et al.** (1982)
An evaluation of APTT monitoring of low-dose heparin dosage in hip surgery.
Thromb. Haemostas., 47: 50-53.
- 451.- POLLOCK, A.V. y EVANS, M. (1978)
Cigarette smoking and postoperative deep-vein thrombosis.
Br. Med. J., 2: 637.
- 452.- POOLE, J.C.F. (1964)
The structure of thrombi.
En: Chalmers, D.G. y GRESHAN, G.A. (Eds.),
Biological aspects of occlusive vascular disease. pp. 181-184. University Press. Cambridge.
- 453.- POND, G.D.; OVITT, T.W. y CAPP, M.P. (1983)
Comparison of conventional pulmonary angiography with intravenous digital subtraction angiography for pulmonary embolic disease.
Radiology, 147: 345-350.
- 454.- POWERS, P.J.; CUTHBERT, D. y HIRSH, J. (1979)
Thrombocytopenia found uncommon during heparin therapy.
J.A.M.A., 241: 2396-2397.
- 455.- PRESCOTT, R.J.; JONES, D.B.; VASILIESCU, C. **et al.** (1978)
Smoking and risk factors in deep vein thrombosis.
Thromb. Haemostas., 40: 128.
- 456.- PRESTON, F.E.; MALIA, R.O.; GREAVES, A. **et al.** (1984)
Efecto del estanozolol sobre la antitrombina III y la proteina C.
Lancet (ed. esp.), 4: 57.
- 457.- PROVAN, J.L. (1965)
Raised skin temperature in the early diagnosis of deep-vein thrombosis of the legs.
Br. Med. J., 2: 334-337.
- 458.- RABINOV, K. y PAULIN, S. (1972)
Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg.
Arch. Surg., 104: 134-144.
- 459.- RABY, C. (1966)
Biologie des hémorragies et des thromboses. 182 pags.
Masson. Paris.

- 460.- RABY, C. (1968)
Exploración del tiempo trombotinámico.
En: **Hemorragias y trombosis**. pp. 190-211. Toray-Masson.
Barcelona.
- 461.- RABY, C. (1976)
Coagulaciones intravasculares diseminadas y localizadas.
255 pags. Toray-Masson. Barcelona.
- 462.- RAKOCZI, I.; CHAMONE, D.; VERSTRAETE, M. et al. (1980)
The relevance of clinical and hemostasis parameters for
the prediction of postoperative thrombosis of the deep
veins of the lower extremity in gynecologic patients.
Surg. Gynecol. Obstet., 151: 225-231.
- 463.- RALL, T.W. y SCHLEIFER, L.S. (1982)
Oxitocina, prostaglandinas, alcaloides del cornezuelo de
centeno y otros agentes.
En: Goodman, A. y Gilman, A. (Eds.),
Las bases farmacológicas de la terapéutica. (6ª ed.).
pp. 923-937. Panamericana. Buenos Aires.
- 464.- RAMOS BRUNO, J.J. (1975)
Importancia de la tromboelastografía en circulación
extracorpórea.
Memoria de licenciatura. Universidad de Granada.
- 465.- RASKOB, G.E.; HULL, R.D. y HIRSH, J. (1987)
Plethysmography.
En: Hirsh, J. (ed),
**Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic
methods**. pp. 45-53. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- 466.- RATNOFF, O.D. (1982)
El papel de los mecanismos hemostáticos.
Clin. Hematol., 9: 1-22.
- 467.- REM, J.A. (1987)
Ergotismo como complicación de la profilaxis del trom-
boembolismo pulmonar con heparina-dihidroergotamina.
Lancet (ed. esp.), 10: 446.
- 468.- REM, J.; FEDDERSEN, C.; BRANDZ, P. et al. (1981)
Postoperative changes of coagulation and fibrinolysis
independent of neurogenic stimuli and adrenal hormones.
Br. J. Surg., 68: 229-231.
- 469.- RENNEY, J.T.; O'SULLIVAN, E.F. y BURKE, P.F. (1976)
Prevention of postoperative deep vein thrombosis with
dipyridamole and aspirin.
Br. Med. J., 1: 992-994.

- 470.- RIESENFELD, J.; THUNBERG, L.; HOOK, M. et al. (1980)
The antithrombin sequence of heparin: location of essential N-sulphate groups.
J. Biol. Chem., 256: 2389-2392.
- 471.- RILES, T.S. y PACTER, H.L. (1983)
Low dose heparin and the surgical patient.
En: Delaney, J.P. y Varco, R.L. (Eds.),
Controversies in surgery II. pp. 232-239. Saunders.
Philadelphia.
- 472.- RING, J. y MESSMER, K. (1977)
Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes.
Lancet, I: 466-469.
- 473.- ROBERTS, H.R. (1987)
Prevention of deep venous thrombosis: conclusions of a consensus conference.
Thromb. Haemostas., 58: 51.
- 474.- ROBERTS, V.C. y COTTON, L.T. (1974)
Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patient with malignant disease.
Br. Med. J., 1: 358-360.
- 475.- ROBIN, E. (1977)
Overdiagnosis and overtreatment of pulmonary embolism: the emperor may have no clothes.
Ann. Int. Med., 87: 775-781.
- 476.- RODZYNEK, J.J.; LEAUTAUD, P.; MARTIN, T. et al. (1983)
The transfer test: a new screening procedure for thrombotic diseases.
J. Surg. Res., 35: 227-233.
- 477.- RODZYNEK, J.J.; DAMIEN, J. y HUBERTY, M. (1984)
Incidence of preoperative deep venous thrombosis in abdominal surgery.
Br. J. Surg., 71: 731-732.
- 488.- ROOKE, T.W. (1986)
Heparin and the in-Hospital management of deep venous thrombosis: cost considerations.
Mayo Clin. Proc., 61: 198-204.
- 489.- ROSATO, F.E. (1980)
Invited commentary.
World J. Surg., 4: 329-330.
- 490.- ROSELL PRADAS, J. (1985)
La hemodilución moderada normovolémica en la prevención de la TVP postoperatoria.
Tesis Doctoral. Universidad de Granada.

- 491.- ROSENBERG, R.D. (1975)
Actions and interactions of antithrombin and heparin.
N. Engl. J. Med., 292: 146-151.
- 492.- ROSENBERG, R.D. (1985)
El mecanismo de acción de la heparina-antitrombina.
Triángulo, 23: 39-45.
- 493.- ROSENBERG, I.L.; EVANS, M. y POLLOCK, A.V. (1975)
Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or peroperative calf muscle stimulation: a controlled clinical trial.
Br. Med. J., 1: 649-651.
- 494.- RUCKLEY, C.V. (1974)
Heparin versus dextran in the prevention of deep-vein thrombosis. A multiunit controlled trial.
Lancet, II: 118.
- 495.- RUCKLEY, C.V. (1975)
125 I-fibrinogen test in diagnosis of deep venous thrombosis.
Br. Med. J., 2: 498-499.
- 496.- RUCKLEY, C.V. (19789)
Invited commentary.
World J. Surg., 2: 25.
- 497.- RUCKLEY, C.V. (1981)
Pulmonary embolism; trends in Edinburgh clinical units over twenty years.
Thromb. Haemostas., 46: 18.
- 498.- RUCKLEY, C.V. (1985)
Protection against thromboembolism.
Br. J. Surg., 72: 421-422.
- 499.- RUCKLEY, C.V. y THURSTON, C. (1982)
Pulmonary embolism in surgical patients: 1959-1979.
br. Med. J., 284: 1100-1102.
- 500.- RUSSELL, J.C. (1983)
Prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary embolism.
Surg. gynecol. Obstet., 157: 89-104.

- 501.- SABA, H.I.; SABA, S.R.; BLACBURN, C.C. **et al.** (1979)
Heparin neutralization of PGI₂: effects upon platelets.
Science, 205: 499-501.
- 502.- SABISTON, D.C. Jr. (1978)
Invited commentary.
World J. Surg., 2: 70-71.
- 503.- SABRI, S.; ROBERTS, V.C. y COTTON, L.T. (1971)
Prevention of early postoperative deep vein thrombosis
by passive exercise of leg during surgery.
Br. Med. J., 3: 82-90.
- 504.- SACK, G.H. Jr.; LEVIN, J. y BELL, W.R. (1977)
Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic
disseminated coagulopathy in patients with neoplasms:
chemical, pathophysiologic and therapeutic factors.
Medicine, 56: 1-37.
- 505.- SAGAR, S.; MASSEY, J. y SANDERSON, J.M: (1975)
Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary
embolism.
Br. Med. J., 4: 257-263.
- 506.- SAGAR, S.; NAIRN, D.; STAMATAKIS, J.D. **et al.** (1976)
Efficacy of low-dose heparin in prevention of extensive
deep vein thrombosis in patients undergoing total hip
replacement.
Lancet, I: 1151-1154.
- 507.- SAGAR, S.; STAMATAKIS, J.D.; THOMAS, D.P. **et al.** (1976)
Oral contraceptives, antithrombin III activity and post-
operative deep-vein thrombosis.
Lancet, I: 509-511.
- 508.- SALA, N.; MUÑIZ, E.; BORRELL, M. **et al.** (1987)
Déficits congénitos de proteína C en pacientes afectados
de enfermedad tromboembólica. Estudio de cuatro familias
españolas.
Med. Clin., 88: 569-573.
- 509.- SALZMAN, E.W. (1978)
Prevention of venous thromboembolism by oral anticoagu-
lants and drugs affecting platelet function.
En: Bergan, J.J. y Yao, J.S.T. (Eds.),
Venous problems. pp. 545-552. Year book medical
publishers. Chicago.
- 510.- SALZMAN, E.W. (1983)
Progress in preventing venous thromboembolism.
N. Engl. J. Med., 309: 980-982.
- 511.- SALZMAN, E.W. (1986)
Low molecular weight heparin. Is small beautiful ?
N. Engl. J. Med., 315: 957-959.

- 512.- SALZMAN, E. y DAVIES, G. (1980)
Prophylaxis of venous thromboembolism. Analysis of cost-effectiveness.
Ann. Surg., 191: 207-218.
- 513.- SALZMAN, E.W.; DEYKIN, D.; SHAPIRO, R.M. et al. (1977)
The management of heparin therapy. Controlled prospective trial.
N. Engl. J. Med., 292: 1046-1050.
- 514.- SALZMAN, E.W. y HARRIS, W.H. (1976)
Prevention of venous thromboembolism in orthopedic patients.
J. Bone Joint Surg., 58 A: 903-913.
- 515.- SALZMAN, E.; HARRIS, W.M. y DE SANCTIS, R.W. (1971)
Reduction in venous thrombosis by agents affecting platelet function.
N. Engl. J. Med., 284: 1287-1291.
- 516.- SALZMAN, E.; PLOETZ, J.; BETTMANN, M. et al. (1980)
Intraoperative external pneumatic calf compression to afford long term prophylaxis against deep vein thrombosis in urological patients.
Surgery, 87: 239-244.
- 517.- SALZMAN, E.; ROSENBERG, R.; SMITH, M. et al. (1980)
Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation.
J. Clin. Invest., 65: 64-73.
- 518.- SAMAMA, M.; BERNARD, P.; BONNARDOT, J.P. et al. (1988)
Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis.
Br. J. Surg., 75: 128-131.
- 519.- SASAHARA, A.A.; HYERS, T.M.; COLE, C.M. et al. (1973)
Urokinase pulmonary embolism trial: a national cooperative trial.
Circulation, 47: 1-108.
- 520.- SASAHARA, A.A.; KOPPENHAGEN, K.; HARING, R. et al. (1986)
Low molecular weight heparin plus dihydroergotamine for prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., 73: 697-700.
- 521.- SASAHARA, A.A.; SHARMA, G.V. y PIETRO, D.A. (1987)
The clinical diagnosis of acute pulmonary embolism.
En: Hirsh, J. (ed.),
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods. pp. 123-132. Churchill Livingstone. Edinburgh.

- 522.- SASAHARA, A.A.; SHARMA, G.V.; TOW, D.E. et al. (1976)
Pulmonary embolism.
En: Madden, J.L. y Hume, M. (Eds.),
Venous thromboembolism. Prevention and treatment. pp.
91-102. Appleton-Century-Crofts. New York.
- 523.- SASETTI, R.J. (1984)
Blood rheology and thromboembolic disorders.
En: Wu, K.K. (Ed.),
Thromboembolic disorders. pp. 65-90. PSG. Littleton.
- 524.- SATIANI, B.; KUHNS, M. y EVANS, W. (1980)
Deep venous thrombosis following operations upon the ab-
dominal aorta.
Surg. Gynecol. Obstet., 151: 241-243.
- 525.- SATIANI, B.; PAOLETTI, D.; HENRY, M. et al. (1985)
A critical appraisal of impedance plethysmography in the
diagnosis of acute deep venous thrombosis.
Surg. Gynecol. Obstet., 161: 25-29.
- 526.- SAUTTER, R. (1987)
Approccio clinico alle malattie tromboemboliche.
Stampa Medica, 31: 14-19.
- 527.- SAUTTER, R.; LAVSON, D.; BHATTACHARYYA, S. et al. (1979)
The limited utility of fibrinogen I-125 leg scanning.
Arch. Intern. Med., 139: 148-153.
- 528.- SCHAFFER, A.I. (1985)
The hypercoagulability states.
Ann. Intern. Med., 102: 814-828.
- 529.- SCHMITZ-HUEBNER, U.; BUNTE, H.; FREISE, G. et al. (1984)
Clinical efficacy of low molecular weight heparin in
postoperative thrombosis prophylaxis.
Klin. Wochenshr., 62: 349-353.
- 530.- SCHOLZ, P.M.; JONES, R.H.; WOLFE, W.G. et al. (1980)
Prophylaxis of pulmonary embolism.
En: Wolfe, W.G. y Sabiston, D.C. (Eds.),
Pulmonary embolism. pp. 96-111. Saunders. Philadelphia.
- 531.- SCHONDORF, F. y WEBER, U. (1980)
Prevention of deep vein thrombosis in orthopedic surgery
with the combination of low dose heparin plus either
dihydroergotamine or dextran.
Scand. J. Haematol., 25 (supl.): 126-140.
- 532.- SCHRAN, H.F.; BITZ, D.W.; DISERIO, F.J. et al. (1983)
The pharmacokinetics and bioavailability of subcutaneous-
ly administered dihydroergotamine, heparin and the
dihydroergotamine-heparin combination.
Thromb. Res., 31: 57-67.

- 533.- SCURR, J.; ROBBE, I.; ELLIS, H. et al. (1981)
Simple mechanical method for decreasing the incidence of thromboembolism.
Am. J. Surg., 141: 582-585.
- 534.- SECKER-WALKER, R.H. (1987)
Lung scanning.
En: Hirsh, J. (Ed.),
Venous thrombosis and pulmonary embolism. diagnostic methods. pp. 133-149. Churchill Livingstone. Edinburgh.
- 535.- SEGLIAS, J. y GRUBER, U.F. (1979)
Dosage in low-dose heparin prophylaxis.
Haemostasis, 8: 361-372.
- 536.- SEVITT, S. (1974)
The structure and growth of valve-pocket thrombi in femoral veins.
J. Clin. Pathol., 27: 517-528.
- 537.- SEVITT, S. (1974)
Organization of valve pocket thrombi and the anomalies of double thrombi and valve cusp involvement.
Br. J. Surg., 61: 641-649.
- 538.- SEVITT, S. (1978)
Pathology and pathogenesis of deep vein thrombi.
En: Bergan, J.J. y Yao, J.S.T. (Eds.),
Venous problems. pp. 257-279. Year book medical publishers. Chicago.
- 539.- SEVITT, S. y GALLAGHER, N.G. (1959)
Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients.
Lancet, II: 981-989.
- 540.- SHARNOFF, J.G. (1966)
Results of the prophylaxis of postoperative thromboembolism.
Surg. Gynecol. Obstet., 123: 303-307.
- 541.- SHARNOFF, J.G. (1975)
Mall dose subcutaneous heparin. A safe regime.
En: Nicolaides, A.N. (Ed.),
Thromboembolism: aetiology, advances in prevention and treatment. pp. 227-231. MTP. Lancaster.
- 542.- SHARNOFF, J.G.; KASS, H.H. y MISTICA, B.A. (1962)
A plan of heparinization of the surgical patients to prevent postoperative thromboembolism.
Surg. gynecol. Obstet., 115: 75-80.

- 543.- SHARNOFF, J.G.; ROSEN, R.L.; SALER, A.H. **et al.** (1976)
Prevention of fatal pulmonary thromboembolism by heparin
prophylaxis after surgery for hip fractures.
J. Bone Joint Surg., 58 A: 7-12.
- 544.- SHERRY, S. (1975)
Low-dose heparin prophylaxis for postoperative venous
thromboembolism.
N. Engl. J. med., 293: 300-302.
- 545.- SIGEL, B.; IPSEN, W.R.; JUSTIN, J.R. **et al.** (1975)
Prospective identification of the pulmonary embolism
prone patient employing multi-variable risk factor
analysis.
En: Nicolaidis, A.N. (Ed.),
**Thromboembolism: aetiology, advances in prevention and
treatment.** pp. 181-191. MTP. Lancaster.
- 546.- SIGEL, B.; IPSEN, J. y FELIX, W.R. (1974)
The epidemiology of lower extremity deep venous thrombo-
sis in surgical patients.
Ann. Surg., 179: 278-290.
- 547.- SIKORSKY, J.M.; HAMPSON, W.G. y STADDON, G.E. (1981)
The natural history and aetiology of deep vein thrombo-
sis after total hip replacement.
J. Bone Joint Surg., 63 B: 171-177.
- 548.- SILVERGLEID, A.J.; BERNSTEIN, R.; BURTON, D.S. **et al.**
(1977)
aspirin-persantin prophylaxis in elective total hip re-
placement.
Thromb. Haemostas., 38: 166.
- 549.- SIMON, M. y SACKS, B.A. (1981)
Pulmonary embolism.
En: Teplick J.G. y HASKIN, M.E. (Eds.),
Surgical Radiology. (vol. 3). pp. 1360-1392. Saunders.
Philadelphia.
- 550.- SKINNER, D.B. y SALZMAN, E.W. (1967)
Anticoagulant prophylaxis in surgical patients.
Surg. Gynecol Obstet., 125: 741-746.
- 551.- SMITH, R.C.; ELTON, R.A.; ORR, J.D. **et al.** (1978)
Dextran and intermittent pneumatic compression in pre-
vention of postoperative deep vein thrombosis. Multiunit
trial.
Br. Med. J., 1: 952-954.
- 552.- SMYRNIS, S.A. y KOILOS, A.S. (1973)
Deep vein thrombosis in surgical patients: a phlebogra-
phic study.
Surgery, 73: 692-696.

- 553.- SOREFF, J.; JOHNSON, H.; DEINER, L. **et al.** (1975)
Acetylsalicylic acid in a trial to diminish thromboembolic complications after elective hip surgery.
Acta Chir. scand., 46: 246-257.
- 554.- SOULIER, J.P. y LARRIEU, M.J. (1965)
Les anticoagulants en therapeutique. 299 pags. G. Doin Co. Paris.
- 555.- SPIESS, B.D.; TURMAN, K.J.; McCARTHY, R.J. **et al.** (1987)
Thromboelastography as an indicator of postcardiopulmonary bypass coagulopathies.
J. Cli. Monit., 3: 25-30.
- 556.- SPILLERT, C.R.; McGOVERN, P.J.; VIDAVER, R.M. **et al.** (1981)
Thromboelastographic evaluation of cut-down induced accelerated coagulation.
Thromb. Haemostas., 46: 567.
- 557.- SQUIRES, J.W. y PIN, L.W. (1979)
Heparin-induced spinal fractures.
J.A.M.A., 241: 2417-2420.
- 558.- SRIPAD, S.; ANTCLIFF, A.C. y MARTIN, P. (1971)
Deep-vein thrombosis in two district hospitals in Essex.
Br. J. Surg., 58: 563-565.
- 559.- STAMATAKIS, J.D.; KAKKAR, V.V.; LAWRENCE, D. **et al.** (1977)
Synergistic effect of heparin and dihydroergotamine in the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis.
En: Pabst, H.W. y Maurer, G. (Eds.),
Postoperative thromboembolie-prophylaxe. pp. 110-118. Schattauer. Stuttgart.
- 560.- STAMATAKIS, J.D.; KAKKAR, V.V.; LAWRENCE, D. **et al.** (1978)
Failure of aspirin to prevent postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing total hip replacement.
Br. Med. J., 1: 1031-1035.
- 561.- STAMATAKIS, J.D.; LAWRENCE, D. y KAKKAR, V.V. (1977)
Surgery, venous thrombosis and anti-Xa.
Br. J. Surg., 64: 709-711.
- 562.- STANTON-HICKS, M. (1981)
Low-dose heparin therapy and spinal anesthesia.
J.A.M.A., 246: 886.
- 563.- STRANDNESS, D.E. Jr. (1978)
Invited commentary.
World J. Surg., 2: 17-18.

- 564.- SUE-LING, H.M.; JOHNSTON, D.; McMAHON, M.J. et al. (1986)
Identificación preoperatoria de los pacientes con alto riesgo de trombosis venosa profunda tras cirugía mayor abdominal electiva.
Lancet (ed. esp.), 9: 237-240.
- 565.- SULLIVAN, D.C.; COLEMAN, R.E.; MILLS, S.R. et al. (1983)
Lung scan interpretation: effect of different observers and different criteria.
Radiology, 149: 803-807.
- 566.- SULLIVAN, E.D.; PETER, D.J. y CRANLEY, J.J. (1984)
Real-time B-mode venous ultrasound.
J. Vasc. Surg., 1: 465-473.
- 567.- SUMMARIA, L.; SANDESARA, J.; VAGHER, P. et al. (1985)
Coagulation, fibrinolytic and antithrombin III profiles monitored in surgical patients treated with sequential compression devices.
Thromb. Haemostas., 54: 98.
- 568.- SUMMARIA, L.; SANDESARA, J.; YANG, C. et al. (1986)
In vitro comparison of fibrinolytic activity of plasminogen activators using a thromboelastographic method: in vivo evaluation of the B-chain streptokinase complex in the dog model using pre-titrated doses.
Thromb. Haemostas., 56: 71-79.
- 569.- SUMNER, D.S. (1978)
Diagnosis of venous thrombosis by doppler ultrasound.
En: Bergan, J.J. y Yao, J.S.T. (Eds.),
Venous problems. pp. 159-185. Year book medical publishers. Chicago.
- 570.- SUMNER, D.S. (1984)
Evaluation of venous circulation with the ultrasound doppler velocity detector.
En: Rutherford, R.B. (Ed.),
Vascular Surgery. (2ª ed.). pp. 185-196. Saunders. Philadelphia.
- 571.- SUMNER, D.S. (1986)
Noninvasive test in the diagnosis and management of thromboembolic disease.
Surgery Annual, 18: 1-28.
- 572.- SVANBERG, L.; BERNSTEIN, K.; KULLANDER, S. et al. (1980)
Effect of dihydroergotamine on coagulation factors and components of the fibrinolytic system.
Acta Obstet. Gynecol. Scand., 59: 251-253.

- 573.- TALBOT, S.R. (1982)
Use of real-time imaging in identifying deep venous obstruction. a preliminary report.
Bruit, 6: 41-42.
- 574.- TANGEN, O.; WIK, K.O.; ALMQUIST, I.A.M. (1972)
Effects of dextran on the structure and plasmin-induced lysis of human fibrin.
Thromb. Res., 1: 487-490.
- 575.- TARNAY, T.; ROHR, P.; DAVIDSON, A. **et al.** (1980)
Pneumatic calf compression fibrinolysis and the prevention of deep venous thrombosis.
Surgery, 88: 489-496.
- 576.- TAYLOR, T.U.; RAFTERY, A.B.; ELDER, J.B. **et al.** (1979)
Leucocyte ascorbate levels and postoperative deep venous thrombosis.
Br. J. Surg., 66: 583-586.
- 577.- TEITEL, J.M.; BAUER, K.A.; LAU, H.K. **et al.** (1982)
Studies on the prothrombin activation pathway utilizing radioimmunoassaya for the F2/F1+2 fragment and thrombin-antithrombin complex.
Blood, 59: 1036-1097.
- 578.- THOMAS, M.L: (1976)
Special methods of investigation of the deep veins and pulmonary vessels venography.
En: Dodd, H. y Cockett, F. (Eds.),
The pathology and surgery of the veins of the lower limb. (2^{ed.}). pp. 174-185. Churchill livinstone. Edinburgh.
- 579.- THOMAS, D.P. (1982)
Heparina.
Clin. hematol., 9: 191-207.
- 580.- THOMAS, D.P. (1986)
Current status of low molecular weight heparin.
Thromb. Haemostas., 56: 241-242.
- 581.- THOMAS, D.P.; BARROWCLIFFE, T.W: y JOHNSON, E.A. (1980)
The influence of tissue source, salt and molecular weight on heparin activity.
Scand. J. Haematol., 25 (supl.): 40-49.
- 582.- THOMAS, D.P.; LANE, D.A.; MICHALSKI, R. **et al.** (1977)
A heparin analogue with specific action on antithrombin III.
Lancet, I: 120-122.

- 583.- THOMAS, D.P. y MERTON, R.E. (1982)
A low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin.
Thromb. Res., 28: 343-350.
- 584.- THOMAS, D.P.; MERTON, R.E.; BARROWCLIFFE, T.W. et al. (1979)
Anti-factor Xa activity of heparin sulphate.
Thromb. Res., 14: 501-506.
- 585.- THOMSON, A.R. y HARKER, L.A. (1985)
Hemostasia y trombosis. 243 pags. El Manual Moderno. Mexico D.F.
- 586.- THOMPSON, R.C.; LUDERWIG, R.M.; WAGENSTEEN, S.L. et al. (1972)
Effects of heparin on wound healing.
Surg. Gynecol. Obstet., 134: 22-26.
- 587.- TÖRNGREN, S. (1979)
Optimal regimen of low-dose heparin prophylaxis in gastrointestinal surgery.
Acta chir. Scand., 145: 87-93.
- 588.- TÖRNGREN, S. (1983)
Pulmonary embolism and postoperative death.
Acta Chir. Scand., 149: 269-271.
- 589.- TÖRNGREN, S. y FORBERG, K. (1978)
Concentrated or diluted heparin prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis.
Acta Chir. Scand., 144: 283-288.
- 590.- TÖRNGREN, S.; KETTUNEN, K.; LAHTINEN, J. et al. (1984)
A randomized study of a semisynthetic heparin analogue and heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., 71: 817-819.
- 591.- TÖRNGREN, S. y SOMELL, A. (1982)
Warfarin skin necrosis of the breast.
Acta Chir. Scand., 148: 471-472.
- 592.- TORRAS BARBA, J.; DURAN, J.R.; PALES, A. et al. (1980)
Valoración tromboelastográfica de la hipercoagulabilidad en pacientes traumatológicos sometidos a profilaxis con heparina cálcica.
Sangre, 25: 35-44.
- 593.- TORRES-TORRES, R.; VIDAL, V.; SETOAIN, J. et al. (1980)
Flebogammagrafía isotópica: características e indicación.
Angiología, 33: 1-13.

- 594.- TOWNE, J.B.; BERNHARD, V.M.; HUSSEY, C. **et al.** (1979)
White clot syndrome: peripheral vascular complications
of heparin therapy.
Arch. Surg., 114: 372-377.
- 595.- TURITTO, V.T. y WEISS, H. (1980)
Red blood cells: their dual role in thrombus formation.
Science, 207: 541.
- 596.- TURPIE, A.G.; DELMORE, T.; HIRSH, J. **et al.** (1979)
Prevention of venous thrombosis by intermittent sequen-
tial calf compression in patients with intracranial
disease.
Thromb. Res., 15: 611-616.
- 597.- UR, A. (1977)
Analysis and interpretation of the impedance blood
coagulation curve.
Am. J. clin. Pathol., 67: 470-476.
- 598.- VAN AKEN, W.G. (1980)
Thrombocytopenia and consumption coagulopathy induced by
heparin. A case record.
Scand. J. Haematol., 25 (supl.): 85-86.
- 599.- VAN DEN BERG, E.; RUMPF, K.D.; FROHLICH, H. **et al.**
(1982)
Vascular spasm during thromboembolism prophylaxis with
heparin-dihydroergotamine.
Lancet, I: 955-956.
- 600.- VAN HULSTEIN, H.; BRIET, E.; KOCH, C. **et al.** (1982).
Diagnostic value of fibrinopeptide A and beta-thrombo-
globulin in acute deep venous thrombosis and pulmonary
embolism.
Acta Med. Scand., 211: 323-330.
- 601.- VAN OOIJEN, B.V: (1986)
Subcutaneous heparin and postoperative wound hematomas.
Arch. Surg., 121: 937-940.
- 602.- VARA THORBECK, R. (1987)
Comentario invitado.
Cir. Esp., 42: 325-327.
- 603.- VARA THROBECK, R. y GUERRERO, J.A. (1980)
Le dextran el l'hemodilution dnas la prevention de la
thromboembolie postoperatoire.
Acta Chir. Belg., 79: 249-253.
- 604.- VARA THORBECK, R.; LOPEZ-QUINONES, M.; GUERRERO, J.A. **et al.** (1986)
Modificaciones tromboelastográficas inducidas por la
hemodilución con dextrano en cirugía de la cadera.
Cir. Esp., 40: 1061-1069.

- 605.- VEGA, M.E.; LEY, J.; OTRANTE, C.E. **et al.** (1987)
Factores geomagnéticos, meteorológicos y trombosis venosa.
Angiología, 39: 255-261.
- 606.- VERSTRAETE, M. (1980)
Potential and problems with the clinical use of heparin.
Scand. J. Haematol., 25 (supl.): 1-24.
- 607.- VERSTRAETE, M. (1985)
Cuestiones no aclaradas sobre la heparina.
Triángulo, 23: 47-53.
- 608.- VETH, G.; MEUWISSEN, O.; HOUWENLINGEN, H.C. **et al.**
(1985)
Prevention of postoperative deep vein thrombosis by a combination of subcutaneous heparin with subcutaneous dihydroergotamine or oral sulphipyrazone.
Thromb. Haemostas., 54: 570-573.
- 609.- VIKYDAL, R.; PORNINGER, C.; KYRLE, P.A. **et al.** (1985)
The prevalence of hereditary antithrombin III deficiency in patients with a history of venous thromboembolism.
Thromb. Haemostas., 54: 744-745.
- 610.- VINE, H.S.; HILLMAN, B. y HESSEL, S.J. (1981)
Deep venous thrombosis: predictive value of signs and symptoms.
A.J.R., 136: 34-38.
- 611.- VROONHOVEN, T.J.; VAN ZIJL, J. y MULLER, H. (1974)
Low-dose subcutaneous heparin versus oral anticoagulants in the prevention of postoperative deep venous thrombosis.
Lancet, II: 375-378.
- 612.- WARLOW, C.; OGSTON, D. y DOUGLAS, A.S. (1976)
deep vein thrombosis of the legs after strokes. Incidence and predisposing factors.
Br. Med. J., 1: 1178-1180.
- 613.- WARREN, R. (1980)
Behaviour of venous thrombi. Historical observations.
Arch. surg., 115: 1151-1154.
- 614.- WEITZ, J.; MICHELSON, J.; GOLD, K. **et al.** (1985)
Effects of intermittent pneumatic calf compression on postoperative thrombin and plasmin action.
Thromb. Haemostas., 54: 98.

- 615.- WEST, J.W. (1984)
Pulmonary embolism.
En: Wu, K.K. (Ed.),
Pathophysiology and management of thromboembolic disorders. pp. 351-376. P.S.G. Littleton.
- 616.- WHEELER, H.B. (1984)
Plethysmographic diagnosis of deep venous thrombosis.
En: Rutherford, R.B. (Ed.),
Vascular surgery. (2^o e.) pp. 197-209. Saunders. Philadelphia.
- 617.- WHEELER, H.B. (1985)
Diagnosis of deep vein thrombosis. Review of clinical evaluation and impedance plethysmography.
Am. J. Surg., 150 (supl.): 7-13.
- 618.- WHEELER, H.B. y ANDERSON, F.A: (1982)
Impedance phlebography: the diagnosis of venous thromboembosis by occlusive impedance plethysmography.
En: Bernstein, E.F. (Ed.),
Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. (2^a ed.). 482-493. Mosby. St. Louis.
- 619.- WHITAKER, A.N.; ELMS, M.J.; MASCI, P.P. et al. (1984)
Measurement of cross linked fibrin derivatives in plasma: an immunoassay using monoclonal antibodies.
J. Cli. Pathol., 37: 882-887.
- 620.- WIJNJA, I. (1976)
Single dose ampoules, undertreatment and low-dose heparin prophylaxis.
N. Engl. J. Med., 294: 116.
- 621.- WIJNJA, I.; NYSINGH, J.G.; VERSTEEG, P. et al. (1980)
Prophylaxis of pulmonary embolism in general surgery by means of small doses of heparin administered subcutaneously.
Scand. J. Haematol., 25 (supl.): 141-149.
- 622.- WILLE-JORGESEN, P.; THORUP, J.; FISCHER, A: et al. (1985)
Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial.
Br. J. Surg., 72: 579-581.
- 623.- WILLIAMS, J.; BRITT, L.; AEDES, j. et al. (1975)
Pulmonary embolism after amputation of the lower extremity.
Surg. Gynecol. Obstet., 140: 246-248.

- 624.- WILLOCKS, J. (1978)
Postnatal care.
En: **Essential obstetrics and gynecology.** pp. 58-60.
Churchill Livingstone. Edinburgh.
- 625.- WOLFE, W.G y SABISTON, D.C. Jr. (1980)
Historical aspects.
En: **Pulmonary embolism.** pp. 1-8. Saunders. Philadelphia.
- 626.- WOLFE, W.G. y SABISTON, D.C. Jr. (1980 b)
Surgical management of pulmonary embolism.
En: **Pulmonary embolism.** pp. 117-147. Saunders. Philadelphia
- 627.- WU, K.K. (1984)
Historical perspective.
En: **Pathophysiology and management of thromboembolic disorders.** pp. 1-4. PSG. Littleton.
- 628.- WU, K.K. (1984 b)
Thrombogenesis, atherogenesis and hypercoagulability.
En: **Pathophysiology and management of thromboembolic disorders.** pp. 5-18. PSG. Littleton.
- 629.- WU, K.K. (1986)
Avances farmacológicos en los procesos tromboembólicos.
Hosp. Practice (ed. esp.), 1: 11-22.
- 630.- YAO, J.S.T.; BERGAN, J.J. y DEAN, R.H. (1982)
Radionuclide venography and simultaneous lung scanning.
En: Bernstein, E.F. (Ed.),
Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease.
(2ª ed.). pp. 502-507. Mosby. St. Louis.
- 631.- YETT, H.; SKILLMAN, J. y SALZMAN, E. (1978)
The hazards of aspirin plus heparin.
N. Engl. J. Med., 298: 1092.
- 632.- YIN, E.T.; WESSLER, S. y BUTLER, J.V. (1973)
Plasmin heparin. A unique submicrogram sensitive assay.
J. Lab. Clin. Med., 81: 298.
- 633.- YUDELMAN, I.M.; NOSSEL, H.L.; KAPLAN, K.L. et al. (1978)
Plasma fibrinopeptide A levels in symptomatic venous thromboembolism.
Blood, 51: 1189-1195.
- 634.- ZIELINSKY, A.; HIRSH, J.; STRAUMAN, G. et al. (1982)
The diagnostic value of the fibrinogen-fibrin fragment E antigen assay in clinically suspected deep vein thrombosis.
Blood, 59: 346-350.

- 635.- ZUCKERMAN, I.; COHEN, J.P.; WOODWARD, E. et al. (1981)
Comparison of thromboelastography with common
coagulation tests.
Thromb. Haemostas., 46: 752-756.