

1.- Análisis de los factores de riesgo

Ninguno de los antecedentes recogidos en la anamnesis, señalados en la literatura como factores de riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda (TVP), ha tenido repercusión en la incidencia de esta complicación isotópicamente detectada con el "test" de captación del fibrinógeno marcado (TCF).

Los factores de riesgo analizados quedan reseñados en la TABLA 6, donde puede observarse la frecuencia de presentación en cada uno de los grupos estudiados.

Analizando el total de la muestra (n=94), pese a no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas en un primer análisis univariante, creemos oportuno hacer algunos comentarios en esta línea.

La incidencia de trombosis -siempre referida a datos del TCF- aumentó con la edad; de tal suerte que fué el doble en pacientes de 70 ó más años (61.9%) respecto a los de edades comprendidas entre 40 y 49 años (30.8%). En la década de los 50 y de los 60 años el porcentaje detectado ha sido similar (42.9% y 41.9%, respectivamente). Reiterar que, no obstante, no han existido diferencias significativas ($p=0.29$).

Enfrentando los cuatro grupos de edades entre sí sólo se obtuvo indicios de significación en el de pacientes de 70 ó más años de edad respecto a los restantes ($p=0.0903$).

La incidencia en pacientes con diagnóstico de **patología maligna** ha sido escasamente superior, sin significación estadística ($p=0.41$).

Si el paciente fué considerado **obeso** -según peso y talla-, la incidencia de trombosis se incrementó, sin significación estadística ($p=0.12$).

En los pacientes **diabéticos** y con **patología pulmonar crónica**, así como en aquellos que presentaron **infección**, el porcentaje de "test" positivos y negativos ha sido idéntico (50%), obviamente no significativos.

Los pacientes con **patología cardíaca** presentaron TVP con mayor frecuencia (80%), en tanto que si sólo tenían alteraciones en el electrocardiograma la incidencia fué similar a la de aquellos en los que esta patología no estaba presente (46.7% y 42.5%, respectivamente); no se han encontrado diferencias significativas ($p=0.26$).

Los pacientes que recibieron **medicación "tromboplástica"** (considerada como tal los diuréticos, digitálicos, glucocorticoides y nutrición parenteral) desarrollaron con mayor frecuencia esta complicación, detectada por el TCF (63.6%) respecto a los que no la recibían, sin significación estadística ($p=0.28$).

El **tabaquismo** no incidió en la frecuencia de TVP ($p=0.95$).

Respecto a la objetivación de varices en miembros inferiores observamos que en el grupo de pacientes que las padecían su presencia no conllevó una mayor incidencia de TVP (38.5%), comparándola al 47.3% de los casos de trombosis detectados en el grupo de pacientes en los que este factor no existía pero, no obstante, registraron captaciones elevadas del "test".

Algo similar ocurrió si el paciente tenía antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en cuyo caso desarrollaron trombosis en un 40%, en tanto que se registró un 45.3%, es decir una incidencia mayor, a pesar de la ausencia de dicho antecedente.

En ninguno de estos factores de riesgo se ha encontrado significación estadística ($p=0.43$ y $p=0.81$, respectivamente).

Por último, ni el tipo de intervención ni su duración conllevaron una mayor incidencia de TVP detectada con el TCF.

La asociación de varios factores de riesgo no ha conllevado una mayor incidencia de trombosis de forma estadísticamente significativa, si bien se ha observado un discreto aumento.

Así, en los enfermos con 1 y 2 factores se detectó TVP en el 6.7% y 8.9%, respectivamente, cifra que ascendió al 24.4% cuando se trataba de 4 factores, al 28.9% si eran 6 y al 31.1% si superaron dicho número.

Como factor de riesgo "hematológico" hemos incluido la hipercoagulabilidad detectada tromboelastográficamente.

Para el conjunto de la muestra dicha hipercoagulabilidad no fué un factor de riesgo estadísticamente significativo de desarrollar TVP, si bien una hipercoagulabilidad "importante" (considerada como tal si el cociente $am/r+k$ fué superior a 4.5) conllevó una mayor incidencia de esta complicación (63.6%) ($p=0.48$).

Estudiada la relación entre un tromboelastograma basal hipercoagulable y la incidencia de TVP detectada con TCF en los dos grupos estudiados, de forma independiente, en el grupo tratado no existió correlación entre ambos "test", mientras que en el grupo control constatamos la presencia de un "estado protrombótico" al permanecer inalteradas las constantes longitudinales r y k , en tanto que la constante transversal am fué significativamente mayor en aquellos casos que desarrollaron trombosis ($p<0.05$). Asimismo, el índice del potencial trombodinámico fué superior, aunque sin significación estadística ($p=0.06$).

La TABLA 9 recoge, de forma detallada, los datos referentes a la presencia ó ausencia de algunos de estos factores de riesgo y su relación con la incidencia de trombosis detectadas mediante el "test" de captación del fibrinógeno marcado.

En la TABLA 10 se especifican los valores basales, en medias, de las constantes tromboelastográficas r , k y am y del ín-

dice del potencial trombotodinámico en los dos grupos estudiados y su relación con los resultados del TCF.

2.- Resultados de los estudios tromboelastográficos

2.1.- *Modificaciones tromboelastográficas inducidas por la administración intravenosa de 2500 UI de heparina sódica*

La TABLA 11 distingue los valores promedio de las constantes tromboelastográficas e índices correspondientes, referidos al total de la muestra (n=100), hallados en el tromboelastograma basal y en el realizado a las 2h-2h15' tras la administración de una embolada intravenosa de 2500 UI de heparina sódica al 5%.

Como en ella puede ser observado, la administración de heparina conllevó una prolongación de las constantes longitudinales r , k y $r+k$, un acortamiento de la constante transversal am y una reducción de los índices tromboelastográficos correspondientes $am/r+k$, am/k e IPT . Es lo que conocemos como "respuesta a la heparina".

Se estudió dicha respuesta en cada paciente, de forma individual, analizando las modificaciones tromboelastográficas inducidas por la heparina administrada de forma intravenosa, tomando como referencia el tromboelastograma basal de ese paciente.

El "test" constató la existencia de respuesta a la heparina, con una alta significación ($p < 0.001$).

Contrastando la respuesta a la heparina en el grupo control y en el tratado (TABLA 12), no existen diferencias estadísticamente significativas excepto para el cociente $am/r+k$, que en el grupo control fué mayor ($p=0.04$).

2.2.- Respuesta tromboelastográfica a la heparina intravenosa y trombosis detectadas con el "test" de captación del fibrinógeno marcado

Para el conjunto de la muestra ($n=94$) no existe una relación entre las modificaciones tromboelastográficas inducidas por la heparina administrada de forma intravenosa y la positivación del "test" de captación del fibrinógeno marcado con ^{125}I ; esto es, no se correlacionan de forma estadísticamente significativa la respuesta a la heparina, estudiada mediante tromboelastografía, y el desarrollo de trombosis venosa profunda en el período postoperatorio, detectadas con el TCF (TABLA 13). El estudio realizado es univariante.

Cuando tal relación se analiza separadamente en cada uno de los grupos -TABLA 14- observamos que el grupo tratado se comporta igual que el conjunto de la muestra; en contraposición, en el grupo control sí existe una correlación entre la respuesta tromboelastográfica a la heparina -estadísticamente significativa para am , am/k e IPT - y el desarrollo de TVP, isotópicamente detectadas.

La TABLA 20 recoge los valores tromboelastográficos hallados en el grupo control, antes y tras la administración intravenosa de heparina.

Realizado el estudio estadístico analizando la respuesta tromboelastográfica como la diferencia entre el TEG basal y el TEG tras la administración intravenosa de heparina, no se encontraron diferencias significativas en el conjunto de la muestra, ni en ambos grupos de forma aislada.

Asimismo, no existió correlación entre la respuesta tromboelastográfica a la heparina, así estudiada, y el desarrollo de trombosis venosa profunda, isotópicamente detectada.

Realizado el análisis univariante comentado, en el que se pretendía ver si los distintos factores influían en la posterior aparición de trombosis ó no, se procedió inmediatamente a llevar a cabo un análisis de tipo multivariante.

Con él se perseguía determinar el número de factores mínimos (entendiendo por factores todos los datos recogidos en el estudio) que era capaz de diferenciar los individuos en los que se detectó trombosis tras la intervención de los que no presentaron captaciones elevadas.

Dicho estudio multivariante se realizó mediante un análisis discriminante de FISHER y paso a paso, esto es, intentando obtener el número más pequeño de factores.

El estudio se inició con las variables que habían dado significativas en la fase univariante y que son, concretamente, la pertenencia al grupo control ó al tratado con heparina a bajas dosis y los valores obtenidos en el tromboelastograma .

En un primer paso se realizó el análisis para los 94 pacientes haciendo intervenir como posible variable predictora el tratamiento en su doble alternativa, es decir, haber sido heparinizado profilácticamente ó no; además de ello, se introdujeron las constantes e índices tromboelastográficos.

Los resultados obtenidos fueron los que a continuación figuran:

a/ La variable que dá en el primer caso una mayor cantidad experimental es la variable grupo cuantificada de manera clásica, es decir, habiendo asignado un 0 a los no tratados y un 1 a los pacientes que recibieron heparina subcutánea a bajas dosis. En ese caso la $F_{exp}=16.74$ (1;98 g.l.) es significativa para $p<0.001$.

b/ Introducida tal variable en el modelo, se realizó un análisis encaminado a determinar si alguna variable adicional podía asimismo ser introducida.

Ninguna lo fué pues, en este caso, la que daba una mayor cantidad experimental era r , con una $F_{exp}=1.294$ (1;97 g.l.), no significativa y que se mostraba muy lejana de la significación.

c/ Dado que ninguna variable aporta discriminación adicional a la diferencia entre presentar ó no trombosis, podemos concluir que, en ese caso, sólo diferenciaría el haber sido tratado ó no con heparina a bajas dosis.

Por tanto, cuando se considera el haber sido tratado ó no con heparina a bajas dosis, por sí solo explica las diferencias entre los pacientes con trombosis y sin trombosis.

No hemos encontrado otro factor que aporte algo más.

A la vista de las conclusiones obtenidas en dicho estudio, realizado sobre el conjunto de la muestra, se procedió a llevar a cabo un análisis multivariante para cada grupo, por separado; es decir, un estudio para el grupo tratado con heparina a bajas dosis y otro para el control, no tratado. Ahora bien, sólo con las variables del tromboelastograma que parecían ser las cruciales para conseguir la discriminación.

En estos estudios hay que tener en cuenta un detalle de interés: la disminución de los tamaños muestrales hará que algunos "test" no den significativos y que sí se alcanzara la significación con tamaños más grandes; por ello, debemos ser cautos a la hora de valorar los resultados en este sentido.

En el estudio realizado para el caso del grupo tratado no se obtuvo fuerza suficiente en la significación para que ésta entrara en el modelo, es decir, ninguna variable tromboelastográfica

llegó a discriminar entre individuos con trombosis y sin ella para ser incluida en la función discriminante.

Es conveniente reiterar que el hecho de no obtener significación en este caso no debe ser interpretado como que no exista, sino que no se alcanza, posiblemente, por el tamaño muestral. Concretamente, las constantes r y a_m hubiesen sido incluidas para un tamaño muestral mayor.

Se realizó a continuación el estudio para el grupo control, no tratado.

Incluyendo las variables del tromboelastograma, las que dan una mayor F_{exp} son a_m ($F_{exp}=6.82$) y a_{m_2} -entendiendo por tal la constante a_m determinada tras la administración intravenosa de heparina- ($F_{exp}=5.89$).

Aun siendo muy cercanas ambas cantidades experimentales, el algoritmo del método introduce el valor a_m en el primer paso del modelo.

En un segundo paso, desquitando el efecto discriminativo de esta constante transversal, ninguna otra variable añadió algo significativo a la discriminación.

Se introdujeron entonces en el análisis los restantes factores, no añadiendo discriminación al estudio.

Por tanto, la única variable que aportaría algo a la discriminación sería a_m .

Las ecuaciones discriminantes de FISHER para aplicar a un paciente determinado serian:

$$\text{No trombosis} \quad -48.29 + 1.66 \times am$$

$$\text{Trombosis} \quad -56.09 + 1.79 \times am$$

De manera que, ante un determinado paciente y conocido el valor de am , la asignación al grupo que posteriormente desarrollará ó no trombosis subclínicas detectadas con el "test" de captación vendrá dada por el que mayor valor diera de la función discriminante.

La regla anteriormente expresada aplicada usando el método "jackknife" -un individuo es clasificado usando la función discriminante obtenida a partir de los otros 49 individuos-, que es muy duro de cara a la clasificación correcta, dá unos resultados como los anteriores.

		Clasificación trombosis		
		NO	SI	
Casos en realidad	NO	13	5	18
	SI	10	22	32
		23	27	50

De tal tabla se obtiene una **tasa de clasificación correcta de un 70%**, que aparece repartida casi por igual en ambos grupos ya que nos asegura una clasificación correcta en el **grupo que no tuvo trombosis de un 72.2%** y de un **68.7%** en los que sí la presentaron.

Hagamos algún comentario sobre los resultados obtenidos. Obsérvese que tanto am como am_2 proporcionaban mucha información a la discriminación y que las F_{exp} era muy parecidas. De hecho, si se hubiera incluido am_2 en el modelo se hubiese obtenido, prácticamente, la misma discriminación.

En efecto, en este caso para 47 individuos (al no tener los datos de 3 enfermos para tal fin) las funciones discriminantes serían:

No trombosis	$-34.45 + 1.25 \times am_2$
Trombosis	$-40.58 + 1.36 \times am_2$

Estas funciones nos asegurarían unos resultados con respecto a la **tasa de clasificación correcta global de un 62.0%**, con un **61.1%** en los que no presentaron trombosis y un **62.5%** en los que sí se detectó.

Como puede apreciarse, el porcentaje de clasificación correcta es muy parecido para am y am_2 y, de hecho, aplicado el "test" de BARNETT ($\chi^2_{exp}=1.87$, 1 g.l.) no dió significativo.

Por tanto, la variable que parece discriminar entre presentar ó no trombosis tras la intervención en individuos sin profilaxis heparínica es am , ya sea antes ó tras la administración intravenosa de una embolada de heparina.

2.3.- Tromboelastograma basal y patología

Realizado el cálculo de correlación lineal, se encontró una relación positiva entre el tromboelastograma basal y la patología, en el conjunto de la muestra.

De tal suerte que los pacientes diagnosticados de un proceso neoplásico tenían unos valores tromboelastográficos indicativos de hipercoagulabilidad. Dicha relación se evidenció en todas las constantes e índices a excepción de r .

En todos los casos la significación alcanzada fué para una $p < 0.05$, excepto en k que fué $p < 0.01$. A título ilustrativo, reseñamos que el coeficiente de correlación lineal para el cociente am/k fué de 0.2332 y para el índice del potencial trombodinámico de 0.2199.

Con dicho "test", no se encontró correlación entre el tiempo de coagulación y la patología (para IPT, $r=0.0223$). Asimismo, no se halló correlación entre el tromboelastograma basal y el tiempo de coagulación (para IPT, $r=0.0397$).

3.- Estudio de los resultados del "test" de captación

3.1.- Incidencia de trombosis

Para el total de la muestra (n=94) la incidencia de TVP detectada con el TCF ha sido del 47.87% (45 enfermos). En el grupo control se ha detectado un mayor porcentaje de trombosis (63.04%) que en el grupo heparinizado (25%), con una alta significación estadística (p=0.0001).

GRUPO	TCF- ¹²⁵ I	
	NO TROMBOSIS	TROMBOSIS
Control (n _c =46)	36.96%	63.04%**
Tratado (n _t =48)	75%	25%
Total (n=94)	52.13%	47.87%

**p<0.0001

3.1.1.- Análisis en el grupo no tratado

Ha existido un predominio de la localización bilateral (48.27%) seguida de la afectación del miembro izquierdo (37.93%). En cuanto a la bilateralidad, el punto más afectado ha sido el 5 (5 casos), seguido del 3 (3 casos) y del 4 y 5 (2 casos).

Las elevadas captaciones se han detectado más frecuentemente, con diferencia, en pantorrilla (84%), seguida de poplitea (14%) y mitad inferior de muslo (2%).

En 2 enfermos (6.90%) la trombosis distal se **extendió** a poplítea ó mitad inferior de muslo, nunca más proximalmente.

En los cuatro primeros días se detectaron el 61.0% de las TVP y el 39.0% en los restantes.

3.1.2.- *Análisis en el grupo heparinizado*

En este grupo, el **miembro más afectado** ha sido el izquierdo (58.33%). La bilateralidad se ha presentado en el 25% de los casos, suponiendo una diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo control ($p < 0.001$).

En el 100% de los pacientes las TVP se **localizaron** en pantorrilla.

No existió **extensión proximal**, aunque la diferencia, en comparación con el grupo no tratado, no es significativa.

En los primeros cuatro días se detectaron el 39.0% de las trombosis y en los restantes el 61.0%. Esto supone una diferencia estadísticamente significativa en relación al grupo control ($p < 0.05$).

En el conjunto de la muestra, el **punto más afectado** fue el 5 (39.4%), seguido del 4 (14.9%) y el 6 y 3 (7.4%, ambos). El punto 2 sólo se afectó en 1 enfermo del grupo control (1.1%) y el punto 1 en ningún caso.

En cuanto a las lisis, el porcentaje de presentación ha sido del 20% (9 enfermos), 8 del grupo heparinizado y 1 del control. El punto más afectado ha sido el 5 (7.4%), seguido del punto 6 (5.3%) y 3 y 4 (2.1%, ambos); el punto 2 sólo en 1 enfermo del grupo heparinizado (1.1%) y el punto 1 en ningún caso.

El porcentaje de lisis fué similar en ambos grupos respecto a los puntos 3, 4 y 6; en el punto 5, más del doble de lisis en el grupo tratado (10.42% vs 4.35%).

4.- Análisis del seguimiento clínico

4.1.- Incidencia de trombosis

En un primer análisis, abarcando el término de *clínica positiva* un concepto tan amplio como el de la aparición de algún signo ó síntoma local hasta la manifestación propia de la TVP, la incidencia de trombosis así detectada fué, en el total de la muestra, de un 40%.

Estudiados los grupos separadamente no se encontraron diferencias significativas, apareciendo dicha *clínica positiva* en el 39.1% de los pacientes del grupo control y en el 40.8% de los del grupo heparinizado ($p=0.87$).

Igualmente conceptuada, la *clínica positiva* se correlacionó con el "test" de captación del fibrinógeno en el 63.2% de los casos, en tanto que en un 36.8% la positividad del TCF no coincidió

con la de la clínica. Sea como fuere, existe una relación entre ellos estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

4.2.- Gradación de la clínica

La clínica fué clasificada en **negativa** y **positiva** y, dentro de ésta, en **moderada** e **importante**. Los signos y síntomas a considerar son:

- θ S₁: dolor a la palpación en tercio medio de pantorrilla
- θ S₂: dolor a la palpación en tercio superior de pantorrilla
- θ S₃: dolor a la palpación en tercio inferior de pantorrilla
- θ S₄: dolor al "andar de puntillas"
- θ S₅: signo de Homans positivo
- θ S₆: empastamiento a la palpación
- θ S₇: febrícula
- θ S₈: taquicardia
- θ S₉: otros

La clínica **moderada** se definió como la aparición de dolor en tercio medio y superior ó dolor en tercio medio y otro signo ó síntoma. Por su parte, la clínica **importante** aunó el dolor en tercio medio y superior junto a otro signo ó síntoma.

Según lo expuesto, del total de pacientes en los que se completó el seguimiento clínico (97 enfermos) los resultados fueron:

-clínica **negativa**: 54 pacientes (55.67%)

-clínica **positiva**: 43 pacientes (44.33%); de ellos:

* **moderada**: 36 pacientes (83.72%)

* **importante**: 7 pacientes (16.28%)

No existieron diferencias significativas entre el grupo control y el tratado, como se recoge en la TABLA 17.

En ésta se detalla, también, el porcentaje de presentación de cada uno de los signos y síntomas referidos, tanto para el conjunto de la muestra como en cada grupo estudiado.

4.3.- *Miembro más afectado*

Quando la clínica fué positiva, existió un predominio de la **bilateralidad** (47.2% para la definida como moderada y 57.1% en la importante). Tras ello, el miembro más afectado fué el **izquierdo**, en un 30.6% y 42.9% en cada una de las gradaciones, respectivamente. Por último, el miembro **derecho** se afectó en un 19.4% para la clínica clasificada como moderada, en tanto que no se afectó en la importante. La diferencia entre ambos miembros alcanzó significación estadística ($p < 0.001$).

4.4.- *Días de presentación*

La clínica **moderada** fué detectada el tercer día en un 62.79% de los casos y en un 30.23% el 5º día. Se mantuvo durante todo el seguimiento en un 39.54%.

Respecto a la clínica **importante**, en un 11.62% apareció el tercer día; el quinto en un 4.65%. Se mantuvo todo el seguimiento en el 71.4% de los casos.

No existieron diferencias a este respecto entre ambos grupos.

5.- Correlación entre clínica y "test" de captación

En los 4 primeros días del postoperatorio existió una correlación entre ambos métodos diagnósticos en el 51.1%, elevándose al 59.1% los restantes días del seguimiento.

No existieron diferencias entre el grupo control y el tratado.

La TABLA 18 recoge algunos de los datos demostrativos de la correlación entre la clínica y el test de captación.

6.- Relación entre deambulación, clínica y "test" de captación

La deambulación no influyó en la incidencia de trombosis en ninguno de ambos grupos, ni detectadas con el "test" de captación ni en el seguimiento clínico.

7.- Complicaciones

7.1.- *Complicaciones hemorrágicas*

En la TABLA 15 se detallan las complicaciones hemorrágicas observadas en los dos grupos objeto de estudio.

El **sangrado durante la intervención -intraoperatorio-** ha sido valorado por el cirujano responsable de la misma, al que a su término se le cuestionaba si, según su criterio, aquél había sido el normal para ese tipo concreto de cirugía (grado I), algo mayor de lo esperado (grado II) ó excesivo (grado III). Obviamente, el operador desconocía si el paciente había recibido profilaxis ó no.

Como vemos en la tabla, en el 86% de las intervenciones realizadas bajo profilaxis heparínica los cirujanos **no observaron un sangrado mayor** de lo esperado, en tanto que hicieron lo propio en el 74% de las intervenciones del grupo control. Este **sangrado aumentado** fué apreciado en el 12% de las intervenciones realizadas a pacientes tratados, mientras que en el grupo control se duplicó dicho porcentaje. **Excesivo sangrado** fué considerado en un 2% de las intervenciones de cada uno de los grupos.

No existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grados ($p=0.294$).

La **hemorragia postoperatoria** ha sido cuantificada mediante la medida de los drenajes, que diariamente realiza el personal de enfermería.

En la tabla se especifican las pérdidas hemáticas (ml), en valores promedio, así como el valor promedio del número de determinaciones realizadas (días) y el cociente entre ambos datos.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.809$).

En el grupo control no se han observado **hematomas de la herida operatoria**; tal complicación ha aparecido en 1 enfermo del grupo tratado (2%), sin significación estadística.

Un enfermo de cada uno de los grupos presentó un cuadro de **melenas** sin repercusión hemodinámica; obviamente no existen diferencias significativas.

El número de transfusiones requeridas tras la intervención **fué el triple** en el grupo control respecto al tratado (2%), sin significación estadística.

La **TABLA 16** distingue las características de los enfermos que presentaron complicaciones hemorrágicas tales como **hematomas de la herida operatoria, melenas y necesidad de transfusiones.**

Por último, en el grupo heparinizado se ha observado equimosis en el 20% de los pacientes. Su resolución ha sido espontánea y en ningún caso el enfermo refirió dolor acentuado.

7.1.1.- *Factores relacionados con el drenaje*

En primer lugar realizamos un análisis univariante con objeto de detectar qué variables estaban relacionadas con el drenaje.

Para el total de la muestra, sólo se halló una correlación positiva entre la patología neoplásica y el cociente que relaciona el drenaje con las determinaciones realizadas en los distintos días del postoperatorio ($r=0.4868$; $p<0.001$).

Se procedió a realizar dicho análisis en cada uno de los grupos, por separado. También se encontró la mencionada correlación positiva (grupo control, $r=0.4953$; grupo tratado, $r=0.5297$), manteniendo la significación ($p<0.001$).

En el grupo control se halló, asimismo, una correlación entre los valores tromboelastográficos y el drenaje. Dicha correlación fué negativa para la constante k , tanto basal como tras la heparina intravenosa ($p<0.05$ y $p<0.02$, respectivamente), y positiva para los índices am/k e IPT de la determinación basal ($p<0.02$ y $p<0.05$, respectivamente).

En el grupo tratado no se halló ninguna correlación adicional a la ya referida.

Tras ello realizamos un análisis multivariante con objeto de ver el menor número de factores que condicionaban las pérdidas hemáticas por los drenajes.

Para ello se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple paso a paso, enfrentando el drenaje (media de drenaje diario) con las variables del tromboelastograma y con la patología. Estas variables se incluyeron por ser las que habían alcanzado significación en el análisis univariante -como hemos visto-.

En el primer paso de la regresión múltiple, la patología usada de forma numérica nos daba una cantidad experimental de $F_{exp}=28.57$ (1;93 g.l.), que es significativa para $p<0.001$.

Luego la primera variable integrada en el modelo era la patología. Además, su coeficiente de correlación era 0.4868, lo que nos asegura que la relación es de tipo positivo, esto es, cuando la patología es neoplásica, había mayor sangrado.

En el siguiente paso no hubo ninguna variable que entrase en el modelo, lo que confirma el hecho de que cuando se considera la patología no hay variable alguna que aporte nada nuevo a la explicación de la variabilidad del volumen de sangrado.

Por lo tanto, el modelo quedaría sólo con la patología (valores 0 y 1 para benigna y maligna, respectivamente) y según la ecuación:

$$\text{drenaje/días} = 24.71 + 64.47 \times \text{patología}$$

Por último, decir que el coeficiente de determinación es $r^2 = 0.2370$, lo que quiere decir que la patología explica un 23.70% de la variabilidad del sangrado.

Resumiendo: la patología es la variable que mejor determina el volumen de sangrado de tal suerte que, considerada, no hay variable alguna que aporte información adicional a este respecto.

7.2.- *Complicaciones tromboembólicas*

7.2.1- M.P.M., grupo control, mujer, de 58 años de edad, diagnosticada de neoplasia de recto e intervenida, practicándose

amputación abdomino-perineal. El único factor de riesgo constatado fué la obesidad.

. **Seguimiento clínico.**- el quinto día del postoperatorio refiere dolor a la palpación profunda en tercios superior y medio de miembro inferior izquierdo (MII) -a nivel de pantorrilla-; remite bastante el séptimo día.

. **"Test" de captación del fibrinógeno.**- captaciones elevadas en MII desde el tercer día postoperatorio; dichas captaciones incrementadas se detectaron en los puntos 4, 5 y 6, si bien el 4 desapareció el 5º día volviendo a elevarse el 7º, no alcanzando mayores valores que el tercer día.

. **Resultados del estudio tromboelastográfico:**

-TEG basal: $am=64.5$ e $IPT=25.95$

-TEG tras heparina intravenosa: $am=63$ e $IPT=24.32$

Aplicando las ecuaciones de Fisher para el TEG basal, observamos que enferma es clasificada de forma correcta, siendo esperable la aparición de TVP. Esto mismo es aplicable cuando se estudia la respuesta a la heparina intravenosa.

El undécimo día del postoperatorio: TROMBOSIS DE VENA FEMORAL, confirmada flebográficamente. Cedió al tratamiento convencional.

7.2.2.- E.P.A., grupo tratado, mujer, de 58 años de edad, diagnosticada de neoplasia de recto e intervenida, practicándose amputación abdomino-perineal. Antecedentes de interés:

-obesidad

-varices, tratadas farmacologicamente

-5 meses antes desarrolló "espontaneamente" una TVP en miembro inferior derecho (MID), que le fué tratada con heparina subcutánea, remitiendo, si bien no puede especificar más.

. Seguimiento clínico.- el quinto día postoperatorio refiere dolor a la palpación profunda en tercios medio y superior de MII -a nivel de pantorrilla- que, junto a la positividad del TCF, hace que se prescriban 7.500 UI de heparina subcutánea cada 8 horas; supone, pues, subir las dosis.

El sexto día empeora el cuadro clínico, sumándose a lo anterior un discreto empastamiento en tercio medio y febrícula vespertina; no hay más datos a resaltar. Ante esta clínica y las alteraciones del TCF, se prescribe pauta convencional de heparina intravenosa; dicho tratamiento modifica poco el TCF y algo más la clínica. Se mantiene hasta el undécimo día, en el que no se repite el TCF -realizado el 10º- y cediendo la clínica, sin remitir por completo.

. "Test" de captación del fibrinógeno.- captaciones elevadas en ambos miembros desde el tercer día postoperatorio, localizadas en los puntos 5 y 6, sin extensión proximal.

. Resultados del estudio tromboelastográfico:

-TEG basal: $am=60$ e $IPT=25$

-TEG tras heparina intravenosa: $am=52$ e $IPT=16.67$

Al la paciente del grupo tratado, no podemos aplicar las ecuaciones de Fisher.

Tras solicitar el alta el duodécimo día, le es concedida.

El vigésimo sexto día del postoperatorio ingresa presentando un cuadro de opresión esternal y dolor que se irradia a escápula izquierda, acompañado de disnea. Se realiza, entre otras pruebas, gammagrafía que viene informada como: "EMBOLISMO PULMONAR SUBMASIVO EN HEMITORAX IZQUIERDO". Cedió al tratamiento convencional. La enferma refirió haber tenido, los días anteriores al evento, fiebre, disnea, edemas en miembros inferiores y dolor espontáneo en ambos miembros.

7.3- *Otras complicaciones en el grupo tratado*

En la presente investigación no se han presentado complicaciones de otra índole.

Todas las pautas de heparinización han sido completadas, con un mínimo de quince inyecciones -1 antes de la intervención y 2 al día durante siete días-.

8.- *Tratamiento de las trombosis detectadas isotópicamente*

8.1.- *Número de pacientes tratados*

En el grupo control se han tratado 5 enfermos (10%), en tanto que en el grupo heparinizado hubo que aumentar la dosis en 2 pacientes (4%).

En todos ellos se administraron, por vía subcutánea, 22.500 UI de heparina sódica cada 24 horas -7.500 UI/8 horas-, durante

un mínimo de cinco días. Pasados éstos, se prolongó la heparinización subcutánea una semana, a dosis de 5.000 UI cada 12 horas.

La indicación para tratar las trombosis se sentó sobre la base de captaciones elevadas de forma marcada junto a la observación clínica, excepción hecha de dos enfermos del grupo control en los que sólo se tuvo en cuenta el primer criterio.

Salvo en dos casos, ambos del grupo control, el tratamiento se prescribió el quinto día del postoperatorio; en aquellos, se hizo el séptimo día.

8.2- Repercusiones del tratamiento sobre el "test" de captación y la clínica. Relación con la respuesta tromboelastográfica a la heparina intravenosa

En dos enfermos del grupo control, en los que no se observaron modificaciones tromboelastográficas tras la administración intravenosa de 2.500 UI de heparina sódica -"no respuesta a la heparina"-, la pauta de heparinización subcutánea no disminuyó las captaciones elevadas del "test" y no hizo remitir el dolor a la palpación profunda en tercio medio de pantorrilla que presentaba un enfermo (el otro paciente sólo tenía alteraciones del TCF).

En un enfermo del grupo control y en otro del grupo tratado, en los que se apreciaron escasas modificaciones tromboelastográ-

ficas tras la heparina intravenosa -"escasa respuesta a la heparina"-, presentaron discreta mejoría clínica (consistente ésta en dolor a la palpación superficial en pantorrilla, dolor al "andar de puntillas", febrícula y taquicardia) y leve disminución de las captaciones en el primer caso, y no mejoría de TCF ni clínica en el segundo (este paciente sólo presentaba dolor a la palpación profunda en tercio medio de pantorrilla).

Por último, en dos enfermos del grupo control y en uno del grupo heparinizado, en los que se observaron notables modificaciones en el tromboelastograma realizado tras la administración de heparina intravenosa -"respuesta a la heparina"-, remitió la clínica y decrecieron las elevadas captaciones. Los dos primeros enfermos -grupo control- referían dolor a la palpación profunda en tercios medio y superior de pantorrilla; el enfermo del grupo tratado presentaba, además de ello, signo de Homans positivo e importante hipercoagulabilidad detectada mediante tromboelastografía.

La TABLA 19 detalla los valores de la constante transversal am , tanto basal como tras la heparina intravenosa. En los pacientes del grupo control, aplicadas las ecuaciones de Fisher, se señala si la TVP es ó no esperable. Asimismo, la tabla recoge las repercusiones que el incremento de la dosis tuvo sobre las captaciones elevadas y sobre los signos ó síntomas clínicos.

Ninguno de los siete enfermos tratados con 7.500 UI cada 8 horas desarrolló TVP clínicamente objetivable.

Factor de riesgo (n=94)	NO TROMBOSIS (%)	TROMBOSIS (%)	
Edad	40-49 a.	69.2	30.8
	50-59 a.	57.1	42.9
	60-69 a.	58.1	41.9
	70 ó más a.	38.1	61.9
Patología	Benigna	57.3	42.7
	Maligna	48.0	52.0
Varices	Ausencia	52.7	47.3
	Presencia	61.5	38.5
Hª ETV	NO	54.7	45.3
	SI	60.0	40.0
Obesidad	NO	60.0	40.0
	SI	43.3	56.7
Patología cardíaca	Ausente	57.5	42.5
	Presente	20.0	80.0
	Solo ECG	53.3	46.7
Fármacos "trombop"	NO	51.4	48.6
	SI	36.4	63.6
	Otros	61.1	38.9
Hipercoag. TEG	NO	59.4	40.6
	Discreta	55.6	44.4
	Importante	36.4	63.6

Tabla 9.- Porcentaje de detección de trombosis con el TCF considerando algunos de los factores de riesgo.
+ No existió significación en ninguno de los casos

TEG	Grupo	TCF-125I	
		Positivo	Negativo
r	Control	12.219± 3.079	12.250± 3.322
	Tratado	13.615± 2.063	12.014± 2.668
k	Control	6.719± 2.094	7.278± 2.238
	Tratado	8.598± 3.152	7.757± 2.457
am	Control	61.734± 6.412 **	57.222± 4.707
	Tratado	55.846± 6.139	59.068± 5.811
IPT	Control	28.864±16.007 ++	20.961± 8.982
	Tratado	17.878± 8.629	23.126±16.560

Tabla 10.- Relación entre el tromboelastograma (TEG) basal y el "test" de captación del fibrinógeno marcado con ¹²⁵I en el grupo control y en el tratado. Obsérvese el "estado protrombótico" -r y k inalteradas y am aumentada- en el grupo que no recibió profilaxis

** p<0.05

++ p=0.06

(consta el valor promedio y la desviación standard)

	TEG BASAL	TEG TRAS HEPARINA IV
r	12.330± 2.869	14.910± 4.430 *
k	7.440± 2.450	9.020± 3.444 *
r+k	19.770± 4.643	23.930± 7.270 *
am	59.170± 6.148	56.120± 6.488 *
am/r+k	3.230± 1.182	2.539± 0.773 *
am/k	9.046± 3.769	7.150± 2.915 *
IPT	23.890±14.743	17.545±10.014 *

(n=100)

Tabla 11.- Resultados, en medias, de las distintas constantes e índices tromboelastográficos valorados en el presente estudio, comparando el tromboelastograma (TEG) basal y el TEG tras la administración intravenosa (IV) de 2500 U.I. de heparina sódica al 5%.
* p<0.001
(consta el valor promedio y la desviación standard)

TEG	CONTROL	TRATADO
r	14.080± 3.522	15.740±5.084
k	8.490± 2.856	9.550±3.903
r+k	22.570± 5.541	25.290±8.503
am	56.920± 6.882	55.320±6.032
am/r+k	<u>2.691± 0.775*</u>	2.388±0.747
am/k	7.588± 2.894	6.712±2.899
IPT	19.007±10.337	16.084±9.559

Tabla 12.- Respuesta tromboelastográfica a la heparina intravenosa en ambos grupos estudiados.

* $p < 0.05$

(consta el valor promedio y la desviación standard)

Tabla 13

Modificaciones tromboelastográficas inducidas por la heparina intravenosa en pacientes con TCF positivo y negativo.
 Datos referidos al conjunto de la muestra (n=94).

TEG	$\bar{x}; s$	NO TROMBOSIS	TROMBOSIS
r	\bar{x}	15.065	14.689
	s	5.355	3.560
k	\bar{x}	9.554	8.522
	s	3.833	3.077
r+k	\bar{x}	24.620	23.211
	s	8.572	6.020
am	\bar{x}	55.054	56.922
	s	5.683	7.223
am/r+k	\bar{x}	2.439	2.642
	s	0.743	0.810
am/k	\bar{x}	6.637	7.551
	s	2.761	2.774
IPT	\bar{x}	15.612	19.001
	s	8.221	10.154

• No existen diferencias estadísticamente significativas.

TCF-1251

Grupo	TEG	Positivo	Negativo
Control	r	14.344± 3.826	13.611± 2.948
Tratado		15.538± 2.750	15.811± 5.713
Control	k	7.969± 2.495	9.417± 3.278
Tratado		9.885± 3.776	9.432± 3.992
Control	r+k	22.312± 5.879	23.028± 5.013
Tratado		25.423± 6.013	25.243± 9.292
Control	am	<u>58.609± 7.071</u> *	53.917± 5.515
Tratado		52.769± 5.988	56.216± 5.865
Control	am/r+k	2.818± 0.817	2.464± 0.657
Tratado		2.208± 0.627	2.452± 0.782
Control	am/k	<u>8.165± 2.775</u> x	6.564± 2.892
Tratado		6.041± 2.203	6.948± 3.099
Control	IPT	<u>21.257±10.774</u> +	15.005± 8.356
Tratado		13.445± 5.581	17.011±10.517

Tabla 14.- Valores tromboelastográficos tras la administración intravenosa de heparina en pacientes que desarrollaron trombosis venosa profunda y en los que no presentaron dicha complicación, detectada con el "test" de captación del fibrinógeno, en el grupo control y en el grupo que recibió profilaxis heparínica (tratado).

+ p=0.03

x p=0.05

* p=0.01

(consta el valor promedio y la desviación standard)

COMPLICACIONES		CONTROL	TRATADO
Sangrado i.o.	Grado I	74	86
	Grado II	24	12
	Grado III	2	2
Drenajes (ml)		218.14±267.41	246.39±421.17
Días (x)		4.55± 1.78	5.00± 2.08
Drenajes/días		42.64± 40.12	45.72± 72.26
Hematomas de la herida operatoria		0	2
Equimosis		---	20
Melenas		2	2
Transfusiones		6	2

• No existen diferencias estadísticamente significativas

Tabla 15.- Complicaciones hemorrágicas en el grupo control y en el tratado (resultados en tantos por cien).

* i.o. = intraoperatorio:

-Grado I=normal

-Grado II=algo más de lo esperado

-Grado III=excesivo

(En el drenaje, consta el valor promedio y la desviación standard)

Paciente	G	S	Edad	Patología	Intervención	COMPLICACIONES
JRP	T	V	59	Úlcus duodenal	Vagotomía supraselectiva	HEMATOMA herida operator.
VMR	C	V	80	Neo ciego	Hemicolectomía	HELENA (5)
MVR	T	V	59	Linfoma gástrico	Gastrectomía	HELENA (2)
FIP	C	V	42	Úlcus bulbar	Gastrectomía	TRANSFUSION (7)
MPM	C	H	58	Neo recto	Amputación abdómino-perineal	TRANSFUSION (4)
MRS	C	H	57	Neo colon	Hemicolectomía	TRANSFUSION (2)
MRS	T	H	61	Neo ciego	Hemicolectomía	TRANSFUSION (1)

Tabla 16.- Características de interés de los pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas.

G=grupo: C=control; T=tratado
S=sexo: V=varón; H=hembra

- * Entre paréntesis, día del postoperatorio en que tuvo lugar la complicación.
- + En los tres primeros casos especificados, la transfusión se prescribió por hematocrito bajo (28-31%). En el último, se transfundieron 350 ml de concentrado de hematíes, por anemia.

Semiología	Muestra	Control	Tratado
S ₁	100.00	100.00	100.00
S ₂	53.49	52.38	54.54
S ₃	18.60	9.52	27.27
S ₄	2.32	4.76	0.00
S ₅	23.25	19.05	27.27
S ₆	6.98	9.52	4.54
S ₇	6.98	9.52	4.54
S ₈	2.32	4.76	0.00
S ₉	4.65	4.76	4.54

	Control	Tratado	Total
Negativa	55.32 (26)	56.00 (28)	55.67 (54)
Moderada	38.30 (18)	36.00 (18)	37.11 (36)
Importante	6.38 (3)	8.00 (4)	7.22 (7)

p=0.9418

Tabla 17.- En la **parte superior** de la tabla se detalla el porcentaje de presentación de los distintos signos y síntomas en los pacientes con clínica positiva (n=43) y en ambos grupos (21 enfermos con clínica positiva en el control y 22 en el tratado).
 En la **parte inferior**, presentación de clínica en cada grupo y en el total de la muestra (en porcentajes) (entre paréntesis, número de enfermos)

Tabla 18.- Correlación entre clínica y "test" de captación
(resultados en tantos por cien)

	TCF		CLINICA
Miembro afectado			
-izquierdo	40.00		32.56
-derecho	24.44		18.60
-ambos	37.78		48.84
Presentación	47.87		44.32
Día de aparición			
-4 primeros	43.62	51.1	62.79
-restantes	56.38	59.1	37.21

GRUPO	am basal	am tras HIV	TVP esperable	TCF	CLINICA
Control	60.5	60.5	+	-	±
Control	67	60	+	±	+
Control	69.5	69	+	±	---
Control	52.5	52	-	-	-
Control	69.5	69.5	+	-	---
HBD	59	57	---	+	+
HBD	73	66.5	---	+	+

Tabla 19.- Valores de la constante transversal α , predictivos de TVP postoperatoria, de los pacientes en los que hubo que tratar con heparina subcutánea las trombosis subclínicas. Repercusiones sobre el "test" de captación (TCF) y la clínica.

* Repercusión: +=sí; -=no; ±=discreta; ---=inexistente; HIV=heparina intravenosa; HBD= grupo tratado con heparina a bajas dosis.
(Explicación en el texto)

TEG	NO	SI	sig
k	7.278±2.238	6.719± 2.094	p=0.3810
am	57.222±4.707	61.734± 6.412	<u>p=0.0120</u>
am/k	8.622±2.845	10.277± 3.824	p=0.1158
IPT	20.961±8.982	28.864±16.007	p=0.0601
k ₂	9.417±3.278	7.969± 2.495	p=0.0853
am ₂	53.917±5.515	58.609± 7.071	<u>p=0.0190</u>
am/k ₂	6.564±2.892	8.165± 2.775	p=0.0597
IFT ₂	15.005±8.356	21.257±10.774	<u>p=0.0387</u>

Tabla 20.- Valores tromboelastográficos en pacientes del grupo control con "test" de captación negativo y positivo (NO ó SI trombosis), antes y tras la administración intravenosa de heparina (los de ésta vienen representados por el subíndice 2).
(consta el valor promedio y la desviación standard)

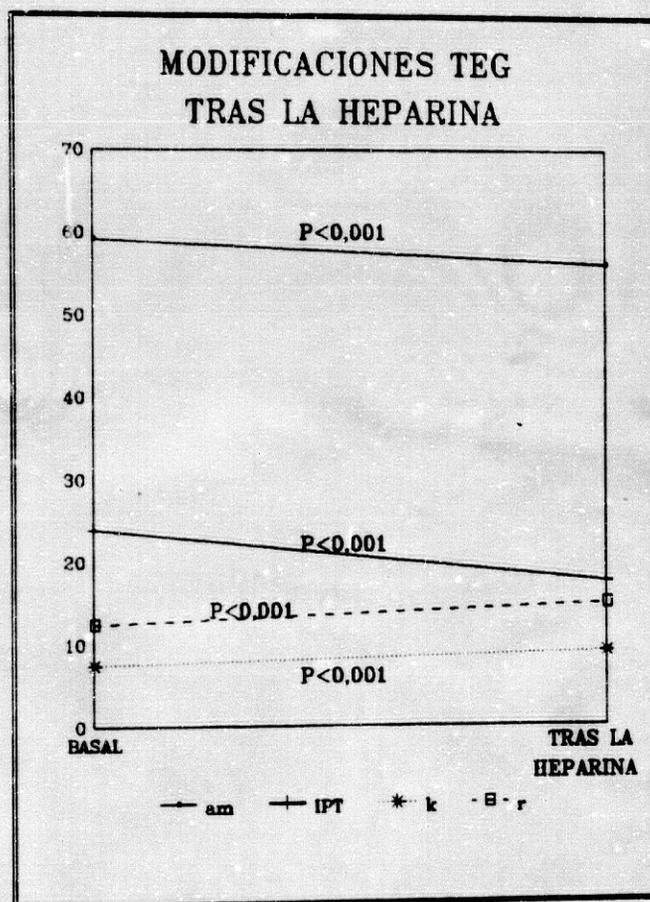


Grafico 1.- Respuesta tromboelastográfica a la inyección por vía intravenosa de 2.500 UI de heparina sódica, en el conjunto de la muestra (n=100).
Obsérvense las modificaciones propias del efecto anticagulante de dicho fármaco.
* En todos los casos la diferencia es muy significativa ($p < 0.001$)

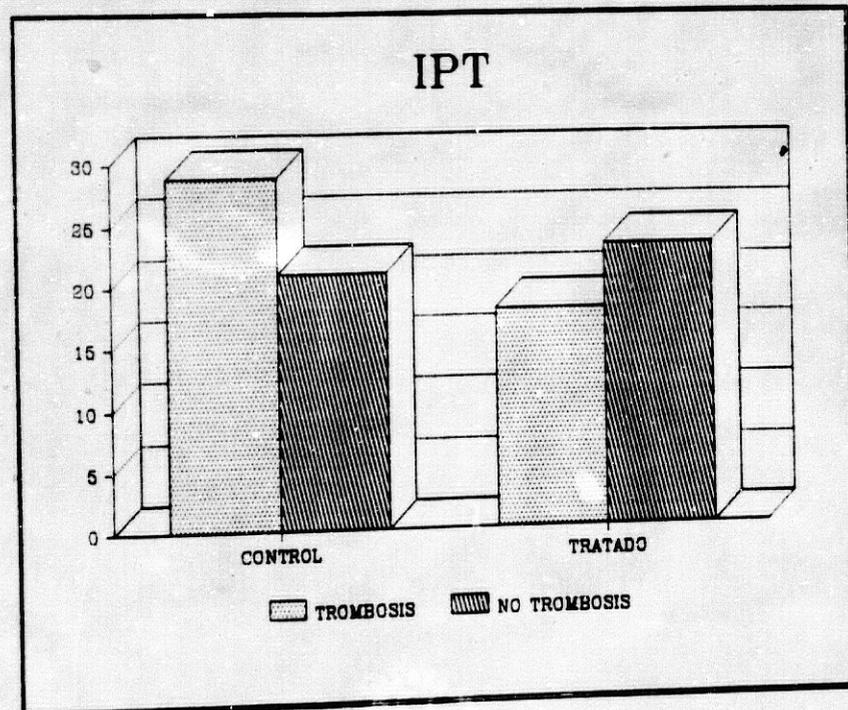
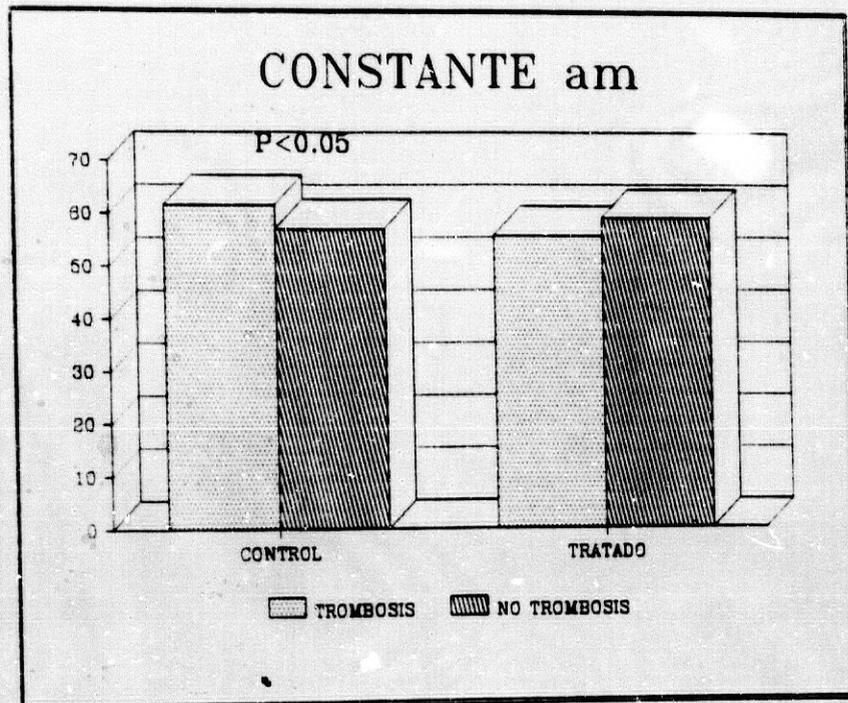
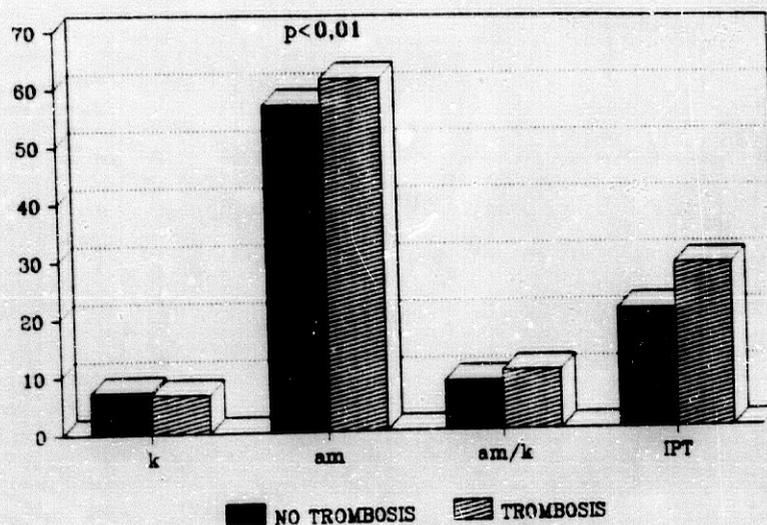


Grafico 2.- Valor predictivo de desarrollar TVP -detectada con el TCF- de la determinación tromboelastografica basal.

La constante transversal *am* tuvo valor predictivo en el grupo control; no así en el heparinizado.

Por su parte, el *IPT* estuvo próximo a la significación en el grupo control ($p=0.06$); asimismo, no fue variable predictora en el grupo tratado.

BASAL



TRAS HEPARINA I.V.

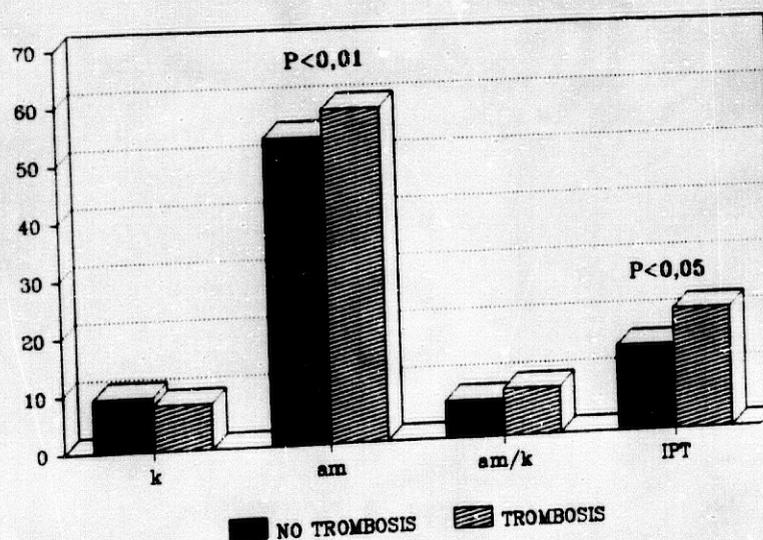


Grafico 3.- Grupo control: valores de las determinaciones tromboelastográficas más representativas en los pacientes con TCF positivo y negativo (SI ó NO trombosis).
 En la parte superior, tromboelastograma basal.
 En la parte inferior, TEG tras la administración de 2.500 UI de heparina sódica por vía intravenosa.

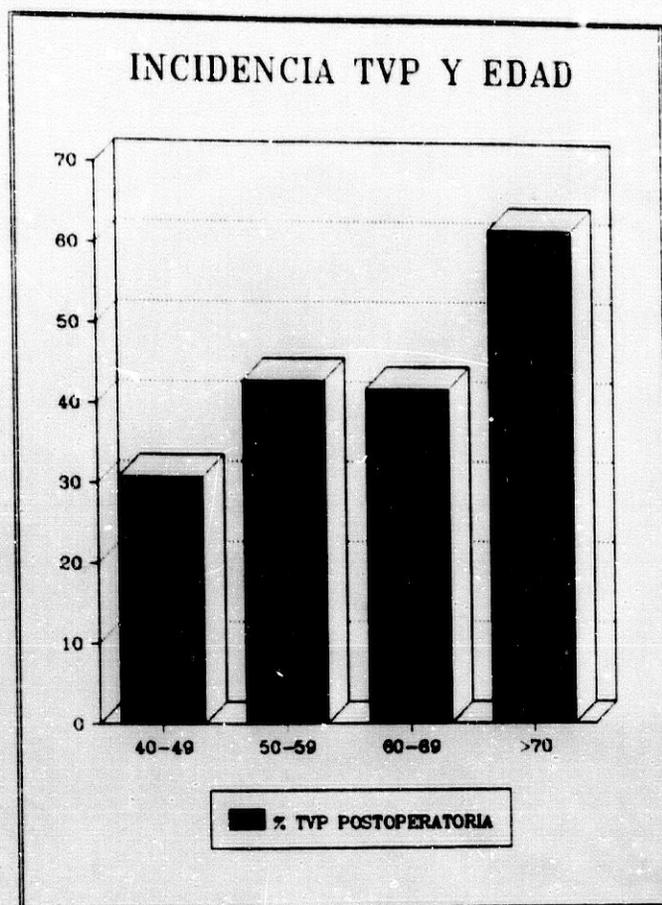


Grafico 4.- Incremento en la incidencia de TVP -detectada con TCF- en la relación con la edad (n=94).

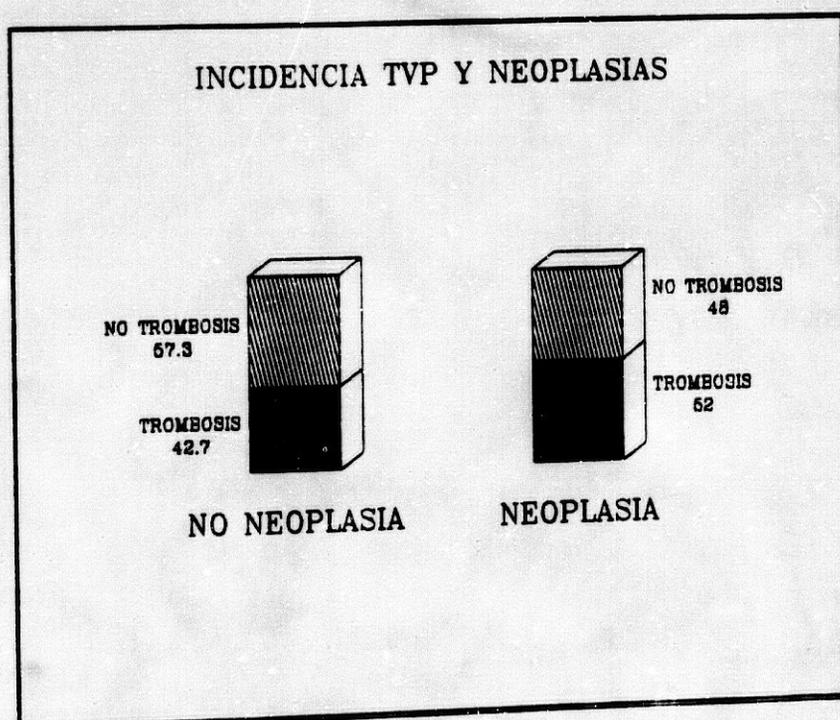


Grafico 5.- Relación entre TVP (detectada con TCF) y patología. (n=94)

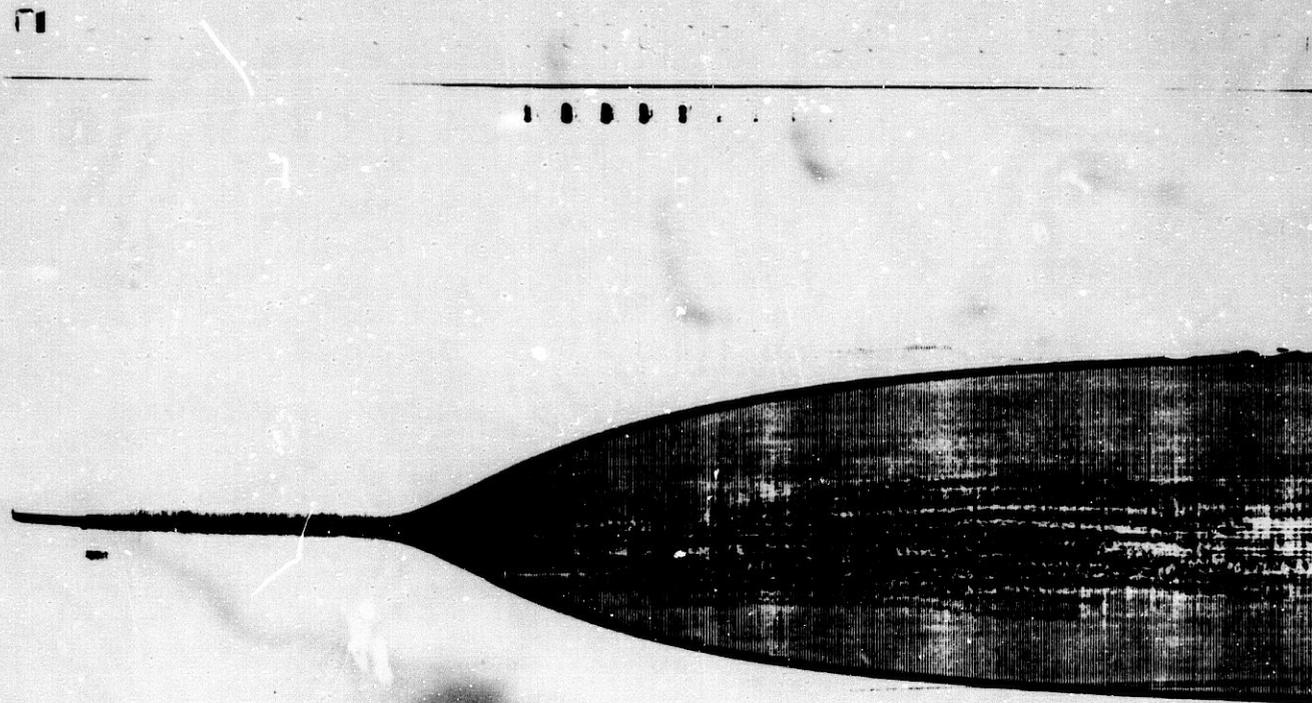
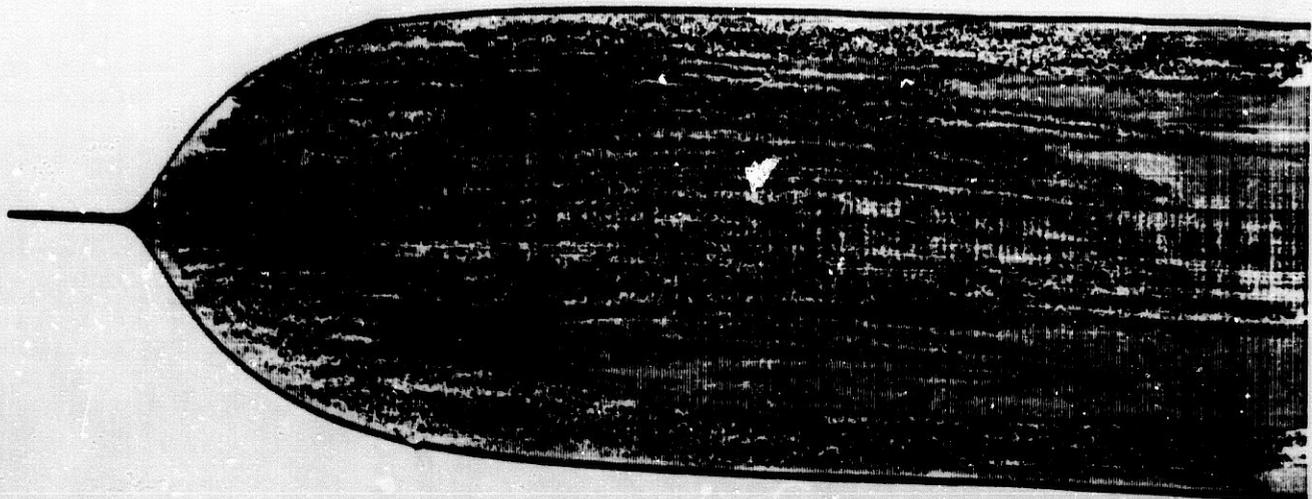
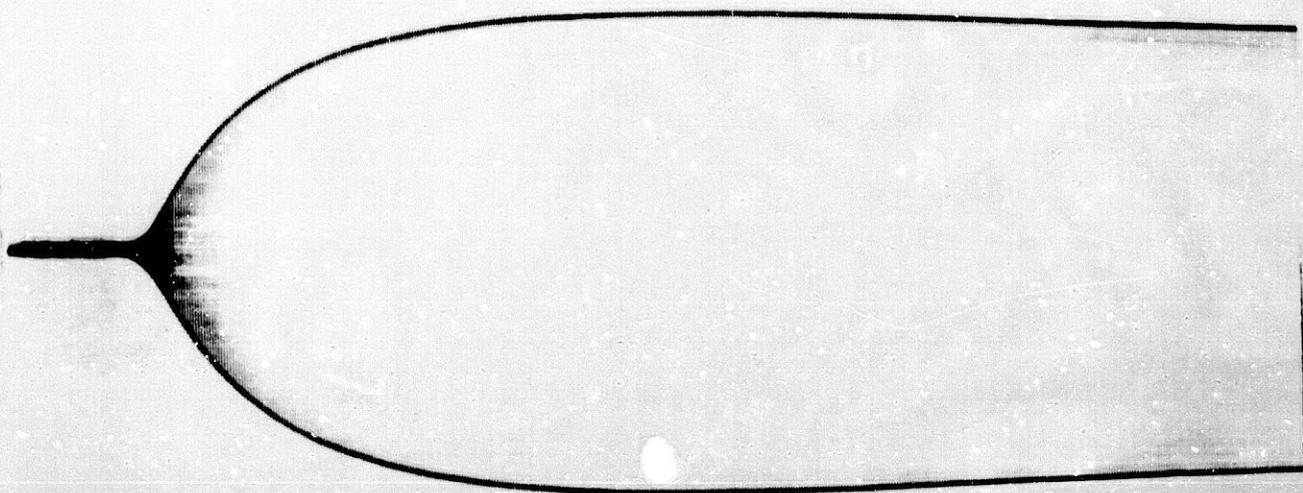


Figura 24.- Notables modificaciones tromboelastograficas a las
 2h8' de la HIV:
 Paciente A.F.G., 69 años; ulcus duodenal.
 TEG basal: $r=14$; $k=7.5$; $am=54$; $IPT=15.65$
 TEG tras HIV: $r=43$; $k=22.5$; $am=42.5$; $IPT=3.28$



25

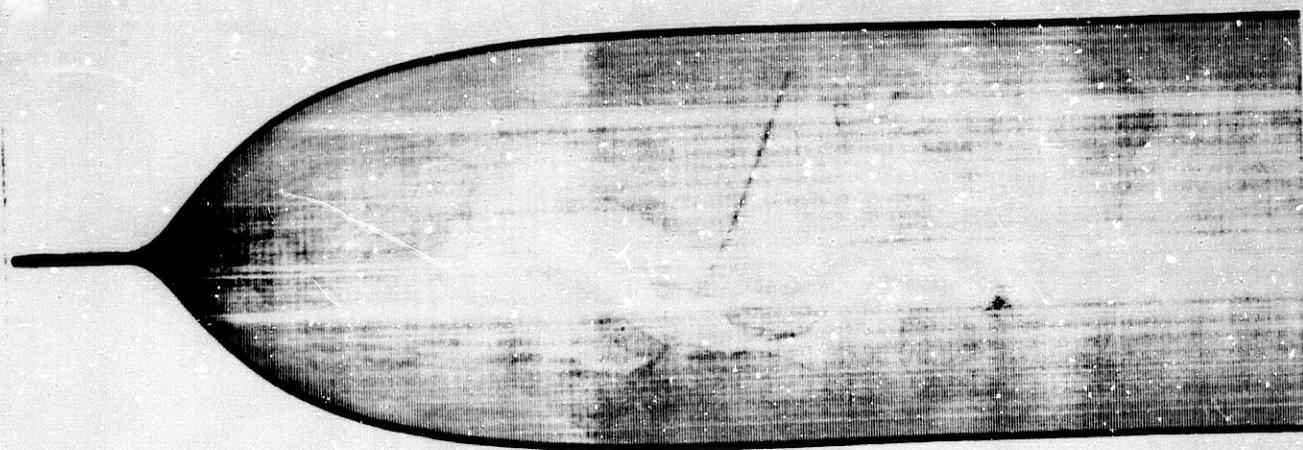


Figura 25.- Modificaciones tromboelastográficas a las 2h de la heparina intravenosa:

Paciente A.F.H., 59 a.; colelitiasis.
TEG basal: $r=14.5$; $k=8$; $am=56.5$; $IPT=16.23$
TEG tras HIV: $r=16$; $k=10$; $am=49.5$; $IPT=9.8$

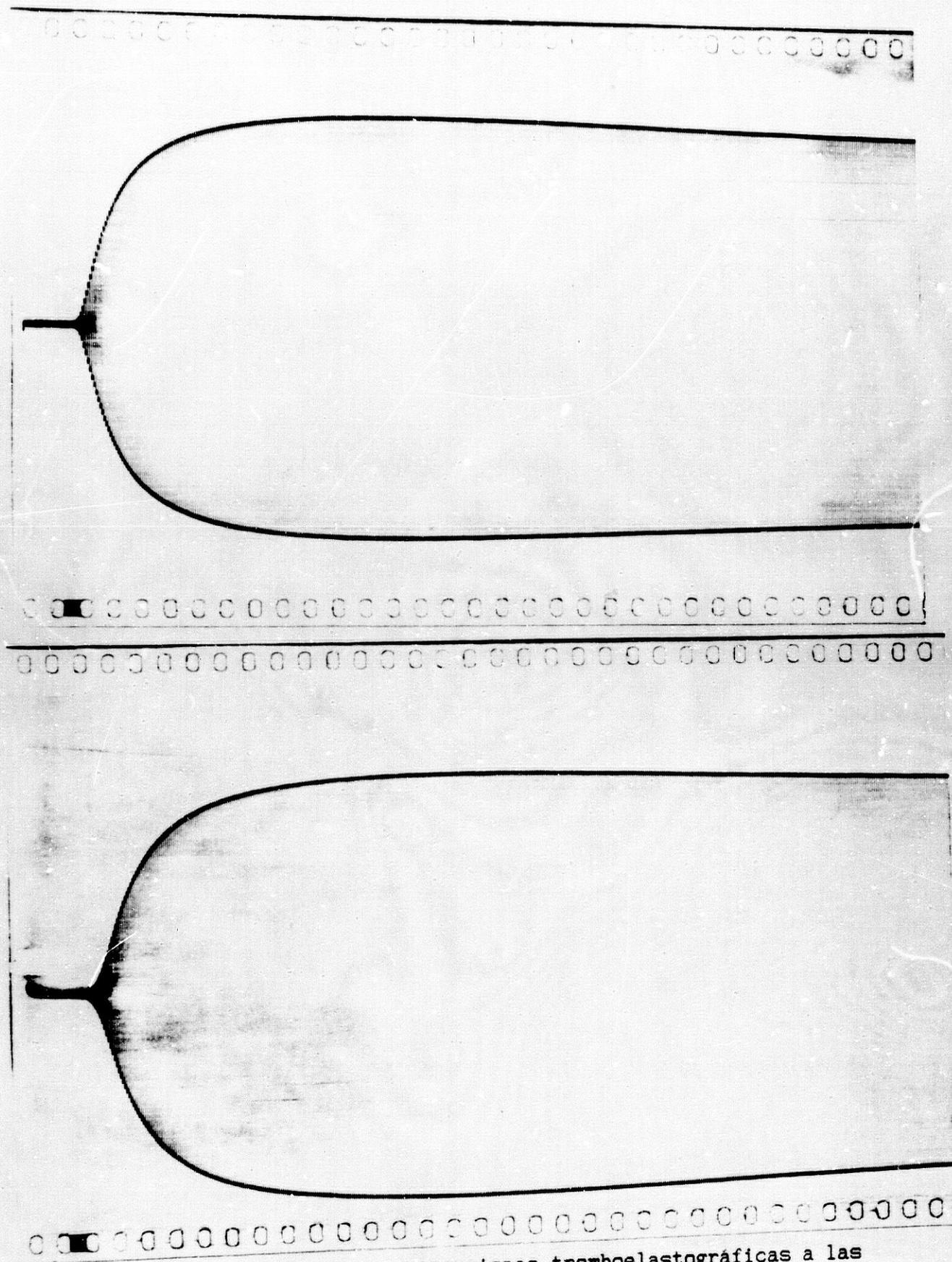


Figura 26.- Escasas repercusiones tromboelastográficas a las
 2h5' de la heparina intravenosa:
 Paciente A.N.C, 84 a.; ulcus duodenal.
 TEG basal: $r=9$; $k=3.5$; $\alpha M=69$; $IPT=63.59$
 TEG tras HIV: $r=10.5$; $k=4.5$; $\alpha M=69$; $IPT=49.46$

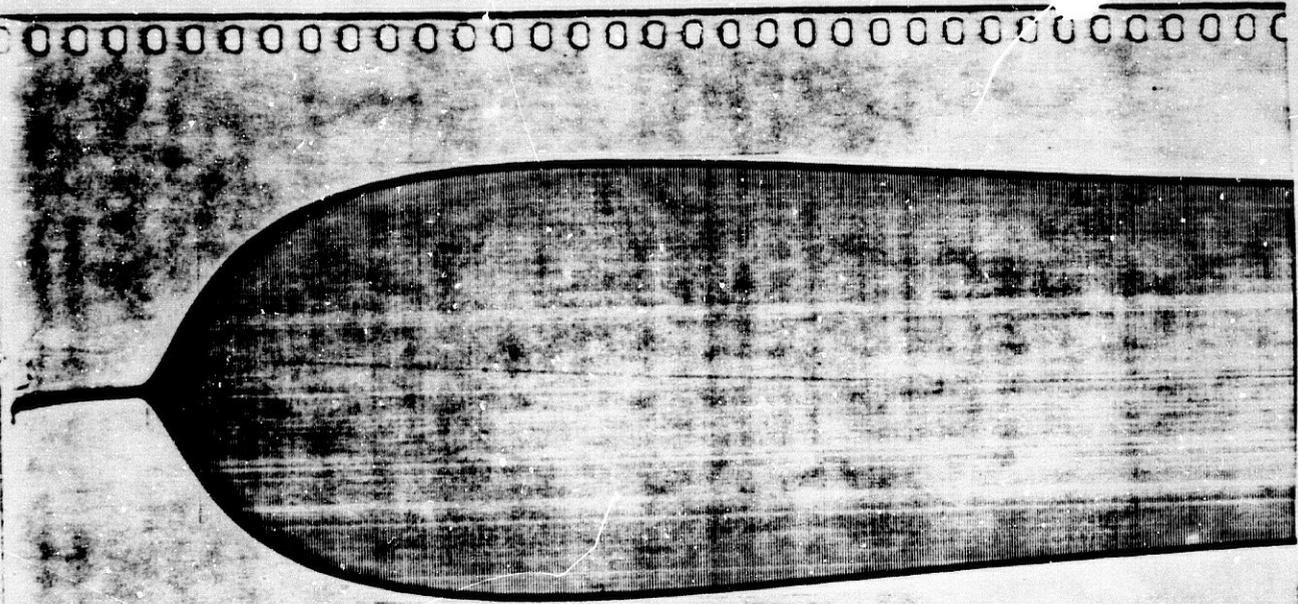
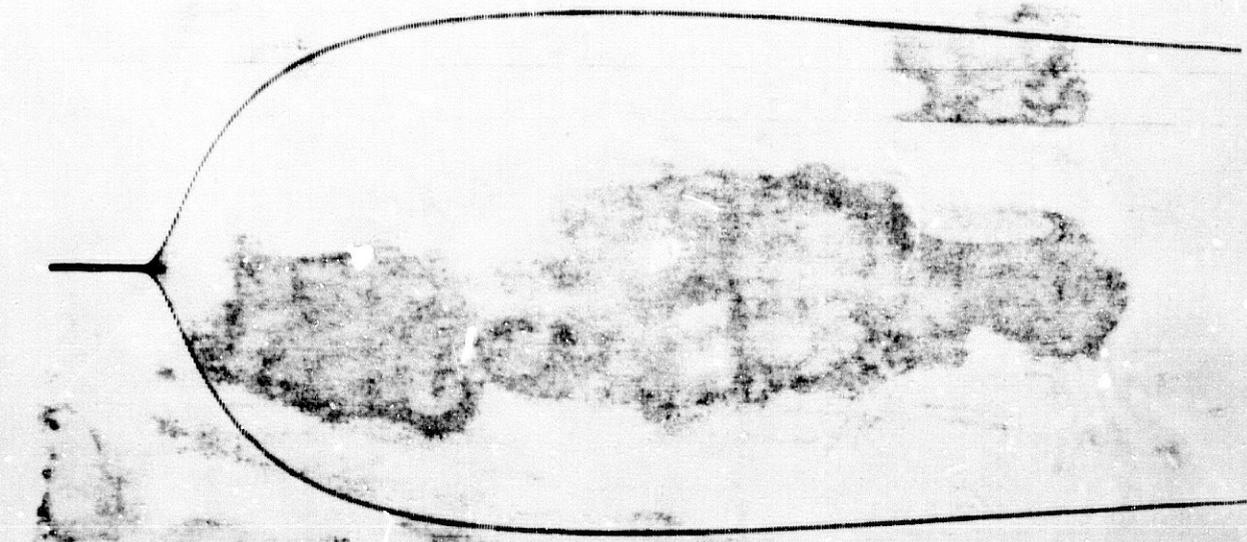
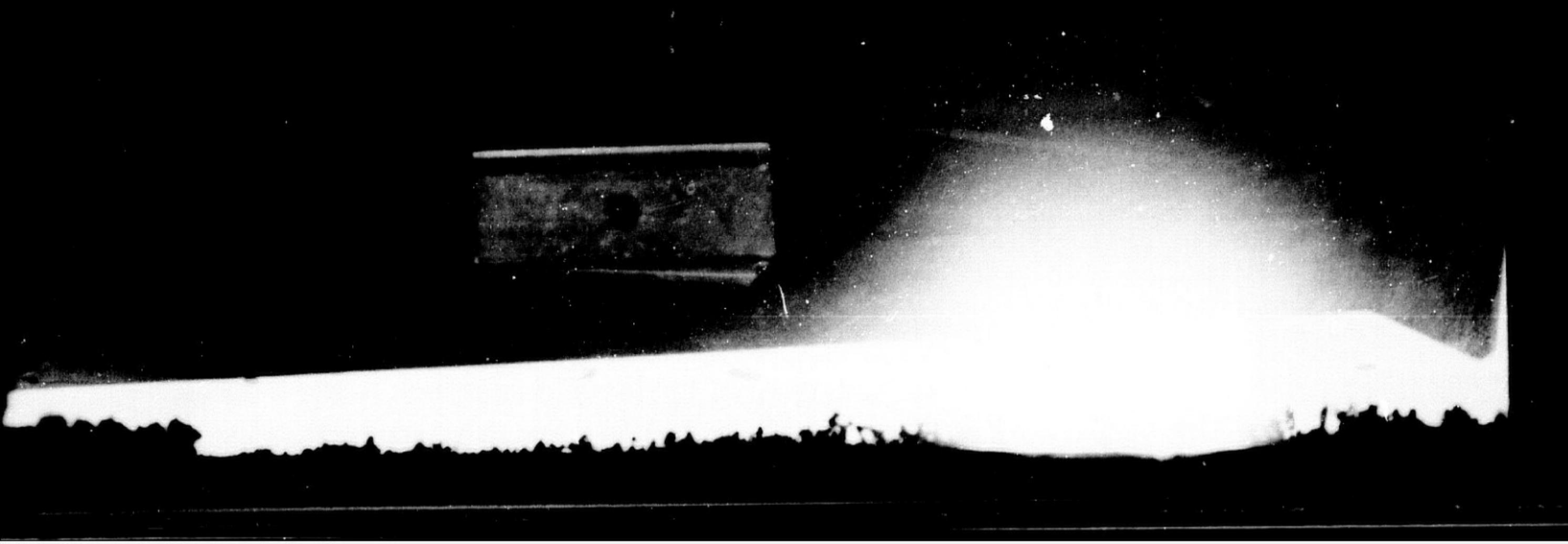


Figura 27.- Estudio tromboelastográfico del paciente E.P.A., de 58 a.; neoplasia de recto (grupo heparinizado). Desarrolló un cuadro de embolismo pulmonar submasivo el vigésimo sexto día del postoperatorio:
TEG basal: $r=14$; $k=5$; $am=59.5$; $IPT=29.38$
TEG tras HIV: $r=17.5$; $k=5.5$; $am=51.5$; $IPT=19.31$.

"Es como contemplarse en el espejo:
la forma y el reflejo se observan.
Tu no eres el reflejo,
pero el reflejo eres tu."

TOZAN (1981)



DISCUSSION

1.- TRASCENDENCIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

La magnitud de la trombosis venosa profunda (TVP) viene definida por la frecuencia de presentación y por la trascendencia de sus complicaciones, acerca de las cuales hay que hacer algunas consideraciones.

Concretar en cifras la real *incidencia* de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) no es tarea fácil ya que, como señalamos en su momento, viene determinada por las características de la población analizada y por la metodología aplicada en cada estudio.

Las características de los individuos condicionan de forma notable los resultados. De una parte, los estudios se llevan a cabo en el *ámbito hospitalario*, desestimándose la incidencia fuera de este nivel asistencial. De otra, la mayoría de las investigaciones se realizan en *grupos de riesgo* de presentar esta complicación, factores que deben ser valorados en su justa medida para evitar sesgar las conclusiones finales.

Respecto a la *metodología aplicada*, hay que considerar tanto el *método diagnóstico utilizado* como el *período de tiempo que abarca el estudio* en cuestión.

Se ha demostrado el escaso valor del *diagnóstico clínico* con tal fin, dado el alto porcentaje de casos en los que el proceso es silente y la inexactitud del diagnóstico así realizado. Por todo ello, la clínica infravalora la real incidencia de ETV.

Entre los métodos objetivos, la *autopsia* también ha mostrado algunas limitaciones. A destacar la baja frecuencia con que es realizada y la dependencia directa de la minuciosidad del operador. Junto a ello, la real incidencia se vé asimismo infraestimada al no contemplarse los casos no autopsiados -que son muchos- y, obviamente, los que sobreviven al accidente tromboembólico.

Desde su introducción, el método diagnóstico más utilizado con este fin ha sido el "test" de captación del fibrinógeno marcado con ¹²⁵I que, además, ha permitido mejorar los conocimientos sobre la historia natural del proceso y valorar la eficacia de determinados métodos profilácticos propuestos.

Con algunas limitaciones en cirugía traumatológica, ginecológica y de urgencia, el "test" de captación del fibrinógeno (TCF) se admite como el mejor test de "screening" desde el punto de vista epidemiológico.

Dicho "test" también infravalora la real incidencia de la extensión proximal de la TVP ya que la mayor parte de los autores que lo utilizan para estudiar un grupo control ó placebo tratan a los pacientes con trombosis así detectadas.

Por otra parte, se admite que el TCF es marcador de la incidencia de embolismo pulmonar (EP), por tres razones, a saber: la propia fisiopatología del EP, que encuentra su origen en una trombosis venosa profunda de miembros inferiores y pelvis en el 85% de los casos (LISBONA, 1986); porque se ha demostrado que una reducción en la incidencia de TVP es seguida de una reducción en la de embolismo pulmonar (CONSENSUS CONFERENCE, 1986) y, por último, porque la positividad del TCF incrementa el riesgo de EP, máxime si las captaciones elevadas se detectan por encima de la articulación de la rodilla (KAKKAR y cols., 1969). Todo ello ha conllevado la aceptación de que este test estima la incidencia de embolismo pulmonar (BERGQVIST, 1983).

La aplicación de alguno de los métodos objetivos para conocer la incidencia del síndrome postrombótico (SPT) ha sido escasa, por lo que los datos disponibles son aislados e insuficientes.

El otro aspecto dependiente de la metodología aplicada es el período de tiempo que abarca el estudio.

El concepto de *trombosis perioperatoria* centró el interés de numerosos autores en la década de los setenta y ha sido revalorizado en los últimos años.

Con este término quiere ser resaltado el hecho de la nada despreciable incidencia de TVP preoperatorias, cifrada en valor promedio (media estadística) para cirugía abdominal electiva en

un 16% aproximadamente, objetivadas con flebografía convencional (RODZYNEK y cols., 1984).

Asimismo, este concepto incluye las *trombosis* que se inician durante la intervención, estimándose que tal evento tiene lugar en la mitad de los casos (FLANC, KAKKAR y CLARKE, 1969).

El interés de este concepto es la revalorización del comienzo preoperatorio de la profilaxis, sea cual fuere el método utilizado. De otra parte, las pruebas encaminadas a predecir la posterior aparición de TVP en el período postoperatorio tendrían valor diagnóstico en los dos supuestos arriba especificados.

Por último, el período de estudio determina la incidencia de EP y SPT. En el primer caso, el seguimiento mínimo valorable es de 30 días y, en cirugía traumatológica, debe superar los dos meses (BERGQVIST, 1983). En el SPT se cifra en años, dada la cronicidad del proceso y la tardía aparición de la semiología.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se sabe que la incidencia de *trombosis venosa profunda* desarrollada tras la intervención quirúrgica es alta en diversas especialidades.

El "test" de captación del fibrinógeno se ha mostrado como un método sensible óptimo con fines epidemiológicos, por lo que es utilizado en la mayoría de los estudios diseñados con tal fin.

Utilizando dicho método diagnóstico, la TABLA 1 -ver epígrafe: incidencia- detalla la presentación de esta complicación en varios grupos de pacientes. Como en ella puede apreciarse, la TVP se desarrolla frecuentemente tras cirugía general; en un porcen-

taje similar tras cirugía urológica (excepción hecha de la prostatectomía transvesical, donde se eleva notablemente); algo mayor en cirugía ortopédica y traumatológica; asimismo elevada en neurocirugía y, por último, variable en cirugía ginecológica según la patología por la que se indica la intervención.

Pero la trascendencia de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria va más allá de áridas cifras.

Su más temible complicación, el embolismo pulmonar, es la causa más frecuente de muerte tras cirugía mayor, relativamente frecuente en enfermos hospitalizados graves y el más importante factor aislado, en cuanto a mortalidad, durante el parto (KAKKAR y cols., 1970).

Además, es sospechado clínicamente en sólo un 25% de los pacientes, y en el 80% de los casos tiene lugar sin signos de TVP (KAKKAR, 1978).

A ello hay que añadir que el 67% de las muertes ocurren en la primera hora tras el desarrollo del EP, no dando tiempo a instaurar terapia efectiva alguna.

Por último, estos fallecimientos son especialmente dramáticos cuando tienen lugar tras una intervención con buen pronóstico desde el punto de vista quirúrgico, como es el caso de las colecistectomías ó herniorrafias (RUSSELL, 1983).

Además de este inmediato riesgo para la vida, su secuela -el síndrome postrombótico- representa el más frecuente y el más intratable de los problemas en cirugía (KAKKAR y cols., 1969).

Pese a las dificultades señaladas anteriormente para determinar su incidencia, se estima que el 75% de las TVP de localización proximal conllevan el desarrollo posterior de este síndrome (KILLEWICH y cols., 1985), hecho que tiene lugar en el 20% de las TVP localizadas distalmente (LAWRENCE y KAKKAR, 1980). LECLER, HULL y HIRSH (1984) cifran en 500.000 los pacientes que en EEUU padecen esta complicación. Según una reciente encuesta, los angiólogos españoles consideran que el 27.62% de las consultas son debidas a alguna de las manifestaciones de este proceso (ENCUESTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR, 1988).

Como señalan COMEROTA y colaboradores (1985), si bien algunos autores arguyen que la mortalidad por embolismo pulmonar es baja, debe reconocerse que los casos de EP y TVP clínicamente evidentes representan sólo un pequeño porcentaje de los pacientes que padecen SPT.

Este síndrome cursa con importantes limitaciones funcionales y laborales, privan de salud a muchas personas y supone un alto coste para la sanidad pública.

Podemos concluir, por tanto, que la enfermedad tromboembólica venosa es un problema de salud pública, no sólo porque es la responsable de 300.000 a 600.000 hospitalizaciones al año, conllevando unas 50.000 muertes anuales -en cifras norteamericanas- (CONSENSUS CONFERENCE, 1986), si no más aún por el conjunto de consideraciones que hemos planteado.

2.- ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA TRAS CIRUGIA GENERAL

Centramos nuestro interés en el desarrollo de esta complicación tras cirugía general y, en concreto, tras *cirugía abdominal electiva* al ser ésta la intervención a la que han sido sometidos los pacientes del presente estudio.

Para contrastar nuestros resultados con los recogidos en la literatura -y en general siempre que se trata este aspecto de la ETV- la incidencia debe ser referida para un determinado grupo de pacientes, definidos por los factores predisponentes ó desencadenantes del proceso.

El intento de clasificar a los enfermos en grupos de riesgo ha sido realizado por numerosos autores. Con escasas modificaciones, la mayoría coincide en que las características que definen dicha clasificación deben ser sencillas de precisar, concisas y valorables en la práctica clínica habitual.

Como ya indicamos en anteriores apartados -ver epígrafe: profilaxis-, HIRSH (1981) establece una gradación del riesgo basada, esencialmente, en la edad del paciente y tipo de intervención a que es sometido, considerando también alguno de los factores de riesgo que se han mostrado más relevantes en los importantes estudios llevados a cabo en esta línea.

Los pacientes son clasificados en grupos de bajo, moderado y alto riesgo. Para cada uno de ellos, la incidencia estimada de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar no fatal y fatal,

según datos de SALZMAN y DAVIES (1980), del referido trabajo de HIRSH (1981) y de CONSENSUS CONFERENCE (1986) es la siguiente:

RIESGO	TVP distal	TVP proximal	EP	EPFatal
BAJO	<3%	<1%	<1%	<0.01%
MODERADO	10-47%	2-8%	1.6-1.8%	0.6-1%
ALTO	30-60%	6-12%	11-12%	1-2%

En primer lugar, pasamos a comentar nuestros resultados acerca de la influencia que los factores clínicos de riesgo valorados en el presente trabajo han tenido sobre la presentación de TVP y EP para, en un segundo paso y definido el riesgo de los pacientes en estudio, contrastar nuestras cifras de incidencia con las de otros autores.

La valoración de los factores "hematológicos" de riesgo será realizada en otro apartado de esta discusión, concretamente cuando nos ocupemos del "test" de tolerancia a la heparina intravenosa realizado con tromboelastografía.

2.1.- Factores de riesgo

No existe acuerdo entre los distintos autores a la hora de establecer un orden de prioridades sobre la importancia de los distintos factores de riesgo en el posterior desarrollo de la ETV.

Existe una larga relación que enumera todos aquellos que han conllevado un incremento en la incidencia de esta complicación (ya desarrollados en el epígrafe correspondiente), pero la relevancia de algunos es cuestionada. Parece oportuno, pues, tratar ahora los que en la literatura se recogen como de mayor trascendencia y que, obviamente, hayan sido identificados en los pacientes de nuestro estudio.

La mayoría de autores coincide en que el riesgo aumenta con la edad (BRENNEMAN, 1985; CLAYTON y cols., 1976; RUCKLEY, 1985; LOWE, 1987), hecho constatado en nuestro estudio. No existieron diferencias estadísticamente significativas debido, posiblemente, a la división realizada en cuatro grupos, que dispersa notablemente los datos.

Los resultados están en la línea de los obtenidos por NICOLAIDES e IRVING (1975) para quienes la importancia de este factor es tal que, a igualdad de intervención realizada, el riesgo se multiplica conforme avanza la edad del paciente.

Además, en nuestro estudio, la incidencia de TVP en los pacientes con 70 ó más años (61.9%) duplicó a la del grupo de menor edad (40-49 años), coincidiendo con algunos autores para los que

sobre 60 años la relación comienza a ser casi paralela (FLANC, KAKKAR y CLARKE, 1969). No obstante, restan por precisar los límites de edad a partir ó por debajo de los cuales el riesgo se condiciona por este factor.

El factor de más frecuente presentación ha sido la **obesidad** (30%). Considerado clásicamente como determinante de riesgo (HAVIG, 1977), recientemente se cuestiona su posible importancia (JANSENN y cols., 1987; PRANDONI y cols., 1987).

En nuestro estudio, los pacientes con peso óptimo desarrollaron TVP en un porcentaje similar (43.3%) a aquellos cuyo peso era superior al teórico ideal (56.7%).

A título informativo debemos considerar que tanto el paciente que desarrolló trombosis venosa localizada en vena femoral (clínicamente evidente y objetivada con flebografía convencional) como el que presentó un cuadro de embolismo pulmonar submasivo (confirmado gammagráficamente) fueron considerados obesos.

Otro antecedente investigado en la mayoría de los estudios es la presencia de **varices** en miembros inferiores. Actualmente, parece no estar demostrada de forma concluyente su influencia cuando se valora de forma aislada (LOWE y cols., 1982).

En los pacientes que objetivamos la presencia de varices, el desarrollo de TVP (38.5%) fué similar al de aquellos en los que no se presentó (47.3%). Este porcentaje -discretamente inferior en nuestro estudio- ha sido destacado como significativo por PRANDONI y colaboradores (1987). No obstante, debemos recordar

que los enfermos del grupo tratado tenían este antecedente con una frecuencia mayor, estadísticamente significativa ($p < 0.02$); puede que la profilaxis heparínica explique esta menor incidencia.

Aunque el haber presentado un episodio de tromboembolismo previo es considerado, cuando menos, uno de los factores de riesgo más importantes (KAKKAR y cols., 1970; GATELL y cols., 1980), en nuestro estudio no tuvo influencia sobre la posterior aparición de TVP.

No obstante, como quedó señalado en el apartado de "resultados", el único paciente que desarrolló embolismo pulmonar -no fatal- refirió haber tenido 5 meses antes un episodio de TVP "espontáneo", que fué tratado. Si tuvimos constancia, tal como señala BERGQVIST (1983), de la dificultad para precisar este dato en la anamnesis, al ser la enferma incapaz de proporcionarnos más información al respecto. En estos casos, el riesgo es mucho mayor que si se desarrolla tras una intervención quirúrgica (WETTERDAL, 1955).

Numerosos autores han establecido el papel decisivo de la patología neoplásica (HEATLEY y cols., 1976; KJÆGAARD y cols., 1985).

En nuestro estudio, tampoco este factor tuvo repercusión en la incidencia de TVP. Estos resultados están en la línea de los obtenidos por autores como NICOLAIDES y colaboradores (1973) y KRUSE y colaboradores (1980).

Asimismo a título ilustrativo, dada la ausencia de significación estadística, la enferma anteriormente comentada y aquella que desarrolló trombosis femoral eran portadoras de sendas neoplasias de recto.

El tipo de intervención realizada no ha tenido influencia alguna. Estos resultados coinciden con los de KAKKAR y colaboradores (1970), si bien discrepan de los autores que lo consideran como uno de los factores de riesgo más importantes (NICOLAIDES e IRVING, 1975; RUCKLEY, 1985).

Conviene tener en cuenta que nuestro estudio se ha realizado en pacientes de cirugía abdominal electiva. Por supuesto, en otras especialidades quirúrgicas (traumatología y ortopedia, urología) el tipo de intervención tiene indudable importancia, reconocida por la mayoría de los autores.

Por otra parte, la duración de la intervención tampoco ha incrementado el riesgo, al igual que en el estudio de KJÆGAARD y colaboradores (1985) y discrepando con BOROW y GOLDSOHN (1981).

Como hemos señalado al comienzo de este apartado, la hipercoagulabilidad preoperatoria -factor hematológico de riesgo- será comentada cuando tratemos el "test" de tolerancia y la tromboelastografía.

Según lo expuesto, vemos que es difícil precisar si un determinado factor predispone ó se asocia a ETV. Ello es debido,

esencialmente, a que habitualmente se presentan de forma combinada.

Es importante destacar que en el presente estudio sólo 6 enfermos presentaron únicamente los dos factores considerados "básicos" para su inclusión en él. El 80% de los pacientes tenían 4 ó más factores de riesgo y, de ellos, en un 66.25% de los casos se trataba de 6 ó más.

La asociación de varios factores conllevó un discreto aumento en la incidencia de TVP, sin significación estadística. Así, los pacientes con un sólo factor de riesgo -además de los "básicos"- desarrollaron trombosis en el 6.7%, elevándose esta cifra al 24.4% en aquellos que presentaron 4 ó más y ascendiendo a un 31.1% si se trataba de 6 ó más.

En esta línea, se han llevado a cabo estudios encaminados a valorar el posible efecto sinérgico ó sumativo de los factores de riesgo.

En cirugía general, LOWE y colaboradores (1982) aplicaron el índice de CLAYTON (1976), con resultados poco satisfactorios. La asociación de la edad avanzada al sobrepeso, fué la más discriminante. Por otra parte, como ya hemos referido, para NICOLAIDES e IRVING (1975) fueron la edad avanzada unida a la severidad de la intervención las determinantes del riesgo, en la línea de PROUS (1985) y de JANSSEN y colaboradores (1987).

La edad y las neoplasias son factores a tener muy en cuenta en cirugía general a la hora de valorar el riesgo (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Nuevamente a título de comentario, al no alcanzar significación estadística, la enferma que desarrolló embolismo pulmonar submasivo presentaba junto al antecedente reciente de TVP, obesidad, neoplasia de recto, varices tratadas farmacológicamente y tenía 58 años de edad. Asimismo, estaba siendo tratada con antibioterapia, un factor valorado por algunos autores (SALLERAS, 1988).

Parece razonable concluir, en la línea de otros autores, que la asociación de varios factores de riesgo incrementaría la probabilidad de desarrollar tromboembolismo.

2.2.- *Incidencia de trombosis venosa profunda*

En el grupo no tratado la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) de localización distal a la articulación de la rodilla, detectada con "test" de captación del fibrinógeno, ha sido del 63.04% en el presente estudio.

En otros trabajos llevados a cabo en cirugía general se ha estimado -el valor promedio- en un 29% (KAKKAR y cols., 1970; NICOLAIDES y cols., 1972; BREDDIN y cols., 1983), con un intervalo comprendido entre un 15% y un 42% (NICOLAIDES y ALMAZAN, 1985).

Por tanto, nuestra cifra es considerablemente más alta cuando se compara con las referidas por estos autores. No obstante, considerando el riesgo de los enfermos se torna equivalente a las encontradas en otros estudios para un grupo de pacientes de similares características (BERGQVIST, 1983).

El riesgo de los pacientes del presente estudio puede definirse como moderado-alto, a pesar de no haber alcanzado significación estadística ninguno de los factores clínicos considerados aislada ó conjuntamente.

Debemos tener presente, a la hora de evaluar la incidencia referida, que un 52% de los enfermos tenían más de 60 años, edad considerada como límite a partir del cual el riesgo comienza a ascender paralelo a ella (FLANC, KAKKAR y CLARKE, 1969).

En cirugía abdominal, RODZYNEK y colaboradores (1984) objetivaron con flebografía convencional un porcentaje similar al del presente estudio (54.90%), en un grupo de pacientes cuya media de edad fué idéntica (61 años) y en el que tampoco fué ésta factor de riesgo de forma estadísticamente significativa.

Además de la edad hay que considerar que un 25% de los pacientes fueron intervenidos por presentar un proceso neoplásico; en un porcentaje similar de casos se objetivaron varices en miembros inferiores (26%) y un 30% fueron considerados de peso superior al teórico ideal.

Por otra parte, las intervenciones realizadas fueron de una entidad superior a la catalogada como "mayor" -básica para la in-

clusión en este estudio- en un 33% de los casos; asimismo, en un 29% de ellas la duración estuvo comprendida entre 120 y 180 minutos.

Si a ello añadimos que un 80% de los pacientes presentaron, además del riesgo "básico" de selección, 4 ó más factores de riesgo y, aunque sin significación, su asociación incrementó la incidencia de TVP, la cifra se aproxima aún más a las establecidas como esperables para este grupo de pacientes, aproximadamente del 59% (BERGQVIST, 1983) e incluso del 70%, ésta superior a la de nuestro estudio (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Continuando con el grupo control, la localización de las trombosis coincide con las cifras encontradas por KAKKAR y colaboradores (1970) en un trabajo llevado a cabo con TCF para determinar la historia natural del proceso.

Así, en nuestro estudio, el 84% estuvieron confinadas a pantorrilla, frente a un 89% en dicho trabajo. Del mismo modo, las restantes localizaciones fueron poplítea y mitad inferior de muslo, en caso alguno más proximal. La bilateralidad detectada por estos autores fué discretamente superior (59.8%) a la del presente trabajo (48.27%). Discrepa el miembro más afectado, que en nuestro estudio ha sido el izquierdo.

Respecto a la extensión proximal de las TVP, el 6.9% detectado es idéntico a la cifra registrada (7%) por otros autores como esperable en enfermos de moderado y alto riesgo (KAKKAR y

cols., 1969; NICOLAIDES y cols., 1972; CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

En este grupo control no se han presentado episodios de embolismo pulmonar.

Una enferma desarrolló trombosis venosa en miembro inferior izquierdo el undécimo día del postoperatorio, clínicamente evidente y que la flebografía convencional localizó en vena femoral.

Como queda referido en el apartado de "resultados", tenía 58 años de edad y estaba diagnosticada de neoplasia de recto; la paciente era obesa. Desde el punto de vista de la intervención, la evolución postoperatoria fué buena, colaborando además la enferma en los ejercicios activos que le fueron recomendados y con una pronta, aunque menor de la deseable, deambulaci3n.

El "test" de captaci3n mostr3 alteraciones desde el tercer día del postoperatorio, que se mantuvieron, sin elevarse notablemente, en las restantes determinaciones. En el seguimiento clínicoo sólo pudimos evidenciar dolor no muy marcado a la palpaci3n profunda en tercios superior y medio de pantorrilla, pero de ambos miembros.

Manifestada y confirmada la trombosis, se instauró tratamiento convencional evolucionando favorablemente.

Dada la elevada incidencia de la enfermedad tromboemb3lica venosa postoperatoria en pacientes no tratados -máxime en los grupos de alto riesgo- algunos autores no incluyen en sus estu-

dios un grupo control arguyendo razones éticas (CRANDON y cols., 1980; GRUBER y cols., 1980).

Al estar nuestro estudio randomizado, parece oportuno hacer algunas consideraciones a este respecto.

De una parte, la mayoría de los trabajos recogidos en la literatura que valoran la eficacia de un método profiláctico comparan un grupo al que se administra con otro que no lo recibe ó al que se inyecta un placebo, considerando los autores justificada esta postura (WILLIAMS, 1971; KAKKAR y cols., 1972; NICOLAIDES y cols., 1972; GORDON y cols., 1972; KLINE y cols., 1975; KAKKAR y cols., 1975; HÖR y cols., 1976; GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979; BOROW y GOLDSON, 1981; BREDDIN y cols., 1983; SASAHARA y cols., 1984; JIMENEZ y cols., 1987, entre otros).

De hecho, los datos recogidos en esta línea en tres recientes revisiones son referidos siempre a un grupo control (CONSENSUS CONFERENCE, 1986; CLAGETT y REISH, 1988; LINDBLAD, 1988).

La otra puntualización, de mayor peso, es el hecho de que todos los pacientes de estos estudios -al igual que en el nuestro- son sometidos a un minucioso seguimiento con métodos objetivos, sea cuales fueren.

En la mayor parte de ellos se realiza con "test" de captación del fibrinógeno marcado. Se puede argumentar que esta técnica es insuficiente en la detección de las trombosis de localización proximal. No obstante, al haberse mostrado como un marcador

especialmente sensible y precoz de las trombosis distales, permite la instauración de un tratamiento prontamente, eludiendo el riesgo de extensión y, consecuentemente, de embolismo pulmonar (HULL y HIRSH, 1982; SUMNER, 1986).

En general, se admite que el "test" de captación es suficiente en este tipo de estudios para que el grupo no tratado esté fuera de todo riesgo adicional (NICOLAIDES y RUSSELL, 1984). Evidentemente el error tiene cabida, pero esto debe ser también contemplado en los estudios que asocian otros métodos considerados más efectivos en este sentido, ya que ninguna técnica ni combinación de varias es perfecta (BROWSE, 1972). Esto también es aplicable a uno de los estudios que plantean la cuestión que tratamos. Así, CRANDON y colaboradores (1980) sólo prescriben profilaxis a un grupo considerado de riesgo según el índice de CLAYTON (1976) que, por ende, también presenta un número de falsos negativos; aún más, no realizan seguimiento con método objetivos en las restantes pacientes.

A ello hay que añadir que son muchos los cirujanos que en la práctica clínica habitual no prescriben profilaxis, por una u otra razón, en enfermos de riesgo. Este hecho refuerza la inclusión de un grupo control, minuciosamente vigilado y, en su caso, tratado, máxime si el objetivo común de tales investigaciones es valorar la eficacia de un método que prevenga el desarrollo de una complicación que, como se ha constatado, cursa con una elevada morbimortalidad.

Por último, el mantener en estas investigaciones un grupo control está justificado porque se trata de valorar no solamente la eficacia antitrombótica si no también la incidencia del riesgo correspondiente a los fármacos utilizados -fundamentalmente las hemorragias-, para lo cual es imprescindible el estudio simultáneo de un grupo control (ó de un grupo placebo) en el que no se utilizan dichos fármacos.

3.- ACTITUD ANTE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA EN CIRUGIA

GENERAL: "screening" versus profilaxis

Planteada la trascendencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en cirugía general, se hace necesario definir una actitud a adoptar encaminada a reducir al mínimo los riesgos derivados de su presentación.

Dos formas de enfrentarse a esta complicación son planteadas: el seguimiento ó "screening" durante el período postoperatorio de riesgo y la prescripción de una pauta profiláctica.

Antes del importante multicéntrico llevado a cabo por KAKKAR y colaboradores (1975) que generalizó la aplicación sistemática de la heparina a bajas dosis en cirugía general, el seguimiento de los enfermos durante el postoperatorio era considerado el método de elección para eludir el desarrollo del tromboembolismo (KAKKAR y cols., 1970). Su objetivo era diagnosticar las trombosis en un estadio precoz, tratarlas y evitar así el embolismo pulmonar.

La mayoría de los autores llevaban a cabo este proceder con el "test" de captación del fibrinógeno marcado, si bien algunos asociaban una técnica más específica para las TVP de localización proximal (BROWSE, 1972).

Tras el referido multicéntrico, numerosos estudios han comparado ambas actitudes.

De la experiencia obtenida se concluye que la profilaxis es superior al seguimiento y posterior tratamiento (HIRSH, 1984; CONSENSUS CONFERENCE, 1986; HEDNER, 1988).

Por una parte, los "test" de "screening" no son aplicables en la práctica clínica habitual, ya que requieren técnicas y personal especializado. Además, no confieren protección al paciente en los periodos transcurridos entre los exámenes -por ejemplo, durante la noche- y no suelen continuarse durante el postoperatorio un tiempo equiparable al de riesgo (SALZMAN y DAVIES, 1980).

Por otra, la profilaxis es más efectiva. Utilizando el TCF y siempre referida a cirugía general, con el seguimiento es esperable una incidencia de TVP del 27% y la muerte de un paciente por cada 100 intervenidos. En contraposición, con una pauta profiláctica idónea dichos porcentajes descienden al 6% y 0.02%, respectivamente (KAKKAR y cols., 1975; CONSENSUS CONFERENCE, 1986; CLAGETT y REISH, 1988).

Como consecuencia de ello el número de enfermos expuestos a las complicaciones hemorrágicas derivadas de la heparinización

terapéutica requerida en estos casos en los que el tromboembolismo se desarrolle es mayor con el "screening".

Además de ser más efectiva, la profilaxis es la alternativa que conlleva menor coste, tanto hospitalario -laboral, material y "test" de laboratorio- como en fármacos necesarios para tratar el tromboembolismo establecido si es aplicada una política de seguimiento (BERGQVIST, 1988).

Junto a ello, la mayoría de los autores coincide que los métodos profilácticos son fáciles de aplicar en la práctica, no siendo excesivo el trabajo y la organización suplementaria que pudieran conllevar (SALLERAS, 1988).

Según lo expuesto podemos concluir que la profilaxis es la actitud a elegir frente a la ETV tras cirugía general.

4.- METODOS PROFILACTICOS EN CIRUGIA GENERAL

Parece claro que una política de no profilaxis supone exponer al paciente al riesgo inaceptable de una complicación fatal (KAKKAR, 1978).

Pese a las numerosas medidas propuestas para su prevención tras los ensayos clínicos pertinentes, la eficacia ha sido aceptada con reservas, tal como se desprende de las encuestas realizadas en distintos países con objeto de conocer la repercusión

que en la práctica clínica habitual tienen los referidos estudios.

El mayor grado de aceptación de la profilaxis, siempre centrado en cirugía general, es referido en Suecia, donde un 96% de los Servicios utilizan sistemáticamente un método profiláctico farmacológico, habitualmente el dextrano (BERGQVIST, 1985).

En segundo lugar se encuentra nuestro país (81%), como pudimos tener constancia tras una encuesta diseñada y realizada en este Servicio (ARCELUS y cols., 1988). Es la heparina a bajas dosis el método profiláctico más empleado.

Es éste también el método de elección en Estados Unidos, país en el que un 73% de los cirujanos generales recurre a la profilaxis (MORRIS, 1980), y en el Reino Unido, donde la cifra de aceptación es considerablemente inferior (30%) (CONTI y DASCHBACH, 1982).

Cabe, pues, preguntarse en primer lugar a qué son debidas estas discrepancias y qué conclusiones prácticas pueden obtenerse tras algunas décadas de experiencia con los métodos profilácticos.

La mayoría de los cirujanos reconoce la necesidad de la profilaxis, pero se muestran escépticos acerca de su eficacia y temen los efectos adversos, en particular las complicaciones hemorrágicas (CONTI y DASCHBACH, 1982; LINDBLAD, 1988).

4.1. *Eficacia de los métodos profilácticos en cirugía general*

El primer punto cuestionado por los autores sobre la eficacia de la profilaxis se refiere al método utilizado para su valoración en la mayoría de los ensayos clínicos, cual es el "test" de captación del fibrinógeno marcado. El planteamiento es la relevancia de las trombosis subclínicas así detectadas y, por ende, el significado de la reducción en la incidencia de dicha complicación (SUE-LING y cols., 1986).

Hemos señalado a lo largo de éste y anteriores epígrafes que el TCF es un método idóneo para valorar la eficacia de la profilaxis, detectando con una alta fiabilidad las trombosis localizadas distalmente a la articulación de la rodilla; se estima que en el 99.6% de los casos en los que el "test" es positivo la trombosis existe (COLDITZ y cols., 1986).

Desde un punto de vista clínico se puede argüir que éstas carecen de riesgo embolígeno y, las que sí lo presentan, no son detectadas por este "test". Frente a ello caben varias consideraciones.

De una parte, para valorar la eficacia de la profilaxis es necesario analizar cómo influye en la enfermedad tromboembólica venosa en su totalidad, esto es, no sólo en el embolismo pulmonar fatal, también en el no fatal y en la trombosis venosa profunda, si bien la trascendencia de aquél lo sitúa como objetivo prioritario (KAKKAR y cols., 1975).

Por otro lado, el TCF no detecta los trombos de localización proximal a la articulación de la cadera, fuente de la mayoría de émbolos. No obstante, esta limitación no supone una desventaja importante en cirugía general, ya que en ésta las trombosis proximales suelen asociarse a las distales, si diagnosticadas con este método objetivo (KAKKAR y cols., 1970). Además, permite la evaluación de la extensión de las TVP (HIRSH, 1974).

En cuanto al embolismo pulmonar, el TCF se considera marcador del mismo -por las razones señaladas al comienzo de este apartado- (KAKKAR y cols., 1969; BERGQVIST, 1983; LISBONA, 1986; CONSENSUS CONFERENCE, 1986); de tal suerte que si el "test" es positivo, el riesgo de EP es 15 veces mayor (GORDON y cols., 1972; KAKKAR y cols., 1972; HIRSH, 1974).

Por otra parte, se puede considerar la conveniencia de tratar con dosis plenas de heparina las trombosis detectadas con esta técnica, ya que presentan el riesgo de extenderse rápidamente en dirección proximal y provocar embolismo pulmonar, ó bien que coexistan con focos proximales no detectados con el TCF.

Según lo expuesto, aunque las TVP detectadas por esta técnica isotópica no tienen trascendencia clínica respecto al riesgo vital y, en general, no requieren tratamiento (KAKKAR y cols., 1970; GALLUS y cols., 1973), el "test" permite valorar la magnitud de la enfermedad en su conjunto y, subsiguientemente, la eficacia del método profiláctico en cuestión.

De los numerosos métodos farmacológicos propuestos para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa tras cirugía general -revisados en el epígrafe correspondiente- sólo se han mostrado efectivos los anticoagulantes orales, el dextrano, la heparina a bajas dosis y su asociación con dihidroergotamina.

Entre los métodos físicos, la compresión neumática intermitente es considerada de gran eficacia según MOSER y colaboradores (1981) y CAPRINI y colaboradores (1988).

La anticoagulación oral no encuentra aplicación en cirugía general, dado los importantes riesgos de sangrado y la necesidad de llevar a cabo estrictos controles de laboratorio.

La eficacia de la heparina-dihidroergotamina (HDHE) en cirugía general ha sido evaluada en estudios llevados a cabo, especialmente, en esta década. Los resultados han sido buenos, considerando que este método reduce la incidencia de TVP, detectada con "test" de captación del fibrinógeno (KAKKAR y cols., 1979; BREDDIN y cols., 1983; SASAHARA y cols., 1984), aunque MOSER y colaboradores (1981) la equiparan a la compresión neumática intermitente, en un estudio comparativo de ambos métodos.

Además de mostrarse, siempre según los autores, más efectiva que la heparina a bajas dosis, las complicaciones hemorrágicas referidas tras su administración han sido escasas e inferiores a las de aquella (KAKKAR y cols., 1979; DISERIO y SASAHARA, 1985).

A pesar de los prometedores resultados y tras estos ensayos clínicos, numerosos autores consideran que la experiencia clínica con esta asociación es aún escasa, aspecto aplicable a su influencia sobre la incidencia de embolismo pulmonar (HIRSH, 1981; RUSSELL, 1983; RUCKLEY, 1985).

Posiblemente su aceptación con reservas encuentra explicación en el temor a las complicaciones que pueden derivarse del efecto vasoconstrictor de la dihidroergotamina (KNEIST y cols., 1987). En este sentido se han publicado algunas complicaciones vasculares graves, de infrecuente presentación (SASAHARA y cols., 1984; CUNNINGHAM y cols., 1984; GATTERER, 1986). No obstante, en una reciente revisión sobre 25.000 pacientes que recibieron HDHB, LINDBLAD (1988) comunica no haber encontrado complicación alguna a este respecto.

Sea como fuere, la mayoría de autores considera que la heparina-dihidroergotamina no es una alternativa válida a la heparinización profiláctica convencional en cirugía general, excepción hecha de los enfermos de muy alto riesgo, en los que podría equipararse al dextrano (HIRSH, 1981; CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

El dextrano ha sido el segundo método profiláctico más estudiado, tras la heparina a bajas dosis (HBD).

Se ha demostrado su eficacia en cirugía general, especialmente en la reducción del embolismo pulmonar. Los resultados obtenidos con "test" de captación del fibrinógeno han sido inferiores a los observados con flebografía convencional debido, posi-

blemente, a su mecanismo de acción -tal como se detalla en el apartado dedicado a este método farmacológico-. Ello explica las discrepancias entre autores respecto a la eficacia frente a las TVP.

Algunos autores lo consideran inferior a la HBD (RUCKLEY, 1974; HOHL y cols., 1980). En contraposición, otros manifiestan la superioridad del dextrano, añadiendo el menor número de complicaciones hemorrágicas derivadas de su uso cuando se compara con la heparina a bajas dosis (GRUBER y cols., 1980; BERGQVIST y HALLBÖÖK, 1980).

A pesar de estas discrepancias, la mayoría de autores considera que el dextrano es una alternativa válida a la heparinización profiláctica en cirugía general, efectiva y con equiparables complicaciones hemorrágicas (HIRSH, 1981; SALZMAN, 1983; BERGQVIST, 1985; CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Aunque se ha argumentado su mayor coste (SALZMAN y DAVIES, 1980), en una reciente revisión LJUNGSTRÖM (1988) apunta que, si se tiene en cuenta la ventaja de este método respecto al menor número de transfusiones y otros fluidos requeridos durante y tras la intervención con su administración, la relación coste/efectividad de ambos métodos es superponible.

Desde que SHARNOFF y colaboradores (1962) demostraran la eficacia de la heparina a bajas dosis -cuya primera pauta ellos propusiesen- han sido numerosos los ensayos clínicos realizados para su valoración, que han concluido situando a este fármaco en

primera línea de los métodos profilácticos frente a la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía general (WILLIAMS, 1971; KAKKAR y cols., 1972; GORDON y cols., 1972; NICOLAIDES y cols., 1972; KAKKAR y cols., 1975; GALLUS y cols., 1976; BERGQVIST y HALLBÖÖK, 1978; TÖRGREN, 1979; GRUBER y cols., 1980; PEDERSEN y CHRISTIANSEN, 1983).

De ellos, el multicéntrico llevado a cabo por KAKKAR y colaboradores (1975) ha sido el de mayor trascendencia, generalizándose tras sus conclusiones el uso de la heparina a bajas dosis (HBD) en pacientes de riesgo tromboembólico, sin necesidad de monitorización, según las recomendaciones de la "American Heart Association" (1977).

A pesar de ello, muchos autores no se han mostrado partidarios de la heparinización sistemática (BRITTON y cols., 1977; PACHTER y RILES, 1977; GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979; BELL y ZUIDEMA, 1979; SCHOLZ y cols., 1980).

Del análisis de estos estudios, llevados a cabo con "test" de captación del fibrinógeno marcado, se desprende que la HBD reduce la incidencia de TVP distal a la articulación de la rodilla en un 60-61% (CONSENSUS CONFERENCE, 1986; CLAGETT y REISH, 1988; LINDBLAD, 1988).

Respecto a las trombosis de localización proximal, asimismo con TCF, se estima que se reducen a la mitad, aproximadamente (KAKKAR y cols., 1975; GALLUS y cols., 1976; CONSENSUS CONFERENCE,

CE, 1986), aunque algunos autores refieren no haber encontrado resultados favorables en estas localizaciones (GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979; IMMELMAN y cols., 1979).

Por último, en relación a su papel en la prevención del embolismo pulmonar no hay unanimidad.

En el multicéntrico (1975) se encontró una reducción significativa tanto del embolismo pulmonar no fatal como fatal. Tras él algunos autores, incluso entre los participantes en dicho estudio, comunican serios errores metodológicos y en la valoración de los resultados, aceptando la eficacia de la HBD en la prevención de las TVP distales pero cuestionándola en las proximales y frente al EP (GRUBER y cols., 1977; STRANDNESS, 1978).

En otro importante multicéntrico llevado a cabo por GRUBER y colaboradores (1980) -para comparar este método con el dextrano 70-, se encuentra una reducción similar a la del estudio de KAKKAR y colaboradores (1975).

Otros autores también ponen en tela de juicio la real eficacia en este sentido (GORDON y cols., 1972; MITCHELL, 1979; SCHOLZ y cols., 1980). En contraposición, algunos postulan que sí tiene valor, aunque sus estudios no estaban diseñados con tal fin (NICOLAIDES y cols., 1972; GORDON y cols., 1972).

En las revisiones de la literatura a este respecto también se observan discrepancias. Así, RILES y PACTER (1983) concluyen que, excluyendo los resultados de ambos multicéntricos, la HBD no reduce la incidencia de embolismo pulmonar fatal. Por el contrario, en recientes revisiones se afirma su eficacia en esta línea,

cifrando en un 0.2% la incidencia de EP fatal esperable con esta profilaxis (CONSENSUS CONFERENCE, 1986; LINDBLAD, 1988).

Tras el análisis de los datos referidos a más de una década de experiencia con la heparina a bajas dosis, la mayoría de los autores afirma que es el *método de elección* en cirugía general (HIRSH, 1981; ROBERTS, 1987).

Asimismo, se ha demostrado que esta pauta profiláctica es reatable, con una óptima relación coste/efectividad (SALZMAN y DAVIES, 1980; HIRSH, 1984).

En cuanto a los enfermos de alto riesgo, autores como GALLUS y colaboradores (1976) y SALZMAN (1983) opinan que es poco eficaz. Frente a ellos, otros señalan que también se ha demostrado su eficacia en este grupo de pacientes (KAKKAR, 1983; ROBERTS, 1987). Algunos se definen en esta línea, pero siempre que la dosis administrada sea de 15.000 UI al día (TÖRNGREN, 1979; HIRSH, 1981).

Tras revisar sucintamente la literatura al respecto, pasamos a contrastar los resultados obtenidos en el presente estudio referentes a la *eficacia de la heparina a bajas dosis*.

Selecionamos esta profilaxis por la literatura que la avala y por ser la *más aplicada* y con la que se tiene *más experiencia* en nuestro Servicio.

Asimismo, al ser objetivo central de la presente investigación estudiar la respuesta de los pacientes a la heparina administrada por vía intravenosa intentamos valorar la posible relación entre ésta y la tolerancia a la HBD, ya que dependen de los mismos factores siendo la absorción, en el segundo caso, una variable a añadir.

Al ser sódica la heparina utilizada para la administración intravenosa, optamos también por ella en la subcutánea, con objeto de comparar más fielmente los resultados.

Por otra parte, no se ha demostrado la superioridad de ninguna de ambas sales -sódica ó cálcica- sobre la otra, tanto en lo que respecta a eficacia como a las complicaciones derivadas de su uso (BERGQVIST y HALLBÖÖK, 1976; NICOLAIDES, 1978; TÖRNGREN, 1979; ALLEN, ARENDRUP y LINDEGAAD, 1979; BERGQVIST, 1983).

Respecto a la pauta, elegimos la que administra 5.000 UI cada 12 horas ya que la mayoría de autores coincide en que su eficacia es equiparable a la que se prescribe 3 veces al día (KAKKAR, 1978; TÖRNGREN, 1979; CONSENSUS CONFERENCE, 1986) y con menores complicaciones hemorrágicas (BERGQVIST, 1983; LINDBLAD, 1988).

La incidencia de TVP en el grupo tratado ha sido del 25%. Contrastada con los datos de la literatura, esta cifra es considerablemente más alta que la referida por la mayoría de los autores utilizando el mismo método diagnóstico, esto es, el "test" de

captación. Así, KAKKAR y colaboradores (1975) comunican una incidencia del 8%; ROSELL (1985) de un 9.8%, BERGQVIST y HALLBÖÖK (1978) la elevan a un 13%; TÖRNGREN y FORSBERG (1978) al 16% y PEDERSEN y CHRISTIANSEN (1983) a un 18%.

Coincide con la de BOROW y GOLDSON (1981), si bien estos autores realizaron el diagnóstico con TCF, ultrasonidos y pletismografía.

No obstante, es notablemente inferior a la referida por KJÆRGAARD y colaboradores (1985) -42.22%- en un grupo de pacientes similar al de nuestro estudio desde el punto de vista del riesgo -y, al igual que todos los datos anteriores, siempre referido a cirugía general-, utilizando también el "test" de captación del fibrinógeno como único método objetivo.

Comparada con el grupo no tratado, la reducción en la incidencia de TVP distal es la esperada, próxima al 60% (CONSENSUS CONFERENCE, 1986; LINDBLAD, 1988). Así, de un 63.04% detectado en aquél se redujo al 25%, siendo esta diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0.0001$).

También se ha hallado una diferencia estadísticamente muy significativa respecto a la bilateralidad. De un 48.27% detectado en el grupo control se redujo a un 25% ($p < 0.001$). Estos resultados están en la línea de los de KAKKAR y colaboradores (1972), discrepando con los del GROOTE SCHUUR HOSPITAL (1979).

Al igual que en el grupo control, el miembro más afectado ha sido el izquierdo (58.33%).

A diferencia del grupo no tratado, la localización de las TVP en los pacientes que recibieron HBD quedó confinada a pantorrilla (100%), no detectándose captaciones patológicas ni en poplítea ni en mitad inferior de muslo. Recordemos que en el control, este último sector se afectó en un 2% en tanto que en el 14% se localizó en poplítea.

También se ha constatado una diferencia significativa en cuanto al *día de aparición* de las trombosis. En el grupo control, durante los 4 primeros días se detectaron el 61%, en tanto que en el tratado dicha cifra se halló en los días siguientes ($p < 0.05$).

Por tanto, en nuestra experiencia, la HBD no solo reduce la incidencia de trombosis detectada con TCF, si no que también produce una cierta demora en su aparición.

Frente a un 6.9% de *extensión proximal* detectada en el grupo control, en el HBD no se objetivó ningún caso. No obstante, esta diferencia no es significativa.

Sí se han hallado diferencias estadísticamente significativas respecto al porcentaje de *lisis*. Así, del total de las lisis detectadas (20%), en el 88% se trataba de pacientes del grupo heparinizado ($p < 0.05$).

En un primer análisis univariante, los factores (entendiendo por tales los factores clínicos de riesgo recogidos preoperatoriamente, los resultados del estudio tromboelastográfico, los da-

tos de la intervención quirúrgica y el ser ó no tratados con HBD) que influyeron en el posterior desarrollo ó no de trombosis fueron la pertenencia a uno de los grupos y los valores del tromboelastograma.

Ante los resultados de este primer estudio univariante, se llevó a cabo un *análisis de tipo multivariante* encaminado a determinar el mínimo número de factores (conceptuado este término igual que anteriormente) que era capaz de diferenciar entre los pacientes que presentaron trombosis postoperatoria y los que no desarrollaron esta complicación. Dicho estudio se llevó a cabo mediante un análisis discriminante de FISHER.

En un primer paso y sobre los 94 pacientes se hizo intervenir como variable predictora el tratamiento ó no con HBD. La única variable que discriminó entre la posterior aparición ó no de TVP fué la variable grupo ($F_{exp}=16.74$; $p<0.001$). Ninguna otra aportó discriminación adicional.

Por ello se concluye que cuando se considera el ser tratado ó no con HBD, es la profilaxis la que explica las diferencias entre los pacientes que desarrollan TVP y los que no.

Por tanto, la pauta prescrita es la responsable de la reducción en la incidencia de TVP detectada en el grupo tratado.

Podemos resumir lo expuesto hasta el momento afirmando que en este estudio se ha constatado la eficacia de la hepariniza-

ción profiláctica respecto a: reducción en la incidencia de TVP localizadas distalmente, de forma muy significativa ($p < 0.001$); reducción en la afectación de ambos miembros, asimismo muy significativa ($p < 0.001$); las trombosis han quedado confinadas a pantorrilla sin ningún caso de extensión proximal, si bien no existen diferencias estadísticamente significativas; demora en la elevación de las captaciones, detectadas más tardíamente, de forma significativa ($p < 0.05$) y, por último, mayor porcentaje de lisis, también con significación estadística ($p < 0.05$).

En conclusión: en el presente estudio la heparina a bajas dosis se ha mostrado efectiva en la reducción de la incidencia de TVP de localización distal, detectada con el TCF, para un grupo de pacientes de riesgo tromboembólico moderado-alto.

La incidencia encontrada ha sido elevada, pero la disminución respecto al grupo control está en la línea de la referida en la literatura como esperable con este método profiláctico en este grupo de enfermos.

A la vista de los resultados, no podemos concluir en su eficacia respecto a las TVP proximales, si bien no hemos detectado captaciones elevadas en dicha localización ni extensión de las TVP distales.

Asimismo, constatamos un mayor porcentaje de lisis, siempre con referencia al grupo no tratado.

Por último, parece que la HBD demora la aparición de las trombosis, detectadas con el TCF, en el período postoperatorio, en la línea de otros autores (KAKKAR y cols., 1975).

Respecto al embolismo pulmonar, en el grupo tratado se ha presentado 1 caso (2%) de EP no fatal que no se asoció a trombosis venosa profunda; ninguno de los pacientes falleció por esta causa. Recordemos que en el control la incidencia de EP, tanto no fatal como fatal, ha sido nula.

La incidencia es, pues, la esperada en cirugía general electiva para un grupo de moderado riesgo sin profilaxis heparínica -1.8%- (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Estos resultados no coinciden con los de otros trabajos en los que la HBD redujo la incidencia de embolismo pulmonar no fatal a la mitad (KAKKAR y cols., 1975; GRUBER y cols., 1980); sin embargo, es menor de la cifra esperable en un grupo tratado con este método profiláctico (3%), según SALZMAN y DAVIES (1980).

Asimismo es menor del 8% referido tras un estudio realizado sobre 100 pacientes de similares características, en el que tampoco se objetivó embolismo pulmonar no fatal en el grupo control (GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979). En este estudio, 1 de los pacientes del grupo tratado falleció por dicha causa frente a ninguno del grupo control.

En un grupo de 45 enfermos de alto riesgo, todos ellos tratados con HBD, KJÆGAARD y colaboradores (1985) detectaron con gammagrafía signos de EP en un 26.67% de los casos; de dicho porcentaje, un 58.33% se asoció a TVP.

La enferma E.P.A. es considerada de alto riesgo, dados los antecedentes tromboembólicos que se recogen en el apartado de "resultados".

Como allí también se detalla, el TCF se positivó el 3^{er} día del postoperatorio a nivel de tercios medio e inferior de la pierna izquierda, incrementándose considerablemente en los registros siguientes, siempre confinado a dichos puntos.

En el seguimiento clínico sólo pudimos constatar dolor a la palpación profunda a ese nivel y, el 6^o día, febrícula vespertina y discreto empastamiento en dicho miembro.

Por todo ello, este día del postoperatorio se inició heparinización convencional por vía intravenosa, que se mantuvo hasta el undécimo día. Durante el período de heparinización, disminuyeron las captaciones y cedió el empastamiento, sin llegar a desaparecer por completo el dolor a la palpación profunda, si bien era menos marcado.

La enferma solicitó el alta voluntaria el duodécimo día, reingresando el vigésimo sexto por presentar un cuadro compatible con embolismo pulmonar. Realizada, entre otras, una gammagrafía, viene informada como: "embolismo pulmonar submasivo en hemitórax izquierdo".

Cedió tras el tratamiento convencional, dándose de alta a los 15 días de su reingreso.

Por tanto, no podemos concluir en este estudio que la heparina a bajas dosis reduzca la incidencia de embolismo pulmonar no fatal. Estos resultados discrepan con los de trabajos que estu-

diaron un número similar de enfermos (NICOLAIDES y cols., 1972; GORDON y cols., 1972). En contraposición, están en la línea del llevado a cabo sobre 100 pacientes por el GROOTE SCHUUR HOSPITAL (1979). Al igual que en éste, los resultados sugieren que es erróneo asumir que una reducción en la incidencia de TVP distal (demostrada por estos autores y en nuestra investigación con "test" de captación) conlleve una reducción en la incidencia de embolismo pulmonar no fatal.

4.2.- *Seguimiento clínico*

En este estudio se ha enfatizado en la búsqueda de signos y síntomas sugerentes de tromboembolismo, en la línea de numerosos autores para quienes el seguimiento clínico debe preceder y dirigir el resto de las exploraciones (NICOLAIDES, MEADWAY e IRVING, 1975; CABRERA y MARIN, 1984; SUMNER, 1986; TEN CATE y cols., 1987; KRAHENBUHL y cols., 1987).

En 43 pacientes (44.33%) hemos detectado algún síntoma y/o signo, en una minuciosa valoración llevada a cabo diariamente.

De ellos, en el 83.72% se trató de dolor a la palpación profunda en tercios medio y superior ó en tercio medio de la pierna junto a otro signo ó síntoma -clínica "moderada"-, y en el 16.28% restante la clínica fué calificada de "importante" -dolor a la palpación profunda en tercios superior y medio de la pierna junto a otro signo ó síntoma- (ver epígrafe "métodos").

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el tratado en ninguno de ambos casos, tal como puede apreciarse en el apartado de "resultados", TABLA 17.

Con mayor frecuencia se afectaron ambos miembros (47.2% y 57.1% para cada una de las gradaciones clínicas, respectivamente). Tras ello, el miembro más afectado fue el izquierdo (30.6% y 42.9%, respectivamente). En caso de clínica "importante", el miembro derecho no se afectó en caso alguno; la diferencia entre ambos es significativa ($p < 0.001$).

Cuando la clínica fue positiva, el signo que con mayor frecuencia se presentó fue el dolor a la palpación en tercio superior de la pierna (53.49%), seguido del signo de Homans (23.25%). Obviamente, el dolor a la palpación en tercio medio de la pierna se detectó en el 100% de los casos, por definición de las gradaciones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tampoco se apreciaron diferencias entre ambos grupos respecto al día de aparición de la semiología, ni en lo referente a los días en que ésta se mantuvo, que en el caso de la clínica "moderada" fue del 39.54%, en tanto que la clínica "importante" pudo detectarse durante todo el seguimiento en un 71.4% de los pacientes.

El seguimiento clínico se correlacionó con el "test" de captación del fibrinógeno marcado en un 51.1% de los casos los cuatro primeros días del seguimiento, y ascendió a un 59.1% en los restantes días. Dicha correlación es estadísticamente significativa ($p < 0.05$). No existieron diferencias entre el grupo control y el tratado (TABLA 18).

Estos resultados coinciden con los de otros autores (YAO y cols., 1982; JIMENEZ y cols., 1983), siendo la correlación hallada entre ambos métodos de seguimiento mayor que el 43% referido por KAKKAR y colaboradores (1970) y PRANDONI y colaboradores (1987).

Respecto a la enferma que desarrolló TVP clínicamente evidente y confirmada con flebografía convencional, perteneciente al grupo control, hemos de resaltar que el seguimiento clínico no proporcionó información suficientemente sugerente para sospechar la posterior aparición del cuadro.

En contraposición, sí ha sido útil dicho seguimiento en la paciente del grupo tratado que desarrollaría embolismo pulmonar no fatal, ya que la estrecha vigilancia permitió la instauración precoz de heparinización intravenosa, si bien ésta no evitó su aparición el vigésimo día del postoperatorio, probablemente por la suspensión prematura de dicho tratamiento (alta voluntaria).

Asimismo, la valoración conjunta del TCF y la clínica ha sido el criterio que hemos utilizado para el tratamiento de las

trombosis subclínicas que, como veremos en breve, no ha conllevado el desarrollo de TVP de significación clínica.

Por todo ello parece oportuno concluir en la línea de otros autores que, a pesar de la inespecificidad y siendo conscientes de sus limitaciones, una valoración conjunta, sistemática y diaria de los síntomas y signos (generales y locales) resulta altamente sugerente, existiendo en el presente estudio una correlación significativa con el TCF, y permite decidir qué pruebas objetivas deben realizarse (MANRESA, 1985; SUMNER, 1986; BROWSE, 1988).

4.3. - *Efectos adversos*

Desde la introducción de la profilaxis heparínica la mayoría de autores centra sus estudios en la valoración de la eficacia, relegando a un segundo plano este importante aspecto. Ello conlleva en numerosas ocasiones superficialidad e insuficiente análisis de los datos al respecto.

BERGQVIST (1980) señala que es éste el factor determinante de la elección de uno u otro método profiláctico. De hecho, un 13% de los cirujanos que encuestó opinaron que las complicaciones hemorrágicas derivadas de la profilaxis son excesivas (BERGQVIST, 1985). Esta cifra es notablemente inferior a la constatada en nuestro país -30%- (ARCELUS y cols., 1988) y al 36% referido por CONTI y DASCHBACH (1982).

Quizás este temor a las complicaciones hemorrágicas sea debido, en parte, a las discrepancias observadas al respecto en la literatura.

Frente a autores que constatan la seguridad de la HBD (KAKKAR y cols., 1975; SHERRY, 1975), otros opinan que la eficacia de este método profiláctico se obtiene a costa de incrementar las complicaciones hemorrágicas que conlleva su uso (BRITTON y cols., 1977; BELL y ZUIDEMA, 1979; BERGQVIST, 1988).

Respecto a las pérdidas sanguíneas en el período postoperatorio, los datos varían entre autores que no encuentran tal complicación (SAGAR y cols., 1975; GROOTE SCHUUR HOSPITAL, 1979; IMMELMAN y cols., 1979) y las diferencias observadas por otros en comparación con el grupo no tratado (ROBERTS y COTTON, 1975; PACHTER y RILEY, 1977; GALLUS y cols., 1976; GRUBER y cols., 1980; NICOLAIDES y cols., 1980).

La complicación de la que más datos disponemos, posiblemente por la facilidad de su cuantificación, es el hematoma de la herida operatoria. En general, la mayoría de autores coincide en que la heparina a bajas dosis conlleva una mayor incidencia de aquél (CONSENSUS CONFERENCE, 1986). No obstante, algunos autores discrepan (KAKKAR y cols., 1972; NICOLAIDES y cols., 1972).

Los restantes efectos adversos se consideran de escasa presentación (BELL y cols., 1976; TORNGREN, 1979).

Como indicamos anteriormente, no se han referido diferencias entre la sal sódica y la cálcica (NICOLAIDES, 1978).

En cuanto a la **pauta**, si bien SEGLIAS y GRUBER (1979) no encuentran diferencias entre la administración de 10.000 ó 15.000 UI diarias, BERGQVIST (1983) sugiere que el número de complicaciones hemorrágicas es mayor con ésta. Recientemente LINDBLAD (1988) se define en esta línea.

Valoradas en el presente estudio, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en lo referente a ninguna de las complicaciones hemorrágicas entre el grupo control y el tratado (TABLA 15).

Según el juicio subjetivo del cirujano responsable de la intervención, el *sangrado* observado durante la misma fué el esperado para ese tipo de cirugía de forma equiparable en ambos grupos, coincidiendo estos resultados con los de KAKKAR y colaboradores (1972). Algo más de lo esperado fué referido para el 24% de los pacientes del grupo control, descendiendo a la mitad en el tratado. Lo consideraron excesivo en un 2% de los casos, cifra idéntica para ambos grupos. No existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grados ($p=0.294$).

La valoración realizada en algunos de estos casos puede explicarse porque, aunque los cirujanos desconocían si el paciente por ellos intervenido tenía prescrita ó no profilaxis, sí sabían que el presente trabajo de investigación se estaba realizando.

Por ello, la objetividad puede estar sesgada en ocasiones, tal como señalase SHARNOFF, en 1962.

La hemorragia durante el período postoperatorio fué anotada de la cuantificación de los drenajes que diariamente realiza el personal de enfermería. No han existido diferencias significativas ni en cuanto a las pérdidas hemáticas, ni respecto a las determinaciones realizadas, ni en el cociente que las relaciona ($p=0.809$). Estos resultados coinciden con los estimados por SALZMAN y DAVIES (1980).

Realizados sendos análisis uni y multivariante -detallados en el apartado de "resultados"- para conocer qué variables estaban relacionadas con el drenaje, se concluyó que es la **patología** la que determina las pérdidas hemáticas durante el período postoperatorio. De tal suerte que cuando la patología es neoplásica cabe esperar una mayor pérdida así cuantificada.

Tan solo en 1 paciente del grupo tratado (2%) se ha objetivado hematoma de la herida operatoria, frente a ningún caso del control; esta diferencia no es significativa. Estos resultados son similares al 2.5% referido por GALLUS y HIRSH (1976) y al 4% objetivado por JIMENEZ y colaboradores (1987). En contraposición, en otros estudios la incidencia ha sido superior, registrando un 7.7% KAKKAR y colaboradores (1975) y elevando notablemente el porcentaje PACHTER y RILES (1977) y VAN OIJEN (1986) -22% y 32%, respectivamente-.

A diferencia de KAKKAR y colaboradores (1972), hemos encontrado un 20% de equimosis -aunque en caso alguno marcada-, en tanto que dichos autores no observaron esta complicación. Ningún enfermo refirió dolor acentuado y en todos los casos se resolvieron espontáneamente.

En un paciente del grupo tratado (2%) se presentó un cuadro de melena sin repercusión hemodinámica, que no obligó a suspender la pauta al considerarse que dicha complicación correspondía a la sangre residual de una operación realizada en tubo digestivo. Este mismo porcentaje se encontró en el grupo control.

Por último, en 3 pacientes del grupo control se indicó una transfusión de 600 ml de sangre por hematocrito bajo. Frente a ellos, 1 enfermo del grupo tratado recibió la transfusión de 350 ml de concentrado de hematíes por anemia postoperatoria (insuficiente reposición durante la intervención). La diferencia no es significativa.

En la TABLA 16 se detallan las características de los pacientes que presentaron las complicaciones hemorrágicas expuestas.

No hemos constatado otro tipo de efecto adverso derivado de la heparinización profiláctica.

Podemos concluir que en este estudio la heparina a bajas dosis no ha conllevado un incremento de los efectos adversos, cuando se compara con el grupo control.

Aunque la mayoría de autores coincide en que las complicaciones hemorrágicas -en particular el hematoma de la herida operatoria- son esperables con este método profiláctico, también opinan que carecen de gravedad y no suelen poner en peligro la vida del paciente (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Por otra parte, las mayores pérdidas sanguíneas encuentran su origen en la patología neoplásica.

4.4.- *Tratamiento de las trombosis subclínicas*

En 5 pacientes del grupo control y en 2 del tratado incrementamos la dosis de heparina subcutánea a 7.500 UI cada 8 horas.

Como se expone en el apartado de "resultados", los criterios para ello fueron alteraciones especialmente marcadas del "test" de captación junto a presentación de varios signos ó síntomas.

Las repercusiones sobre ambos métodos de seguimiento fueron variables, como allí se detalla. Por otra parte, este es uno de los aspectos que recoge la TABLA 19.

Ninguno de los enfermos desarrolló TVP clínicamente evidente tras esta pauta.

Algunos autores opinan que las trombosis detectadas con el TCF no requieren tratamiento (KAKKAR y cols., 1969; GALLUS y cols., 1976). No obstante, dado que el "test" detecta trombos en formación, parece claro que en este estadio puede actuarse sobre la hipercoagulabilidad (DURAFFOURD, 1981). Si bien el tratamiento de ésta no se ha determinado, un incremento en las dosis de heparina consigue restablecer los valores normales (SEYFER y cols., 1981; SHARNOFF y DEBLASIO, 1970).

Por otra parte, puede ser indicativo de insuficiencia de la pauta administrada, habiéndose obtenido muy buenos resultados con dosis ajustadas (LEYVRAZ y cols., 1983).

5.- PAPEL DEL LABORATORIO EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

Se han planteado nuevos enfoques de acercamiento a esta complicación -fundamentalmente cuando su causa es quirúrgica- como consecuencia de la notable profundización y mejora en el conocimiento de los mecanismos de la coagulación y fibrinólisis tras las intensas investigaciones llevadas a cabo, de forma más marcada en los últimos años.

El objetivo común de los autores es la búsqueda en el laboratorio de pruebas que, aportando datos adicionales, permitan una mejor predicción y diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria.

Los numerosos "tests" propuestos para la detección del tromboembolismo postoperatorio se basan en la pérdida del equilibrio dinámico entre los sistemas fibrinogénicos y fibrinolíticos, esto es, en el estado hipercoagulable, bien anterior a la intervención quirúrgica ó secundario a ella.

5.1.- Valor diagnóstico de los "tests" hematológicos

Según COOKE y colaboradores (1975), el método ideal de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) sería "un indicador bioquímico simple, rápidamente moni-

torizable en sangre, determinable en cada paciente diariamente, con pocos inconvenientes y bajo coste".

El estudio realizado durante el periodo postoperatorio permite identificar una serie de marcadores que sugieren la presencia de un estado hipercoagulable secundario a la intervención quirúrgica, al observar signos inequívocos de activación plaquetaria, generación de trombina ó detección de factores activados circulantes ó material procoagulante.

Una amplia batería de pruebas ha sido propuesta -ver epígrafe: "aportaciones del laboratorio, valor diagnóstico"-.

La aplicación de estos "tests" para el estudio del estado hipercoagulable secundario presenta, esencialmente, cinco importantes inconvenientes que limitan su uso.

En primer lugar, la mayoría tiene una alta sensibilidad pero una importante falta de especificidad, por lo que carecen de utilidad para el objetivo que se persigue (GARCIA-MONTEAVARO y cols., 1986). Es el caso de la medida del fibrinopéptido A (KAPLAN y OWEN, 1987), de los complejos solubles de monómeros de fibrina circulantes (GUREWICH y HUTCHINSON, 1971), y del fragmento E (DAVIES y McNICOL, 1978). Una de las más prometedoras, el dímero D, parece ser asimismo una prueba limitada tras mostrarse su elevación en la coagulación intravascular diseminada (WHITAKER y cols., 1984).

Otra de las dificultades para su interpretación reside en determinar qué valores son normales y cuales escapan a este rango (DAVIES y McNICOL, 1978).

Junto a ello, si bien detectan la hipercoagulabilidad, no permiten interpretar si ésta es causa, consecuencia ó solo una mera coincidencia con la ETV (LOWE, 1981; SCHAFER, 1985).

Por otra parte, no están diseñadas para su uso rutinario en los laboratorios hospitalarios, dada la complejidad y los sofisticados medios necesarios para su realización (PARAMO y cols., 1987).

Por último, y quizás el más importante inconveniente, sólo investigan un aspecto muy concreto de la coagulación y fibrinolisis, por lo que la información derivada de su interpretación suele ser incompleta (COPPOLA y cols., 1985).

Frente a ellos se encuentran los "tests" que evalúan la coagulabilidad de forma global.

Propuesto por GEZA DE TAKATS (1943), el "test" de tolerancia a la heparina "in vivo" parece tener valor en el "screening" diagnóstico postoperatorio (DE TAKATS, 1943; TUFT y ROSENFELD, 1947; DEUTSCH, 1955).

Trazada la curva de respuesta a la heparina tras el estudio en 87 pacientes, el autor postula que un fallo a pequeñas dosis de heparina indicaría trombosis en evolución ó, al menos, "ten-

dencia trombótica" (DE TAKATS, 1950); algunos autores discrepan de estas conclusiones (HAGEDORN y BARKER, 1948; HOLGER-MADSEN y SCHIOLER, 1962).

Realizado en el postoperatorio, puede asumirse -según su inductor- que si no tiene lugar un aumento de la tolerancia a la heparina el enfermo no desarrollará tromboembolismo. Según BEAVER y colaboradores (1985), ante esta respuesta debiera sospecharse la mencionada complicación. No obstante, otros autores opinan que no puede ser considerado como signo indirecto de TVP (BENCHEKROUN y cols., 1986).

Los óptimos resultados comunicados por DE TAKATS (1950) han sido corroborados cuando el "test" se ha llevado a cabo "in vitro" (DEJARDIN y MASCART, 1950; DE TAKATS, 1951; DE TAKATS, 1971). Por otra parte, así realizado identifica las hipercoagulabilidades latentes (RABY, 1976; BALCELLS, 1984). No obstante, GORMSEN y HAXHOLDT (1961) refieren que es pequeño el número de enfermos que, pese a tener una respuesta anómala, desarrollan signos clínicos de tromboembolismo.

Dentro de los "tests" que estudian la coagulabilidad de forma global, el tiempo de coagulación y el tiempo de recalcificación plasmática ó de Howell no se han mostrado útiles para la detección del estado hipercoagulable, dadas su escasa sensibilidad, gran influencia por los factores técnicos e inexactitud (SULTAN y cols., 1979; ROZMAN y COSTA, 1984).

Asimismo estudiando la coagulación de forma global, se ha demostrado la especial aplicación de la tromboelastografía en la detección de la hipercoagulabilidad secundaria a la intervención quirúrgica, por lo que numerosos autores la proponen como prueba adyuvante al diagnóstico de la ETV postoperatoria (KIMCHE y EISENKRAFT, 1970; HOWLAND y cols., 1974; FANO y GONZALEZ, 1983; COPOLA y cols., 1985; BLAIR y cols., 1986).

Algunas variantes al método, como el "test" de transferencia, son consideradas especialmente útiles en el "sreening" diagnóstico de esta complicación (RODZYNEK y cols., 1983).

En algunos estudios no se ha encontrado correlación entre la hipercoagulabilidad así detectada y las manifestaciones clínicas de tromboembolismo, por lo que estos autores consideran que la prueba carece de valor diagnóstico (HATHAWAY y HAYS, 1975; BUTLER, 1975).

5.2.- Valor predictivo del laboratorio en la ETV

Según LOWE (1981), la principal indicación y aportación del laboratorio en la ETV es la identificación preoperatoria de los pacientes con riesgo de desarrollar dicha complicación tras la intervención.

Tal aportación debe ser considerada en dos vertientes, en ocasiones imbricadas. De una parte, determinación de una serie de parámetros de la coagulación y fibrinolisis considerados como factores "hematológicos" de riesgo; por otra, realización de una serie de "tests" predictivos del posterior desarrollo de la ETV.

El presente estudio fué diseñado en ambas direcciones. En primer lugar, realizamos un tromboelastograma basal en búsqueda de un estado hipercoagulable considerado como factor "hematológico" de riesgo (ARCELUS, 1983). En la otra vertiente, intentamos determinar el valor predictivo del "test" de tolerancia a la heparina que DE TAKATS (1943) propusiese pero, en este trabajo, lo hemos realizado con tromboelastografía.

5.2.1.- *Papel del laboratorio en la identificación del riesgo tromboembólico tras cirugía abdominal electiva*

Tal como se puso de manifiesto en una relativamente reciente Conferencia organizada por el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos, en la actualidad ningún autor cuestiona la necesidad de identificar a los pacientes de riesgo de desarrollar tromboembolismo con objeto de -determinando la gradación de aquél- prescribir ó no profilaxis y, en su caso, seleccionar el tipo y la pauta a aplicar (CONSENSUS CONFERENCE, 1986).

Tras la revisión de la literatura parece claro que ningún método profiláctico es el ideal.

De otra parte, no puede ser denegada la eficacia de la heparina a bajas dosis (HBD) en cirugía general (BELL y ZUIDEMA, 1979; CONSENSUS CONFERENCE, 1986). Asimismo, tampoco pueden obviarse las complicaciones hemorrágicas derivadas de su uso (BERGQVIST, 1988). Es más, aún en esta década la mayoría de los cirujanos norteamericanos opinan que son necesarios más estu-

dios para establecer la pauta profiláctica adecuada en este tipo de cirugía (CONTI y DASCHBACH, 1982).

Algunos autores han propuesto como alternativa a la selección de los grupos de riesgo la monitorización de la pauta heparínica profiláctica, con objeto de conseguir la dosis óptima efectiva sin incrementar los riesgos de sangrado.

Ello se basa en las observaciones de DE TAKATS (1943) respecto a las marcadas variaciones interindividuales ante una misma dosis de heparina intravenosa y, más aún, en el mismo individuo bajo diferentes circunstancias, como tras la intervención quirúrgica. Dichas observaciones han sido constatadas tras la administración subcutánea de HBD (GALLUS y HIRSH, 1975; NICOLAIDES, 1978).

Asumir, pues, que una pequeña y fija dosis de heparina protege por igual a todos los pacientes es incorrecto. Con dosis standards, algunos desarrollarán tromboembolismo en tanto otros presentarán complicaciones hemorrágicas (DE TAKATS, 1976).

Los resultados con la monitorización de la HBD han sido variables, siendo aconsejada por algunos autores (SHARNOFF, 1972; NICOLAIDES y RUSSEL, 1984), mientras otros opinan que limita su uso (KAKKAR y cols., 1975; DAVIS y SHERRY, 1975; SAUNDERS, 1988).

Dadas las controversias al respecto, la mayoría de autores coincide que es en la selección de los pacientes de riesgo donde se encuentra la clave del éxito de la profilaxis heparínica

(BERNSTEIN, 1978; BELL y ZUIDEMA, 1979; HIRSH, 1981; CONTI y DASCHBACH, 1982; COLDITZ y cols., 1986; BERGQVIST, 1988).

La cuestión a plantear es ahora cómo se identifica a estos grupos de riesgo.

Ya hemos hecho referencia en otro apartado de este epígrafe al interés de valorar los factores clínicos de riesgo, contrastando nuestros resultados. No obstante, la mayoría de autores coincide en que es mejor la valoración conjunta de dichos factores y los hematológicos (SIGEL y cols., 1975; KJÆGAARD y cols., 1985; SUE-LING y cols., 1986).

En esta línea, LOWE y colaboradores (1982) aplicaron el índice de CLAYTON (1976) en cirugía abdominal electiva. Ninguno de los "tests" de laboratorio se asoció, de forma significativa, con el ulterior desarrollo de TVP, detectadas con el "test" de captación (TCF). Asimismo, la especificidad del índice fue baja, de un 50%.

En este tipo de cirugía, los intentos de predecir el riesgo han sido poco satisfactorios.

En el presente estudio, la detección de un estado hipercoagulable mediante tromboelastografía fue considerado como factor hematológico de riesgo y valorado con los restantes factores clínicos.

En un primer análisis univariante realizado para el conjunto de la muestra no existieron diferencias entre los valores tromboelastográficos basales de los pacientes que desarrollaron trombosis venosa profunda en el período postoperatorio y los que no presentaron esta complicación, detectada con el "test" de captación del fibrinógeno (TABLA 9).

Asimismo, como ya expusimos anteriormente, ninguno de los factores clínicos de riesgo considerados discriminó en este sentido.

Tras ello, dicho análisis se realizó separadamente en cada uno de los grupos estudiados.

En el grupo control, la constante transversal a_{11} se asoció, de forma estadísticamente significativa, con la posterior aparición de TVP ($p < 0.05$); el resto de los parámetros tromboelastográficos no, si bien el índice del potencial tromboelastográfico (I.P.T.) estuvo próximo a la significación ($p = 0.0601$) -TABLA 10-.

En contraposición, en el grupo tratado ninguna de las constantes e índices diferenció entre pacientes con ó sin TVP.

Por otra parte, en ninguno de ambos grupos alguno de los factores clínicos alcanzó significación estadística.

Dada la limitada información de este tipo de estudios -y ya que pretendíamos valorar de forma conjunta este factor con los factores clínicos que habíamos recibido- procedimos a realizar un análisis de tipo multivariante en cada uno de los grupos, dado su alto poder predictivo.

En el grupo control, fué ~~am~~ la variable tromboelastográfica que discriminó entre los pacientes con y sin posterior TVP.

Las ecuaciones discriminantes de FISHER obtenidas -ver apartado de "resultados"- permiten, dado un paciente y conocido el valor de esta constante tromboelastográfica, estimar la probabilidad de que ese enfermo presente ó no dicha complicación, con una tasa de clasificación correcta del 70%.

Esta tasa puede parecer, en principio, baja; sin embargo debe tenerse en cuenta que ha sido obtenida mediante un método estadístico -"jackknife"- que es muy duro de cara a la clasificación correcta, ya que la clasificación de un individuo se realiza usando la función discriminante de los 49 restantes.

Por lo tanto, sólo con la realización de un tromboelastograma previo a la cirugía identificamos correctamente a 70 de cada 100 individuos que vayan a ser sometidos a una intervención de características similares a las de este estudio.

Por otra parte, es algo inferior al 81% obtenido por SUE-LING y colaboradores (1986) en una investigación similar llevada a cabo sobre 128 enfermos sometidos a una intervención de cirugía abdominal elect'iva, sin profilaxis heparínica. No obstante, caben algunas consideraciones.

En primer lugar, el índice obtenido por estos autores conlleva la determinación del tiempo de lisis de las euglobulinas, de la antitrombina-III y del recuento plaquetario, por lo que requiere un laboratorio más sofisticado y personal técnico especializado. En contraposición, la tromboelastografía permite su rea-

lización en un laboratorio de mediana organización, con menor coste (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962) y, aunque el operador tiene que ser metodológicamente muy riguroso (RABY, 1968), se considera que la técnica es de fácil ejecución (DE NICOLA y MAZZETTI, 1954; RABY, 1976).

Por otra parte, la tromboelastografía es un "test" preciso para el estudio global de la coagulación, por lo que se considera el mejor método para la detección de los estados hipercoagulables (ALVAREZ, 1970; AZNAR y cols., 1979; TORRAS y cols., 1980; VARATHÖRBECK y cols., 1986; BLANCHEMAISON y cols., 1987).

Además de ello, es objetiva, obteniéndose un registro gráfico que permite contrastar los resultados (ELIOT y cols., 1961; BERNARD, 1981).

Por último, y quizás más importante, mediante la constante transversal am se evalúan las cualidades mecánicas del coágulo, su elasticidad y solidez, representando su mayor fortaleza (JAULMES, 1972; CAPRINI y cols., 1974). Las restantes determinaciones del laboratorio solo estiman la velocidad de formación del coágulo, siendo la tromboelastografía la única prueba hematológica que proporciona este tipo de información (RABY, 1976; SULTAN y cols., 1979).

Precisamente por ello nos parece de enorme interés que haya sido ésta la constante incluida en las ecuaciones discriminantes.

Por otra parte debemos resaltar que el índice del potencial trombotodinámico estuvo próximo a la significación en el análisis univariante, por lo que quizás aumentando el tamaño de la muestra alcanzase mayor poder discriminante.

Para concluir la comparación de nuestros resultados con los referidos en el citado trabajo, hay que considerar que los autores intentaron obtener una variante simplificada del índice con aquellas variables que habían alcanzado el mejor poder predictivo -edad y tiempo de lisis de euglobulinas-. Así realizado, la especificidad fué menor a la obtenida en nuestro estudio, del 63% (SUE-LING y colaboradores, 1986).

Algunos autores cuestionan el valor predictivo de la detección de un estado hipercoagulable previo a la intervención, esto es, plantean qué información real sobre el riesgo de presentación de la trombosis venosa profunda postoperatoria nos proporciona la puesta en evidencia de dicho estado (CAEN, LARRIEU y SAMANA, 1977; CHAIMOFF y cols., 1985).

Para algunos autores, la exteriorización y puesta de manifiesto de una hipercoagulabilidad precede a la detección de la trombosis (KIMCHE y EISENKRAFT, 1970; GALLUS y cols., 1973; BROZOVIC y cols., 1975; SEYFER y cols., 1981). En contraposición, otros argüyen que no se ha podido demostrar la existencia de una relación causa-efecto (ABERG y cols., 1973; BUTLER, 1975; DAVIES y McNICOL, 1978; CAIROLS y CAPDEVILA, 1980).

Es nuestra opinión que la actitud debe ser ecléctica. Realmente lo que pretendemos con la detección preoperatoria de un estado hipercoagulable es determinar la existencia de una alteración de la coagulación que tiene importancia en la patogenia de la ETV (HIRSH, 1977) y correlacionar la magnitud de dicha alteración con el riesgo de presentación de una TVP postoperatoria.

Nadie cuestiona el papel de la hipercoagulabilidad en la génesis de esta complicación desde que VIRCHOW (1846) estableciese la triada patogénica. No obstante, la detección en el laboratorio de un fenómeno biológico como es la hipercoagulabilidad no nos permite inferir -ni debe ser objetivo- que vaya a desarrollarse necesariamente un hecho anatomoclínico como es la trombosis venosa profunda.

Siguiendo conceptualmente a WISEMAN (1976), si en un paciente detectamos un estado hipercoagulable parece claro que la cantidad de sustancia iniciadora de la coagulación requerida para provocar una trombosis es menor que en un paciente sin dicha alteración; pero, al ser su origen multifactorial, el desarrollo de la TVP requiere la coexistencia de otros factores patogénicos. No obstante, como pilar básico de la etiopatogenia, los pacientes que muestran mayores alteraciones en la coagulación tienen mayor probabilidad de desarrollar dicha complicación (SHARNOFF y cols., 1960).

Algunos autores consideran que esta hipercoagulabilidad biológica traduce la existencia de lo que denominan "estado trombofílico" ó "estado pretrombótico", favorecedor del desarrollo de trombosis al concurrir otros factores patogénicos con responsabilidad desencadenante -como el éstasis sanguíneo en el flujo venoso de retorno y/ó una alteración endotelial- (RABY, 1976).

Dicho "estado pretrombótico" es puesto de manifiesto tromboelastográficamente por un aumento de la constante transversal a_m en tanto que las constantes longitudinales r y k permanecen inalteradas.

Ello traduce la no afectación de los factores enzimáticos de la coagulación en este estado -por lo que no se modifican las constantes cronométricas-, mientras que el aumento del fibrinógeno, de la agregabilidad plaquetaria y de la fibrina -hiperfibrinemia- dá lugar a la elevación de la constante dinámica (DURAFFOURD, 1981).

En esta línea, en el presente estudio hemos constatado la existencia de un "estado protrombótico" en un elevado porcentaje de los pacientes en los que, posteriormente, detectamos trombosis con el TCF.

En la única enferma que desarrolló TVP clínicamente evidente y flebográficamente confirmada, la ecuación de FISHER que hemos obtenido hubiese clasificado correctamente a la enferma, pero ello debe ser valorado en su justa medida ya que la comprobación es retrospectiva -aunque el índice haya sido obtenido prospecti-

vamente-. Asimismo, la TABLA 19 recoge la importancia de este factor hematológico de riesgo en aquellos pacientes en los que tuvimos que aumentar la cantidad administrada de heparina subcutánea, pasando de una dosificación profiláctica a otra terapéutica.

En conclusión, la detección mediante tromboelastografía de un "estado protrombótico" previo a la intervención se ha mostrado como un factor hematológico predisponente que puede ayudar al cirujano a estimar el riesgo de presentación de una TVP postoperatoria en un determinado paciente. La tasa de clasificación correcta quizás sea mejorada cuando, en ulteriores estudios, el análisis se realice con un mayor número de enfermos.

Por otra parte, la detección de este estado hipercoagulable permite plantear la actitud frente a un factor corregible e importante en la patogenia de las trombosis venosas postoperatorias (SHARNOFF y DEBLASIO, 1970; LEYVRAZ y cols., 1983).

Según LOWE (1987), los índices configurados a partir de los factores clínicos de riesgo requieren posteriores estudios. Aunque -coincidiendo nuestros resultados con este autor- en la presente investigación dichos factores clínicos no han tenido poder predictivo alguno, parece oportuno sugerir, en la línea de otros investigadores que deben ser valorados junto a la tromboelastografía.

Los resultados del análisis multivariante en el grupo tratado difieren de los anteriores.

En este grupo, ninguna variable del tromboelastograma llegó a discriminar entre individuos con y sin trombosis postoperatorias detectadas con el "test" de captación del fibrinógeno.

Podíamos concluir en la efectividad de la heparina a bajas dosis (HBD) para "combatir" el estado hipercoagulable; sin embargo, debemos tener en cuenta que los resultados están condicionados por el tamaño muestral ($n=50$). Según el asesor estadístico, las constantes r y am posiblemente hubiesen sido incluidas si el número de pacientes estudiados fuese superior. Por otra parte, esto sugeriría que, para un determinado grado de hipercoagulabilidad, la heparina a bajas dosis fijas es inefectiva en la prevención de las trombosis postoperatorias detectadas con el TCF, y pudiese explicar la elevada incidencia detectada en el presente estudio en el grupo tratado (25%). No obstante, pensamos que estos resultados, si bien sugerentes, deben ser comprobados en otros estudios.

De otra parte, nuestros resultados coinciden con los de KJÆGAARD y colaboradores (1985). Estos autores intentaron determinar un índice predictivo sobre 45 pacientes sometidos a una intervención abdominal electiva, todos ellos con una pauta heparínica idéntica a la prescrita en nuestro estudio; asimismo, los pacientes eran de riesgo elevado.

La incidencia de TVP, detectada con TCF, fué considerablemente mayor (42.22%) a la de nuestro estudio. Realizado por estos

autores el análisis multivariante, ningún factor clínico ni hematológico de riesgo -siendo éstos el TPTa, productos de degradación del fibrinógeno, AT-III, plaquetas, protrombina, hemoglobina, antiplasmina y 8-tromboglobulina- discriminó entre los individuos que desarrollaron TVP y los que no presentaron dicha complicación. En el análisis univariante sí encontraron dos variables clínicas y dos de laboratorio discriminantes, pero ello solo indica que existen diferencias, no tiene valor predictivo alguno.

Aurando los datos obtenidos en el conjunto de la muestra podemos concluir que, en el presente estudio, la detección de un "estado protrombótico" mediante tromboelastografía realizada antes de la intervención quirúrgica ayuda al cirujano a estimar el riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda de un determinado paciente al que, por una u otra causa, no prescriba profilaxis (grupo no tratado). Por ello, dicha prueba selecciona un grupo de riesgo al que tendrá que vigilar minuciosamente.

Si decide aplicar una pauta heparínica, los resultados obtenidos no nos han permitido hallar una fórmula que estime el riesgo en el grupo heparinizado. En este grupo tratado, los resultados sugieren la relativa ineficacia de esta pauta heparínica ante un determinado grado de hipercoagulabilidad pero, dado el tamaño muestral, no podemos ir más allá en nuestras conclusiones.

5.2.2.- *"Tests" predictivos de la ETV postoperatoria tras cirugía abdominal electiva*

La revisión de la literatura pone de manifiesto el gran esfuerzo realizado por los distintos autores en la búsqueda de un "test" sencillo, sensible y específico que, realizado antes de la intervención, tenga valor predictivo del desarrollo de la ETV.

Los distintos estudios vienen condicionados, obviamente, por los avances en el conocimiento de la coagulación y las notables mejoras logradas en los métodos de laboratorio.

Uno de las primeras pruebas realizadas con este objetivo fué el "test" de tolerancia a la heparina, introducido por DE TAKATS, en 1943.

Dicho "test" consistía en administrar una embolada de heparina por vía intravenosa y valorar la respuesta del paciente haciendo varias determinaciones seriadas, extrayendo una muestra de sangre y realizando la determinación del tiempo de coagulación en tubo capilar.

Para un total de 50 curvas así obtenidas, el autor clasificó arbitrariamente a los enfermos en *normo*, *hipo* e *hiperreactores*, según las modificaciones del tiempo de coagulación bajo la influencia de la heparina -ver apartado correspondiente-.

Desde el punto de vista de su valor predictivo, la identificación preoperatoria de pacientes *hiporreactores* fué considerada como factor de riesgo de desarrollar tromboembolismo. Dichos pacientes presentaban una respuesta a la heparina disminuída ó, lo que es lo mismo, una tolerancia incrementada; por lo tanto, requieren mayores dosis de heparina para inducir los cambios oportunos en el tiempo de coagulación (CIPOLLE y cols., 1981). Según CRAFOORD (1937), esta resistencia a la heparina traduce una incrementada coagulabilidad.

Adoptando la modificación introducida por WAUGH y RUDDICK (1944), el autor realiza las determinaciones "in vitro" en estudios posteriores. Constata el valor de este "test" para detectar el estado de la coagulación y su aptitud para "enfrentarse a la agresión quirúrgica" (DE TAKATS, 1951; DE TAKATS y MARSSHALL, 1952; DE TAKATS, 1952). Otros autores no han corroborado el valor predictivo de dicho "test" (SPECTOR y CORN, 1967; FISER y cols., 1983).

La búsqueda de un "test" que proporcione esta información se basó en la marcada variabilidad interindividual observada ante igual dosis de heparina administrada; es más, dicha variabilidad se presenta en un mismo individuo bajo diferentes circunstancias (DE TAKATS, 1943).

La diferente respuesta a la heparina intravenosa ha sido evidenciada por numerosos autores (HAGEDORN y BARKER, 1948; HOL-

GER-MADSEN y SCHJLER, 1962; SPECTOR y CORN, 1967; DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970; CIPOLLE y cols., 1981; BENCHEKROUN y cols., 1986; ANDERSON, 1986; BONEU y cols., 1987).

Esta distinta tolerancia a la heparina también ha sido referida con el uso de la heparina subcutánea a bajas dosis (GALLUS y HIRSH, 1973; BROZOVIC y cols., 1975; COOKE y cols., 1976; BEERMANN y LAHNBORG, 1981; LEYVRAZ y cols., 1983).

Además de ello, hemos visto que se sigue planteando la dicotomía eficacia-riesgo, de forma notable en la última década. Siguiendo a NICOLAIDES (1978), parece claro que se *"hace necesario un test simple de laboratorio que determine la tolerancia del paciente a la heparina a bajas dosis"*.

Es destacable que en cirugía traumatológica -donde la efectividad de la HBD es menor- algunos autores proponen la heparinización subcutánea a bajas dosis ajustadas según peso del enfermo y según un control de laboratorio. Los resultados comunicados han sido óptimos (TILSNER y cols., 1980; POLLER y cols., 1982; LEYVRAZ y cols., 1983).

En cirugía general no se ha evaluado esta alternativa.

Según lo anteriormente expuesto, planteamos la realización en la presente investigación de un "test" de tolerancia a la heparina con, en nuestro caso, tromboelastografía, para determinar su posible valor predictivo en la enfermedad tromboembólica venosa tras cirugía abdominal electiva.

Desde su introducción, numerosas modificaciones al método original han sido propuestas y evaluadas; dichos métodos alternativos han sido expuestos en el epígrafe correspondiente.

En esencia, tienen en común la introducción de otros controles de laboratorio más exactos, aumento de las dosis, utilización de sangre total ó plasma y, la más relevante, su realización "in vitro" en lugar de "in vivo" -como fuese planteado en un principio-.

Algunas de las razones que nos han llevado a seleccionar la tromboelastografía para la realización de esta prueba ya han sido expuestas.

Los restantes controles de laboratorio propuestos por los distintos autores se han mostrado limitados.

Así, el tiempo de coagulación se considera una prueba gruesa, poco sensible y de escaso valor (BALCELLS, 1984).

Por otra parte, en el presente estudio hemos podido constatar la superioridad de la tromboelastografía sobre dicho tiempo de coagulación en la detección de hipercoagulabilidades. Mediante un "test" de correlación lineal hemos comprobado que los pacientes con patología neoplásica presentan una coagulabilidad incrementada en el preoperatorio, en la línea de otros autores (GOOD-NIGHT, 1974; SCHAFER, 1985; GONZALEZ-BARON y cols., 1989).

Dicha hipercoagulabilidad fué detectada por todos los parámetros tromboelastográficos, con significación estadística (v.g. en el caso del IPT, $r=0.2199$; $p<0.05$). En contraposición, dicha

correlación no existió entre el tiempo de coagulación y la patología ($r=0.0223$). Por último, tampoco se correlacionaron ambos métodos de laboratorio ($r=0.0397$).

Respecto al tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), ha sido propuesto por algunos autores como un buen indicador de la actividad en el control de la medicación anticoagulante (BASU y cols., 1974; CIPOLLE y cols., 1981; POLLER y cols., 1982).

No obstante, se considera que el TPTa no detecta bien las hipercoagulabilidades (GORMSEN y HAXHOLDT, 1961; SPECTOR y CORN, 1967); ello ha sido puesto también de manifiesto en pacientes oncológicos (HATHAWAY y HAYS, 1975; ZUCKERMAN y cols., 1981).

Por otra parte, al ser realizado en plasma pobre en plaquetas no se correlaciona, necesariamente, con la anticoagulación "in vivo" (GLAZIER, 1978).

Otras pruebas, como el tiempo de coagulación activado, no han mostrado utilidad para el objetivo que se persigue (ROZMAN y COSTA, 1984; CLOYD y cols., 1987).

Frente a ellos, la tromboelastografía se ha revelado como el mejor método para la detección de hipercoagulabilidades (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962; RABY, 1968 y 1976; AZNAR y cols., 1979; TORRAS y cols., 1980; BLANCHEMAISON y cols., 1987).

Además de ésta, existen otra serie de ventajas de esta técnica frente a los restantes "tests".

Como ya hemos indicado líneas arriba, siempre que el operador sea riguroso y respete la metodología en sus más mínimos detalles, se considera que la ejecución técnica de la prueba es fácil (DE NICOLA y MAZZETTI, 1954; RABY, 1968), además de no requerir un laboratorio especializado y, por tanto, el coste es menor (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962; CISCAR y FARRERAS, 1972).

A ello une unas condiciones experimentales constantes y reproducibles, que destacan aún más la objetividad proporcionada por la obtención de un registro gráfico (ELIOT y cols., 1961; BERNARD, 1981).

Respetando dichas condiciones técnicas, su sensibilidad y fiabilidad han sido constatadas (CAPRINI y cols., 1977; RABY, 1976; OWEN y cols., 1987).

De especial interés es la información proporcionada por las constantes e índices tromboelastográficos.

A las medidas aportadas por los restantes métodos de laboratorio referente al tiempo de aparición del coágulo -que en el caso de la tromboelastografía viene definido por las constantes cronométricas r y k - une la información de las propiedades mecánicas de dicho coágulo -merced a la determinación de la constante transversal am ("máxima elasticidad")-, por lo que nos revela su "fortaleza" (AUDIER y SERRADIMIGNI, 1962; SCOTT y MATCHETT, 1972; NEEF, RICHTER y FISHER, 1973).

Además, la tromboelastografía -cuando es realizada en sangre total- añade el aspecto dinámico de la coagulación, esto es, cómo

se ha desarrollado estructuralmente el coágulo, mediante la medida del índice del potencial trombotinámico (RABY, 1968 y 1976). Esta información global del estado de la coagulación, cuali y cuantitativa, es la que justifica su uso en la detección de hipercoagulabilidades. A este respecto, RABY (1976) señala que todos aquellos factores capaces de reforzar las estructuras del coágulo (hiperfibrinemia, trombocitosis, etc...) incrementan paralelamente su resistencia a las enzimas líticas, lo que evidencia la importancia de la constante am y de los índices elaborados en base a la misma $-IPT$, am/k y $am/r+k$.

A pesar de la completa información que proporciona, se considera una prueba rápida cuando se equipara con la batería analítica propuesta por otros autores (CISCAR y FARRERAS, 1972; KANG y cols., 1985), por lo que mantiene el objetivo básico expuesto por DE TAKATS (1943) de la sencillez requerida por el control de laboratorio con el que se lleve a cabo el "test" de tolerancia.

Por otra parte, las modificaciones tromboelastográficas inducidas por la heparina han sido estudiadas por diversos autores, tanto "in vitro" como "in vivo" y, asimismo, tanto tras su administración intravenosa como subcutánea.

El primer autor que investigó en esta línea fue DE NICOLA (1956) quien observó que bajo la influencia de la heparina intravenosa tenía lugar una prolongación de las constantes longitudinales r y k , junto a un acortamiento de la constante transversal

am, alteraciones que son fiel reflejo de su actividad anticoagulante.

Dicha observación ha sido aplicada a la clínica, mostrándose como excelente técnica para la monitorización de heparinizados (LEE y cols., 1980; BLANCHEMAISON y cols., 1987) y para el ajuste de dosis en enfermos con resistencia a la terapia convencional (MARKARIAN, 1983).

En cuanto a la administración subcutánea, la técnica ha sido utilizada con excelentes resultados para el ajuste de dosis, en cirugía general (ELIOT y cols., 1961), en enfermedades hepáticas (RABY y COUINAUD, 1976) y en trombosis venosas profundas declaradas (DURAFFOURD, 1981). Asimismo, se ha utilizado en la valoración de la eficacia de la HBD en cirugía traumatológica (TORRAS y cols., 1980), con excelentes resultados.

Volviendo a la administración vía intravenosa, la tromboelastografía se ha mostrado como el único "test" capaz de detectar la respuesta a pequeñas dosis de heparina (HOWLAND y cols., 1974).

La literatura que avala las incuestionables aplicaciones de esta técnica en el objetivo perseguido, unido a la más que favorable experiencia que hemos tenido con este método (TRAVERSO, 1986; ARCELUS y TRAVERSO, en prensa) nos permiten sugerir, en la línea de DURAFFOURD (1981), que "se hace necesario volver a dar a

esta prueba el lugar que le corresponde a la cabeza de las técnicas que exploran la coagulación".

Para la realización de los tromboelastogramas (TEG) hemos utilizado **sangre total decalcificada**, al ser el método de elección para la puesta en evidencia de las hipercoagulabilidades y de la estructuración del coágulo mediante las determinaciones de *am e IPT*, siendo fiel reflejo de lo que acontece "in vivo" (RABY, 1968, y 1971; JAULMES, 1972; BUTLER, 1978; AZNAR y cols., 1979; ZUCKERMAN, 1981).

A ello une una **mayor rapidez** en la técnica y **menores manipulaciones** (RABY, 1976).

Respecto a la cantidad agregada de **solución decalcificante**, optamos por utilizar una proporción -solución de citrato/sangre (0.5/2)- algo mayor (es decir, más diluída) que la propuesta por RABY (1968), quien considera como la más idónea la proporción 0.5/9.5 (es decir, más concentrada).

Para ello hemos tenido en cuenta que, basados en las observaciones de TOCANTINS y colaboradores (1951), HEATHER y colaboradores (1980) demostraron que cuando la concentración de la sangre se reduce a un 75-85% respecto de su valor normal la coagulabilidad de la misma se encuentra incrementada. Pues bien, esta es la concentración obtenida con la mezcla sangre-decalcificante utilizada en el presente estudio (0.5/2 ml), con lo que perseguimos una **mayor sensibilidad** de la prueba para poner de manifiesto los estados hipercoagulables.

Como destaca el propio RABY (1968), lo realmente importante es mantener la proporción sangre-decalcificante.

Por otra parte, una cuestión de interés en este sentido es la necesidad de obtener los valores normales en cada laboratorio, con cada técnica utilizada y por el mismo operador (RABY, 1976; PROCIDANO y cols., 1983). Dado que aquella fué la dilución utilizada en los anteriores estudios que hemos llevado a cabo (TRAVERSO, 1986), preferimos respetar dicha proporción con objeto de comparar los resultados de esta investigación con los valores normales hallados entonces.

Como indicamos anteriormente, otras de las modificaciones al método original fué el aumento de la dosis de heparina administrada.

HAGEDORN y BARKER (1948) señalan que la cantidad de heparina utilizada por DE TAKATS (1943) es insuficiente, limitando el rango de respuesta. Por ello, estos autores proponen el aumento de dichas dosis, de forma arbitraria, a 25 mgrs.

Administrando una dosis similar (2.500 UI) observamos modificaciones tromboelastográficas inducidas por la heparina en el sentido de "respuesta" a la misma, esto es, alargamiento de las constantes longitudinales r y k , disminución de la constante transversal am y, por consiguiente, reducción de los índices tromboelastográficos que relacionan dichos parámetros.

La TABLA 11 recoge las diferencias entre el TEG basal y tras los efectos de la heparina en el conjunto de la muestra (n=100); la significación estadística alcanzada es muy alta ($p < 0.001$).

La selección del intervalo entre la administración de la embolada intravenosa de esa dosis y la extracción de sangre para realizar el segundo TEG se basó, amén de en algunas determinaciones aisladas orientativas, en la cinética de eliminación de la heparina. Dado que ésta es de primer orden, entendemos que a este intervalo las modificaciones que induce en el tromboelastograma son las mínimas -de otra parte inapreciables por las restantes técnicas de laboratorio- y, por tanto, facilita la interpretación y diferenciación de la coagulabilidad entre los distintos pacientes.

El método originalmente propuesto por DE TAKATS (1943) realizaba el análisis "in vivo". Posteriormente el autor sustituye la inyección de la heparina al paciente por su adición "in vitro" (DE TAKATS, 1951), siendo utilizado en otros estudios por él (DE TAKATS y MARSHALL, 1952; DE TAKATS y VAITHIANATHAN, 1970) y por algunos autores (TUFT y ROSENFELD, 1947; JAQUES y RICKER, 1948; DEJARDIN y MASCART, 1950; HOLGER-MADSEN y SCHIOLER, 1962).

La información proporcionada por ambas técnicas es distinta. Así, la respuesta a la heparina "in vitro" mide la sensibilidad del sistema de la coagulación a aquélla, es decir, los cambios que induce en la coagulabilidad sanguínea; en contraposición, la

respuesta "in vivo" nos habla de la capacidad del organismo para inactivar a la heparina (JAQUES y RICKER, 1948). Evidentemente, como señala el propio DE TAKATS (1971), la respuesta es distinta, ya que *"la retirada de la heparina del torrente sanguíneo se vé condicionada por muchos factores que no están presentes en la sangre estática del tubo"*.

Y es aquí donde pensamos que se centra el interés de realizar esta prueba "in vivo", puesto que intentamos conocer la respuesta del individuo a la heparina y valorar el aspecto dinámico de la coagulación. Evidentemente, esta información no puede obtenerse mediante una prueba estática, si no únicamente mediante la realización "in vivo" donde es, en palabras de RABY (1976), *"la sangre total la que coagula"*.

Por otra parte, las mutuas relaciones entre el sistema fibrinogénico, el fibrinolítico, el endotelio vascular y las plaquetas -que hemos expuesto en el epígrafe "patogenia de la ETV"-, hacen que exista un equilibrio entre los factores protrombógenos y los antitrombógenos, tal como se viene admitiendo desde que ASTRUP (1958) expuso su concepto de balance hemostático.

La hipercoagulabilidad es uno de los factores que tienden a desequilibrar la balanza a favor de la trombosis; pero esta actuación no solo está condicionada por el predominio de los factores procoagulantes sobre los anticoagulantes fisiológicos (antitrombina III, proteínas C y S), si no también por el déficit del potencial fibrinolítico (por déficit de plasminógeno ó de sus ac-

tivadores, por exceso de inhibidores, ó por ambos factores simultáneamente).

En este sentido, hay que tener en cuenta que el papel del endotelio en el funcionalismo del sistema fibrinolítico es esencial, ya que es capaz de sintetizar al activador del plasminógeno (t-PA) y, asimismo, a su inhibidor (P.A.I.) (estando modulada su producción por el complejo sistema "trombomodulina endotelial-proteína C-proteína S").

Pues bien, JESPERSEN (1987) observó que una embolada de heparina intravenosa incrementa el potencial fibrinolítico, y podemos deducir que -de acuerdo con lo expuesto anteriormente- ello ha de influir en el potencial de coagulación de la sangre que tratamos de valorar con la tromboelastografía.

Por tanto, es evidente que la respuesta a la heparina intravenosa (tolerancia a la heparina "in vivo") ha de ser mucho más informativa que la respuesta "in vitro" agregando heparina a una muestra de sangre estática en un tubo de ensayo de vidrio.

Además, como señala HIRSH (1977), no hay evidencias de que exista una relación, como se ha sugerido, entre la detección de un estado hipercoagulable "in vitro" e "in vivo".

Concluimos la justificación de las modificaciones metodológicas introducidas en el presente estudio señalando que la utilidad del "test" de captación como método de valoración de las distintas pruebas hematológicas propuestas ha sido constatada en numerosos trabajos (WOOD, 1972; GALLUS, 1973; REILLY y cols., 1980; NILSEN y cols., 1980; COLDITZ y cols., 1986).

Revisada de forma genérica la literatura al respecto, pasamos a contrastar **nuestros resultados**.

En el primer análisis univariante que realizamos sobre el total de la muestra -siguiendo las directrices de nuestro asesor estadístico-, ninguno de los parámetros tromboelastográficos discriminó entre los individuos que posteriormente desarrollaron trombosis (detectadas con el TCF) y los que no.

La TABLA 13 recoge los valores de dichos parámetros en caso de positividad y normalidad del "test" de captación.

Realizado el estudio para cada uno de los grupos (TABLA 14), los resultados obtenidos en el **grupo tratado** fueron similares a los del total de la muestra. En contraposición, en el **grupo control** hubo una relación entre el tromboelastograma tras la heparina y el TCF (TABLA 20). Concretamente, la constante transversal am y el índice del potencial trombodinámico (*I.P.T.*) alcanzaron significación estadística ($p=0.0190$ y $p=0.0387$, respectivamente). Asimismo, el cociente am/k estuvo próximo a la significación ($p=0.0597$).

En vista de estos resultados llevamos a cabo, como ya ha sido comentado, un análisis de tipo multivariante.

En el TEG realizado tras la administración de la heparina, la constante transversal am (am_2) aportó mucha información a la discriminación, de tal suerte que dicha información fué similar a la obtenida para dicha constante en el tromboelastograma basal

que, como vimos anteriormente, es la variable que mejor discrimina entre los pacientes no tratados que tendrán ó no trombosis en el período postoperatorio.

Esto puede ser apreciado por la similitud de las cantidades experimentales ($F_{expam}=6.82$; $F_{expam_2}=5.89$).

De hecho, incluida en el modelo alcanza una discriminación prácticamente igual a la de su valor en el TEG basal, permitiendo obtener unas ecuaciones de FISHER con una tasa de clasificación correcta del 62%. Este porcentaje es solo discretamente inferior al obtenido para am y, de hecho, aplicado el test de BARNETT, no se halló significación.

Estos resultados ponen de manifiesto, en la línea de los obtenidos por DE TAKATS (1943), que altos valores de la constante am tras la administración de la heparina -esto es, aumentada resistencia a la misma (*hiporreactores*)- conlleva, en un alto porcentaje de casos, el desarrollo de trombosis venosa profunda, detectada -en nuestro estudio- con el test de captación.

Existe, como es evidente, un porcentaje de casos en los que el "test" falla. Estos resultados coinciden con los de otros autores que llevaron a cabo el "test" "in vitro" con los que, como ya hemos indicado, no podemos establecer paralelismo (TUFT y ROSENFIELD, 1947; HOLGER-MADSEN y SCHIOLER, 1962).

Por otra parte, esta tasa de clasificación es similar al 63% obtenido por SUE-LING y colaboradores (1986) con la valoración del tiempo de lisis de euglobulinas -ya comentado anteriormente-.

De los autores que han llevado a cabo esta prueba "in vivo", además de su introductor, los resultados están en la línea de los obtenidos por HAGEDORN y BARKER (1948) que, si bien no pueden concluir (a la vista de los resultados) en el valor predictivo del "test", sí encuentran una alta incidencia de *hipo y no reactivos* a la heparina en los enfermos que presentaron trombosis. Hay que hacer la salvedad de que, en dicho estudio, la prueba fué aplicada a individuos sanos y a otro grupo con antecedentes de TVP, reciente ó antigua.

A pesar de que el número de pacientes estudiados ha sido mayor que el analizado por DE TAKATS (1943) no hemos podido establecer la clasificación según la respuesta, que este autor propusiese.

No obstante, hay que hacer constar que dicha clasificación fué arbitraria, lo que le resta valor. Además, los valores que distinguen a cada uno de los grupos son difíciles de determinar de forma exacta con el tiempo de coagulación.

De otra parte, la aplicación prospectiva de las ecuaciones que hemos obtenido permitirían establecer dicha clasificación, amén de mejorar la tasa de clasificación correcta en un estudio realizado con mayor número de enfermos sin profilaxis, investigación que nos proponemos llevar a cabo en un próximo trabajo.

En la TABLA 19 se detalla el valor predictivo de dichas ecuaciones en aquellos enfermos en los que hubo que aumentar las

dosis de HBD. Como en ella puede apreciarse, el "test" identifica correctamente a 4 de los 5 pacientes del grupo control. En el tratado, obviamente, no se puede predecir.

Según LOWE (1981), la menor disponibilidad de "test" predictivos en cirugía general se debe a que entre los intervenidos hay un importante número de enfermos con neoplasias, ictericia e infección, cuyas alteraciones hematológicas influyen los resultados.

Por ello, y dada la inexistencia de prueba alguna que haya mostrado poder predictivo en esta línea, nos parece que los resultados de este estudio son aceptables y justifican la realización de un trabajo más extenso siguiendo esta línea de investigación.

Al igual que argüimos en el caso de la realización preoperatoria del TEG, no podemos inferir que un paciente con escasa respuesta a la heparina intravenosa tendrá necesariamente una trombosis postoperatoria; nos parece que dicha interpretación supondría tener de esta complicación una idea demasiado simple.

Si podemos afirmar -en la línea de DEJARDIN y MASCART (1950)- que esta prueba permite seleccionar a los pacientes de riesgo que, por algún motivo, no vayan a ser tratados con profilaxis farmacológica, esto es, identificar a ciertos enfermos "candidatos a las trombosis", en los que habrá que realizar un seguimiento minucioso. La "menor respuesta a la heparina" -alto

valor de am - evidencia una incrementada coagulabilidad que, en importante medida, coparticipa en la patogenia de las trombosis.

En el grupo tratado este "test" no alcanzó discriminación, si bien -según el asesor estadístico- hay que ser cautos en la valoración de los resultados. Teniendo en cuenta esta consideración, si prescribimos una pauta profiláctica con heparina a bajas dosis standard no podemos saber, según la respuesta a esta prueba, si el enfermo va a sufrir ó no una TVP postoperatoria.

Creemos que una investigación de interés -a realizar en futuros estudios- es comprobar si este "test" tiene valor predictivo en pacientes tratados con dosis de heparina subcutánea ajustadas y monitorizadas en el postoperatorio con dicho método de laboratorio.

Aunando los resultados obtenidos con ambas pruebas -TEG basal y tras la heparina intravenosa- y teniendo en cuenta que la tasa de clasificación correcta es discretamente superior con la determinación de am , cabe preguntarse ¿qué aporta el "test" a este respecto?; ¿no sería suficiente realizar exclusivamente el tromboelastograma basal?

Con arreglo a los resultados del presente trabajo la respuesta es afirmativa, ya que la valoración del riesgo hematólogo mediante una determinación tromboelastográfica basal se ha mostrado similar e incluso discretamente superior a la realización del "test". No obstante, continuaremos trabajando en esta línea teniendo en cuenta que la discreta superioridad de la pri-

mera sobre el "test" en los resultados de este trabajo podrían invertirse con determinaciones realizadas en una muestra más amplia de pacientes sin profilaxis farmacológica.

Por otra parte, la incidencia de trombosis venosa profunda en el grupo tratado fué superior a la que registran otros autores. Aunque la reducción de la incidencia respecto al grupo control fué considerable, es lógico que nos planteemos la interrogante de si es posible incrementar la eficacia profiláctica de la heparina aumentando la dosificación (con la correspondiente monitorización) en los pacientes que vayan a ser sometidos a una intervención de cirugía general y digestiva y cuyo riesgo se estime como moderado-alto, similar al que presentaban los enfermos estudiados por nosotros.

En resumen: en pacientes no sometidos a profilaxis la constante tromboelastográfica *am*, tanto determinada antes como tras la inyección de una embolada intravenosa de 2.500 UI de heparina, discrimina, en un porcentaje importante de casos (70%), entre los individuos que desarrollan trombosis (detectas con el TCF) en el período postoperatorio y los que no presentan dicha complicación. Si prescribimos una pauta profiláctica con HBD (tal como hacemos en el grupo tratado), no podemos conocer el riesgo de cada paciente.

Por tanto, la determinación del riesgo de un enfermo mediante la realización de un tromboelastograma basal, previo a la intervención, se ha mostrado en este estudio como el mejor de los

métodos para identificar a los pacientes de riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda en el periodo postoperatorio, por lo que se propone como técnica de laboratorio de elección para ayudar al cirujano en la adopción de su actitud ante esta relevante y frecuente complicación tras cirugía general electiva.

CONCLUSIONES

- 1.- La heparina a bajas dosis se ha mostrado efectiva en la reducción de la incidencia de trombosis venosa profunda distal a la articulación de la rodilla, detectada con "test" de captación de fibrinógeno marcado, en un grupo de pacientes de moderado-alto riesgo tromboembólico, sin presentación de complicaciones hemorrágicas derivadas de su uso.
- 2.- La incidencia de trombosis venosa profunda, así detectada, ha sido elevada en el grupo tratado; no obstante, la reducción de la incidencia respecto al grupo control ha sido la esperada con dicho método profiláctico para este grupo de riesgo.
- 3.- La heparina a bajas dosis ha favorecido, de forma significativa, la lisis del trombo, valorada ésta con la referida técnica isotópica.
- 4.- El seguimiento clínico se ha correlacionado de forma estadísticamente significativa con el "test" de captación del fibrinógeno marcado, por lo que una valoración sistemática y diaria de la semiología se considera coadyuvante en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda postoperatoria.

- 5.- La tromboelastografía realizada en sangre total se ha mostrado como una prueba óptima de laboratorio para la detección preoperatoria del estado hipercoagulable.
- 6.- Se ha constatado la sensibilidad de la tromboelastografía para valorar la respuesta del paciente a pequeñas dosis (2.500 UI) de heparina administradas por vía intravenosa.
- 7.- En los pacientes no sometidos a profilaxis con heparina subcutánea a bajas dosis, la constante transversal tromboelastográfica *am*, tanto determinada antes como tras la administración de una embolada de 2.500 UI de heparina por vía intravenosa, discrimina, con una tasa de clasificación correcta del 70% y del 62%, respectivamente, entre los pacientes que desarrollarán trombosis venosa profunda postoperatoria -detectada con el "test" de captación del fibrinógeno marcado- y los que no presentarán dicha complicación.
- 8.- En el grupo heparinizado, las determinaciones tromboelastográficas basal y tras la heparina intravenosa no han tenido valor predictivo del posterior desarrollo de trombosis venosa profunda, detectada con la técnica isotópica anteriormente referida.

9.- Los factores clínicos de riesgo no se han relacionado de forma significativa con la incidencia de trombosis venosa profunda postoperatoria, detectada con el "test" de captación del fibrinógeno, ni en el grupo control ni en el heparinizado.

10.- En consecuencia, la realización de un tromboelastograma basal, previo a la intervención, se ha mostrado en la presente investigación como un excelente método para la identificación preoperatoria de los pacientes de riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda tras cirugía general electiva, con valor predictivo superior al referido con otros métodos por diversos autores, por lo que se propone como técnica de laboratorio de elección para ayudar al cirujano a seleccionar los pacientes que precisan una profilaxis farmacológica antitrombótica.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- ABERG, M; BERGENTZ, S. y HEDNER, V. (1975)
The effect of dextran on the lysability of ex-vivo thrombi.
Ann. Surg., 181: 342-345.
- 2.- ABERG, M.; HEDNER, U.; BERGENTZ, S. (1979)
Effect of dextran on factor VIII (antihemofílic factor) and platelet function.
Ann. Surg., 189: 243-247.
- 3.- ABERG, M.; NILSSON, I. y HEDNER, U. (1973)
Antithrombin III after operation.
Lancet, 2: pág. 1337.
- 4.- ABILGAARD, U. (1968)
Inhibition of the thrombin-fibrinogen reaction by heparin in the absence of cofactor.
Scand. J. Haematol., 5: 432-439.
- 5.- ALEGRE, A.; GOMEZ, J. y VELASCO, A. (1987)
Necrosis dérmica y heparina.
Medicina Clínica, 88: pág. 170.
- 6.- ALLAN, A.; WILLIAMS, J. y BOLTON, J. (1983)
The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., 70: 172-174.
- 7.- ALLEN, H.; ARENDRUP, J. y LINDEGAARD, P. (1979)
Calcium heparin or sodium heparin in low-dose prophylaxis?
Thromb. Haemostas., 42: 1064-1065.
- 8.- ALLEN, H.; JENKINS, J. y SMART, C. (1978)
Surgical hemorrhage in patients given subcutaneous heparin as prophylaxis against thromboembolism.
Br. Med. J., 1: 1326-1328.
- 9.- ALLENBY, F.; BOARDMAN, L.; PFLUG, J.J. y CALNAN, J. (1973)
Effects of external pneumatic intermittent compression on fibrinolysis in man.
Lancet, 2: 1412-1414.
- 10.- ALMER, L. y JANZON, L. (1976)
Low vascular fibrinolytic activity in obesity.
Thromb. Res., 6: 171-176.
- 11.- ALVAREZ FERNANDEZ-REPRESA, J. (1970)
Alteraciones de la coagulación en el postoperatorio.
Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid.
- 12.- ANDERSON, E.F. (1986)
Heparin resistance prior to cardiopulmonary bypass.
Anesthesiology, 64: 504-507.

- 13.- ANDERSSON, L.; BARROWCLIFFE, T.; HOLMER, E.; JOHSON, E. y SIMS, G. (1976)
Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration.
Thromb. Res., 9: 575-583.
- 14.- ANSELL, J. y DEYKIN, D. (1980)
Heparin induced thrombocytopenia and recurrent thromboembolism.
Am. J. Haematol., 8: 325-332.
- 15.- ANTILÄ, L.; MARKKULA, H. y IISALO, E. (1966)
Ten years' experience of geriatric aspects in surgery of patients with benign prostatic hyperplasia.
Acta Chir. Scand., suppl. 357: 95-99.
- 16.- ARCELUS IMAZ, I. M^a (1983)
Cirugía venosa.
En: Durán Sacristán, H. (ed.)
Tratado de patología y clínica quirúrgicas, Madrid, Interamericana, I, pp: 525-600.
- 17.- ARCELUS, J. I. y TRAVERSO, C. I.
Repercusiones tromboelastográficas inducidas por la heparina-dihidroergotamina utilizada como profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (en prensa)
- 18.- ARCELUS, J. I.; TRAVERSO, C. I.; LOPEZ-CANTARERO, M.; NAVARRO, F. PEREZ, F. y GARCIA, J. M. (1988)
Actitud ante la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria en los servicios de cirugía general españoles. Resultados preliminares de una encuesta nacional.
Cir. Esp., 44: 394-401.
- 19.- ARDEN, G.; POWELL, H. y FELL, R. (1972)
Subcutaneous heparin treatment.
Br. Med. J., 4: pág. 486.
- 20.- ASTEDT, B.; BERNSTEIN, K.; CASSLÉN, B. y ULMSTEN, U. (1980)
Estrogens and postoperative thrombosis evaluated by the radio-active iodine method.
Surg. Gynecol. Obstet., 151: 372-375.
- 21.- ASTRUP, T. (1958)
The haemostatic balance.
Thromb. Diath. Haemorrh., 2: 347-357.
- 22.- ASTRUP, T. y EGEBLAD, K. (1965)
Thrombelastographic patterns produced by fibrinolytic agents incorporated in fibrin.
Am. J. Physiol., 209: 84-94.

- 23.- ATIK, M.; HARKESS, J. y WICHMAN, H. (1970)
Prevention of fatal pulmonary embolism
Surg. Gynecol. Obstet., 130: 403-413.
- 24.- ATKINS, P y HAWKINS, L. (1965)
Detection of venous thrombosis in the legs.
Lancet, 2: 1217-1219.
- 25.- AUDIER, M. y SERRADIMIGNI, A. (1962)
**Savoir interpréter un thrombo-élastogramme ou l'exploration
précise de la coagulation sanguine**, Paris, Maloine, 135 págs.
- 26.- AZNAR, J.; SOTO, F.; VILLA, P.; LONJEDO, L. y BOLUFER. P.
(1979)
Valoración tromboelastográfica de la hipercoagulabilidad
plasmática.
Sangre, 24: 1-8.
- 27.- BABCOCK, R.; DUMPER, C. y SCHARFMAN, W. (1976)
Heparin-induced immune thrombocytopenia.
N. Engl. J. Med., 295: 237-241.
- 28.- BALCELLS, A. (1984)
Exámenes de sangre. Hemograma y exámenes hematológicos.
En: *La clínica y el laboratorio*, Barcelona, Marin, pp: 145-205.
- 29.- BARNES, R.W. (1977)
Radionuclide phlebography.
En: Rutherford, R.B. (ed.)
Vascular Surgery; Philadelphia, Saundus, pp.: 207-216.
- 30.- BARNES, R.W. (1978)
Invited commentary.
World J. Surg., 2: 34-36.
- 31.- BARNES, R.; WU, K. y HOAK, J. (1975)
The fallibility of the clinical diagnosis of venous thrombosis.
J.A.M.A., 234: 605-610.
- 32.- BARNETTE, R.; SHUPAK, R.; PONTILLS, J. y RAO, A. (1988)
In vitro effect of fresh frozen plasma on the activated coagu-
lation time in patients undergoing cardiopulmonary bypass.
Anesth. Analg., 67: 57-60.
- 33.- BARROWCLIFFE, T., CURTIS, A.; JOHSON, E. y THOMAS, D. (1988)
An international standard for low molecular weight heparin.
Thromb. Haemostas., 60: 1-7.
- 34.- BARROWCLIFFE, T.; JOHSON, E. y THOMAS, D. (1978)
AT-III and heparin.
Br. Med. Bull., 34: 143-150.

- 35.- BASU, D; GALLUS, A. y HIRSH, J. (1974)
A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time.
N. Engl. J. Med., 287: 324-327.
- 36.- BAUER, G. A. (1942)
A roentgenological and clinical study of the sequels of thrombosis.
Acta Chir. Scand., suppl. 74.
- 37.- BEAVER, B.; YOUNG, D. y SATIANI, B. (1985)
Prediction of heparin requirements in acute thromboplastic venous disease.
Arch. Surg., 120: 436-438.
- 38.- BECKER, J. y SCHAMPI, B. (1973)
The incidence of postoperative venous thrombosis of the legs.
Acta Chir. Scand., 139: pág. 357.
- 39.- BEERMANN, B. y LAHNBORG, G. (1979)
Pharmacokinetics of heparin administered with and without dihydroergotamine.
Thromb. Haemostas., 23: pág. 56.
- 40.- BEERMANN, B. y LAHNBORG, G. (1981)
Pharmacokinetics of heparin in healthy and obese subjects alone and in combination with dihydroergotamine.
Thromb. Haemostas., 45: 24-26.
- 41.- BELL, W.; SIMON, T. y DE METS, D. (1977)
The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli.
Am. J. Surg., 62: 335-368.
- 42.- BELL, W.; TAMASULO, P.; ALVING, B. y DUFFY, T. (1976)
Thrombocytopenia occurring during administration of heparin. A prospective study in 52 patients.
Ann. Intern. Med., 85: 155-166.
- 43.- BELL, W. y ZUIDEMA, G. (1979)
Low-dose heparin. Concern and perspectives.
Surgery, 85: 469-471.
- 44.- BENCHEKROUN, S.; EYCHENNE, B.; MERICQ, O.; COLOMBANI, A.; DOUSTE, Ph.; BARRET, A.; SIE, P. y BONEU, B. (1986)
Heparin half-life and sensitivity in normal subjects and in patients affected by deep vein thrombosis.
European J. of Clinical Investigation, 16: 536-539.
- 45.- BENDER, F.; ARONSON, L.; HOUGLE, C. y MOSER, K. (1980)
Bioequivalence of subcutaneous calcium and sodium heparins.
Clin. Pharmacol. Ther., 27: 224-227.

- 46.- BERAL, V. (1977)
Mortality among oral contraceptive users.
Lancet, 2: 727-731.
- 47.- BERGENTZ, S.E. (1978)
Dextran in the prophylaxis of pulmonary embolism.
World J. Surg., 2: 19-25.
- 48.- BERGENTZ, S.E. (1978)
Dextran prophylaxis of venous thromboembolism.
En: Bergan, J.J. y Yao, J.S.T. (eds.)
Venous problems; Chicago, Year book medical publishers, pp.:
213-225.
- 49.- BERGQVIST, D. (1980)
Prevention of postoperative deep venous thrombosis in Sweden.
Results of a survey.
World J. Surg., 4: 489-495.
- 50.- BERGQVIST, D. (1982)
Dextran and haemostasis. A review.
Acta Chir. Scand., 148: 633-640.
- 51.- BERGQVIST, D. (1983)
**Postoperative venous thromboembolism. Frequency, etiology,
prophylaxis**, Berlin, Springer-Verlag, 234 págs.
- 52.- BERGQVIST, D. (1985)
Prevention of postoperative thromboembolism in Sweden. The de-
velopment of practice during five years.
Thromb. Haemostas., 53: 239-241.
- 53.- BERGQVIST, D. (1988)
Oral anticoagulants for prophylaxis against postoperative
thromboembolism.
Acta Chir. Scand, suppl. 543: 43-47.
- 54.- BERGQVIST, D.; EFSING, H.; HALLBÖÖK, T. y HENDLUNG, T. (1979)
Thromboembolism after elective and postraumatic hip surgery.
A controlled prophylactic trial with dextran and low dose
heparin.
Acta Chir. Scand., 145: 213-218.
- 55.- BERGQVIST, D.; EFSING, H.; HALLBÖÖK, T. y LINDBLAD, B. (1980)
Prevention of postoperative thrombembolic complications.
A prospective comparison between dextran 70, dihydroergotamine
heparin and a sulfated polysaccharide.
Acta Chir. Scand., 146: 559-568.
- 56.- BERGQVIST, D. y HALLBÖÖK, T. (1978)
A comparison between subcutaneous low-dose sodium and calcium
heparin. Prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis and
side effects of treatment.
Acta Chir. Scand., 144: 339-342.

- 57.- BERGQVIST, D. y HALBÖÖK, T. (1980)
Prophylaxis of postoperative venous thrombosis in a controlled trial comparing dextran 70 and low-dose heparin. A study with the 125I-fibrinogen test.
World J. Surg., 4: 239-244.
- 58.- BERGQVIST, D.; JENDTEG, S.; LINDGREN, B.; MATZSCH, Th. y PERSSON, U. (1988)
The economics of general thromboembolic prophylaxis.
World J. Surg., 12: 349-353.
- 59.- BERGQVIST, D. y LINDBLAD, B. (1984)
The thrombo prophylactic effect of graded elastic compression stockings in combination with dextran 70.
Arch. Surg., 119: 1329-1331.
- 60.- BERGQVIST, D.; LINDBLAD, B.; LJUNGSTRÖM, K.; PERSSON, N. y HALBÖÖK, T. (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.
- 61.- BERGQVIST, D.; LJUNGNER, H. y NILSSON, M. (1982)
Venous emptying from the calf.
Acta Chir. Scand., 148: 669-673.
- 62.- BERGQVIST, D.; MATZUCH, T.; BURMARK, U.; FRISSELL, J.; GUILMAND, O.; HALBÖÖK, T.; HORN, A.; LINDHAGEN, A.; LJUNGNER, H.; LJUNGSTRÖM, K.; ONARHEIM, H.; RISBERG, B.; TORNGREN, S. y ÖRTENWALL, P. (1988)
Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis.
Br. J. Surg., 75: 888-891.
- 63.- 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.
- 64.- BERNARD, J.; LEVY, J. y VARET, B. (1981)
Hémostase, coagulation et fibrynolise: physiologie et exploration.
En: Bernard, J. (ed.)
Hématologie, Paris, Masson, pp: 291-306.
- 65.- BERNSTEIN, E.F. (1978)
Progress in the diagnosis and treatment of pulmonary thromboembolism. Introduction.
World J. Surg., 2: 1-2.

- 66.- BETTMANN, M.A. (1987)
Contrast phlebography.
En: Hirsh, J. (ed.)
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods;
Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.: 20-32.
- 67.- BETTMANN, M.A. (1987)
Pulmonary angiography.
En: Hirsh, J. (ed.)
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods;
Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.: 150-160.
- 68.- BICK, R.L. (1982)
Clinical relevance of antithrombin III.
Semin. Thromb. Haemost., 8: 276-287.
- 69.- BIGSS, R. (1975)
Trombosis
En: **Coagulación sanguínea, hemostasis y trombosis;** Barcelona,
Jims, pp.: 419-433.
- 70.- BILANCINI, S. y LUCCHI, M. (1988)
Prevención de las recidivas de las trombosis venosas profundas
de los miembros inferiores con heparina cálcica a dosis lenta-
mente decrecientes.
Angiología, 40: 125-128.
- 71.- BLAIR, S.; MENASHI, S.; SAMSON, D. y GREENHALEH, R. (1986)
Can the hypercoagulability of surgery be measured?
Br. J. Surg., 73: pág. 500.
- 72.- BLAISDELL, F.W. (1979)
The limited utility of fibrinogen ¹²⁵I leg scanning.
Arch. Intern. Med., 139: 143-146.
- 73.- BLANCHEMAISON, P.; GRITON, P.; CLOAREC, M. (1987)
Les ulcères hypercoagulables. A propos d'un cas récent.
Phlebologie, 40: 949-954.
- 74.- BLOOM, W. y BREWER, S. (1968)
The independent yet synergistic effects of heparin and dextran.
Acta Chir. Scand., 387 (suppl.): 53-57.
- 75.- BONNAR, J. (1975)
Thromboembolism in obstetric and gynecological patients.
En: Nicolaidis, A.N. (ed.)
**Thromboembolism: aetiology, advances in prevention and
treatment;** Lancaster, M.T.P., pp.: 311-340.
- 76.- BONNAR, J. (1978)
Hemostatic function and coagulopathy during pregnancy.
Obstet. Gynecol. Annu., 7: 195-217.

- 77.- BONNAR, J.; DENSON, K. y BIGGS, R. (1972)
Subcutaneous heparin and prevention of thrombosis.
Lancet, 2: 539-540.
- 78.- BONEU, A.; BUGAT, R.; BACHAUD, M. y BONEU, B. (1987)
Le phénomène de résistance relative à l'héparine.
Presse Med., 16: 1457-1460.
- 79.- BONTEMPO, F.A. (1987)
Monitoring of coagulation during liver transplantation -How
much is enough?
Mayo Clin. Proc., 62: 848-849.
- 80.- BOROW, M. y GOLDSON, H. (1981)
Postoperative venous thrombosis. Evaluation of five methods of
treatment.
Am. J. Surg., 141: 245-251.
- 81.- BÖTTIGER, L.; BOMAN, G.; EKLUND, G. y WESTERHOLM, B. (1980)
Oral contraceptives and thromboembolic disease: effect of low-
ring oestrogen content.
Lancet, 1: 1097-1108.
- 82.- BRATT, G.; TÖRNEBOHM, E.; GRANQVIST, S.; ABERG, W. y
LOCKNERM D. (1985)
A comparison between low molecular weight heparin (Kabi 2165)
and standard heparin in the intravenous treatment of deep
venous thrombosis.
Thromb. Haemostas., 54: 813-817.
- 83.- BRATT, G.; TÖRNEBOHM, E.; LOCKNER, D. y BERGSTRÖM, K. (1985)
A human pharmacological study comparing conventional heparin
and a low molecular weight heparin fragment.
Thromb. Haemostas., 53: 208-211.
- 84.- BREDDIN, K.; HAERING, R. y KOPPENHAGEN, K. (1983)
Praevention postoperativer thrombotischer komplikationen mit
heparin und dihydroergotamin. Eine randomisierte, kontrollier-
te doppelblindstudie.
Dtsch. Med. Wochenschr., 108: 98-102.
- 85.- BRENNEMAN, J.C. (1965)
Postoperative thromboembolism disease. Computer analysis
leading to statistical prediction.
J.A.M.A., 193: 106-110.
- 86.- BRITTON, B.; FINCH, D.; GILL, G.; KETTLEWELL, M. y MORRIS, P.
(1977)
Low-dose heparin.
Lancet, 1: pag. 604.

- 87.- 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: 203-214.
- 88.- BROOKS, D.E. (1988)
Mechanism of red cell aggregation.
En: Platt, D. (ed.)
Blood cells rheology and aging; Berlin, Springer Verlag, pp.: 158-162.
- 89.- BROWSE, N.L. (1972)
Prevention of venous thromboembolism.
N. Engl. J. Med., 287: 145-146.
- 90.- BROWSE, N.L. (1977)
Prevención de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar por métodos farmacológicos.
Triángulo, 16: 29-33.
- 91.- BROWSE, N.L. (1978)
The prevention of venous thromboembolism by mechanical methods.
En: Bergan, J.J. y Yao, J.S.T. (eds.)
Venous problems; Chicago, Year book medical publishers, pp.: 563-569.
- 92.- BROWSE, N.L. (1988)
Prevention of postoperative deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., 75: 835-836.
- 93.- BROWSE, N.L. y CLEMENSON, G. (1974)
Sequelae of an 125 I-fibrinogen detected thrombus.
Br. Med. J., 2: 468-470.
- 94.- BROWSE, N.L. y HALL, J.H. (1969)
Effect of dipyridamole in the incidence of clinically detectable deep vein thrombosis.
Lancet, 2: 718-720.
- 95.- BROZOVIC, M. (1977)
Physiological mechanisms in coagulation and fibrinolysis.
Br. Med. Bull., 33: 231-238.
- 96.- BROZOVIC, M.; STIRLING, Y. y ABBOSH, J. (1975)
Plasma heparin levels after low dose subcutaneous heparin in patients undergoing hip replacement.
Br. J. Haematol., 31: 461-466.
- 97.- BROZOVIC, M.; STIRLING, Y.; KLENERMAN, L. y LOWE, L. (1974)
Subcutaneous heparin and postoperative thromboembolism (letter)
Lancet, 2: 99-100.

- 98.- BULL, B.S. (1975)
Heparin therapy during extracorporeal circulation.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **69**: 685-689.
- 99.- BURKITT, D.P. (1972)
Varicose veins, deep vein thrombosis and hemorrhoids. Epidemiology and suggested aetiology.
Br. Med. J., **2**: 556-561.
- 100.- BUTLER, M.J. (1975)
Coagulation and fibrinolytic responses during operative surgery
Br. J. Surg., **62**: 666-669.
- 101.- BUTLER, M.J. (1978)
Thrombelastography during and after elective abdominal surgery.
Thromb. Haemostas., **39**: 488-495.
- 102.- BYARS, E.; HOPKINS, G. y TARNAY, T. (1977)
Effectiveness of elastic stocking decompression.
Arch. Surg., **112**: 335-339.
- 103.- BYNUM, L.; CROTTY, C. y WILSON, J. (1979)
Diagnostic value of tests of fibrin metabolism in patients predisposed to pulmonary embolism.
Arch. Inter. Med., **139**: 283-285.
- 104.- CABRERA, R. y MARIN, G. (1984)
Tromboembolismo pulmonar. Estado actual.
Rev. Clin. Esp., **172**: 303-308.
- 105.- CADE, J.; WOOD, M.; MAGNANI, H. y WESTAKLE, G. (1987)
Early clinical experience of a new heparinoid, ORG 10172, in prevention of deep venous thrombosis.
Thromb. Res., **45**: 497-503.
- 106.- CAEN, J.P. (1988)
A randomized double-blind study between a low molecular weight heparin Kabi 2165 and standard heparin in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery.
Thromb. Haemostas., **59**: 216-220.
- 107.- CAEN, J.; LARRIEU, M. y SAMAMA, M. (1977)
La coagulación.
En: *Hemostasia. Métodos de exploración y diagnóstico práctico*, Barcelona, Toray-Masson, pp: 101-119.
- 108.- CAIROLS, M. y CAPDEVILA, J. (1980)
Factores trombogénicos en el paciente postperado.
Acta Chir. Catal., **1**: 211-217.

- 109.- CAPELLATO, M.; LAZZARO, A.; MARAFIOTI, F., POLATO, G. y GIROLAMI, A. (1987)
A new family with congenital factor XIII deficiency showing a deficit of both subunit A and B. Type I factor XIII deficiency
Haematologica, 20: 179-187.
- 110.- CAPRINI, J.; KUDRNA, J. y MITCHELL, A. (1987)
Thrombosis prophylaxis in total hip arthroplasty patients using a combination of physical methods.
Thromb. Haemostas., 158: pág. 385.
- 111.- CAPRINI, J.; KWAAN, H.; ZUCKERMAN, L. y VERDUIN, R. (1974)
Thrombelastographic patterns of anocrod and thrombin fibrin formation and dissolution.
Thromb. Res., 4: 199-217.
- 112.- CAPRINI, J.; ZOELLNER, J. y WEISMAN, M. (1977)
Heparin therapy.
Cardiovasc. Nurs., 3: 13-17.
- 113.- CARLIN, G.; MODIG, J. y SALDEEN, T. (1979)
Effect of infusion of dextran 70 on fibrinolysis inhibition activity in human serum.
Acta Chir. Scand., 145: 129-133.
- 114.- CARLING, G. y SALDEEN, T. (1978)
Effect of dextran on fibrinolysis inhibition activity in serum.
Thromb. Res., 12: 1165-1175.
- 115.- CARRERAS, L.O. (1980)
Thrombosis and thrombocytopenia induced by heparin.
Scand. J. Haematol., 25 (suppl.): 64-80.
- 116.- CARTER, A.; EBAN, R. y PERRETT, R. (1971)
Prevention of postoperative deep venous thrombosis and pulmonary embolism.
Br. Med. J., 1: 312-314.
- 117.- CASTILLO, R. y ORDINAS, A. (1988)
Trombosis e hipercoagulabilidad. *Terapéutica antitrombótica*.
En: Sans-Sabrafén, J. (ed.)
Hematología clínica; Barcelona, Doyma, pp.: 633-647.
- 118.- CELLA, G.; LANE, D.; MCGREGOR, I. y KAKKAR, V. (1979)
Absorption of different salts of heparin following subcutaneous injection.
Thromb. Haemostas., 42: pág. 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.- CHAIMOFF, C.; SHAHARABANI, E. y CRETER, D. (1985)
Hemostatic changes after saline infusion.
Isr. J. Med. Sci., 21: 653-655.
- 121.- CHANARIN, I.; BROZOVIC, M.; TIDMARSH, E. y WATERS, D. (1980)
Haemostasis.
En: *Blood and its diseases*; New York, Churchill Livingstone,
pp.: 49-64.
- 122.- CHARNLEY, J. (1972)
Prophylaxis of postoperative thromboembolism.
Lancet, 1: 134-135.
- 123.- CHAYEN, D.; BLAIR, S.; MCCOLLUM, C. y GREENHALLG, R. (1987)
Prediction of postoperative DVT by saline dilution.
Thromb. Haemostas., 258 pág. 384.
- 124.- CHUNG, F.; DAVID, T. y WATT, J. (1981)
Excessive requirement for heparin during cardiac surgery.
Can. Anaesth. Soc., 28: 280-282.
- 125.- CIPOLLE, R.; SIFERT, R.; NEILAN, B.; ZASKE, D. y HAUS, E (1981)
Heparin kinetics: variables related to disposition and dosage.
Cli. Pharmacol. Ther., 29: 387-393.
- 126.- CISCAR, F. y FARRERAS, P. (1972)
Técnicas de estudio de la coagulación sanguínea.
En: *Diagnóstico hematológico*; Barcelona, Salvat, pp.: 1719-1771
- 127.- CISCAR, F. y FARRERAS, P. (1972)
Enfermedades hemorragiparas.
En: *Diagnóstico hematológico*; Barcelona, Salvat, pp.: 1777-1856
- 128.- CLAGETT, G. y REISCH, J. (1988)
Prevention of venous thromboembolism in general surgical
patients. Results of meta-analysis.
Ann. Surg., 208: 227-240.
- 129.- CLAGETT, G. Y SALZMAN, E. (1975)
Prevention of venous thrombosis.
Prog. Cardiovasc. Dis., 17: 345-366.
- 130.- CLARKE-PEARSON, D.; DELONG, E.; SYNARI, J.; COLEMAN, R. y
y CREASMAN, W. (1987)
Variables associated with postoperative deep venous thrombosis:
a prospective study of 411 gynecology patients and creation of
a prognostic model.
Obstet. Gynecol., 69: 146-150.
- 131.- CLAYTON, J.; ANDERSON, J. y McNICOL, G. (1976)
Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis.
Br. Med. J., 2: 910-912.

- 132.- CLAYTON, J.; ANDERSON, J. y McNICOL, G. (1978)
Effect of cigarette smoking on subsequent postoperative thromboembolic disease in gynaecological patients.
Br. Med. J., 2: pág. 402.
- 133.- CLOYD, G.; D'AMBRA, M. y AKINS, C. (1987)
Diminished anticoagulant response to heparin in patients undergoing coronary artery bypass grafting.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 94: 535-538.
- 134.- COE, N.; COLLINS, R. y KLEIN, L. (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.
- 135.- COLDITZ, G.; TUDEN, R. y OSTER, G. (1986)
Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomized clinical trials.
Lancet, 1: 143-146.
- 136.- COLLINS, R.; AHR, D.; RICH, N. y ANDERSEN, C. (1976)
Detection and management of hypercoagulability.
Am. J. Surg., 132: 767-770.
- 137.- COLLINS, R.; HEYMANN, R. y ZAJTCHUK, R. (1975)
Hypercoagulability in patients with peripheral vascular disease
Am. J. Surg., 130: 2-6.
- 138.- COMEROTA, A.; CRANLEY, J.; COOK, S. y SIPPLE, P. (1982)
Phleborheography.
Surgery, 91: 573-581.
- 139.- COMEROTA, A.; STEWART, G. y WHITE, J. (1985)
Combined dihydroergotamine and heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis: proposed mechanism of action.
Am. J. Surg., 8: 39-44.
- 140.- COMEROTA, A.; WHITE, J. y KATZ, M. (1985)
Diagnostic methods for deep vein thrombosis: venous Doppler examination, phleborheography, iodine-125 fibrinogen uptake and phlebography.
Am. J. Surg., 8: 14-24.
- 141.- COMP, P. y ESMON, C.T. (1984)
Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S.
N. Engl. J. Med., 311: 1525-1528.

- 142.- COMP, P.; JACOCKS, R.; TAYLOR, F.; KOPTA, J.; GEYER, J.;
KURKJIAN, H.; STEVES, C. y WALTERS, M. (1979)
The dilute whole blood clot lysis assay: a screening method for
identifying postoperative patients with a high incidence of
deep venous thrombosis.
J. Lab. Clin. Med., 93: 120-127.
- 143.- CONSENSUS CONFERENCE (1986)
Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism.
J.A.M.A., 256: 744-749.
- 144.- CONTI, S. y DASCHBACH, M. (1982)
Venous thromboembolism prophylaxis. A survey of its use in the
United States.
Arch. Surg., 117: 1036-1040.
- 145.- COOKE, E.; BOWCOCK, S.; PILCHER, M.; IBBOTSON, R.; GORDON, Y.;
SOLA, C.; CHARD, I y AINSWORTH, M. (1975)
Serum fibrin (ogen) degradation products in diagnosis of deep
vein thrombosis and pulmonary embolism after hip surgery.
Lancet, 2: 51-54.
- 146.- COOKE, E.; DAWSON, M.; IBBOTSON, R.; PATH, M.; BOWCOCK, S.;
AINSWORTH, M. y PILCHER, M. (1977)
Failure of orally administered hydroxychloroquine sulphate to
prevent venous thromboembolism following elective hip
operations.
J. Bone Joint Surg., 59: 496-500.
- 147.- COOKE, E.; LLOYD, M.; BOWCOCK, S. y PILCHER, M. (1976)
Monitoring during low-dose heparin prophylaxis (letter).
N. Engl. J. Med., 294: 1066-1067.
- 148.- COOKE, E. y PILCHER, M. (1974)
Deep vein thrombosis: preclinical diagnosis by thermography.
Br. J. Surg., 61: 971-978.
- 149.- COON, W. (1977)
The spectrum of pulmonary embolism.
Arch. Surg., 111: 398-403.
- 150.- COON, W. y WILLIS, P. (1959)
Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: prediction,
prevention and treatment.
Am. J. Cardiol., 4: 611-618.
- 151.- COPPOLA, L.; GIUNTA, R.; SPIEZIA, R.; NAPPO, V.; SCOGNAMIGLIO,
C. y TIRELLI, A. (1985)
Accentuata ed irregolare deflessione postmassimale nei traccia-
ti tromboelastografici: incidenza in varie patologie.
Boll. Soc. It. Biol. Sper., 61: 263-270.

- 152.- COUNCIL ON THROMBOSIS; AMERICAN HEART ASSOCIATION (1977)
Prevention of venous thromboembolism in surgical patients by
low-dose heparin.
Circulation, 55: 423-426.
- 153.- CRANDON, A.; PEEL, K.; ANDERSON, J.; THOMPSON, V. y McNICOL, G.
(1980)
Prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis: selective
use of low-dose heparin in high-risk patients.
Br. Med. J., 2: 345-347.
- 154.- CRANDON, A.; PEEL, K.; ANDERSON, J.; THOMPSON, V. y McNICOL, G.
(1980)
Postoperative deep vein thrombosis: identifying high risk
patients.
Br. Med. J., 281: 343-344.
- 155.- CRONBERG, S.; ROBERSTON, B.; NILSSON, I. y WILEHN, J. (1966)
Suppressive effect of dextran on platelet adhesiveness.
Thromb. Diath. Haemorrh., 16: 384-394.
- 156.- CUNNINGHAM, M.; DE TORRENTE, A. y EKOE, J. (1984)
Vascular spasm and gangrene during heparin-dihydroergotamine
prophylaxis.
Br. J. Surg., 71: 829-831.
- 157.- DAVIES, J. y McNICOL, G. (1978)
Blood coagulation in pathological thrombus formation and detec-
tion in blood of a thrombotic tendency.
Br. Med. Bull., 34: 113-121.
- 158.- DAVIES, J.; QUINCE, M. y LAURENSEN, V. (1980)
Deep vein thrombosis and anaesthetic technique in emergency hip
surgery.
Br. Med. J., 281: 1528-1529.
- 159.- DAVIS, L. y SHERRY, S. (1975)
Monitoring during low-dose heparin prophylaxis.
N. Engl. J. Med., 293: pág. 776.
- 160.- DAVIS, R.; THEOLOGIDES, A. y KENNEDY, B. (1969)
Comparative studies of blood coagulation and platelet aggre-
gation in patients with cancer and nonmalignant diseases.
Ann. Intern. Med., 71: 67-80.
- 161.- DAWSON, A.; BENNETT, B.; JONES, P. y MUNRO, A. (1981)
Thrombotic risks of staging laparotomy with splenectomy in
Hodkin's disease.
Br. J. Surg., 68: 842-845.
- 162.- DE GAETANO, G. (1984)
Plaquetas, trombosis y aterosclerosis; Barcelona, Masson,
132 págs.

- 163.- DE GAETANO, G.; BOTTECCHIA, D. y VERMYLEN, J. (1973)
Effect of platelets on clot structuration. A thrombelastographic study.
Thromb. Res., 3: 425-435.
- 164.- DE GAETANO, G. y VERMYLEN, J. (1972)
Effect of heparin on platelets (letter).
Lancet, 2: 376-377.
- 165.- DE GAETANO, G. Y VERMYLEN, J. (1973)
Effect of aspirin on the thrombelastogram of human blood.
Thromb. Diath. Haemorrh., 30: 494-498.
- 166.- DE NICOLA, P. (1956)
La formazione del coagulo e le sue alterazioni sulla base di nuovi dati sperimentali e clinici.
Haematologica, 41: 1169-1207.
- 167.- DE NICOLA, P. (1957)
Thromboelastography; Springfield Illinois, Charles C. Thomas publisher, 110 págs.
- 168.- DE NICOLA, P.; ALTIERI, S. y MAZZETTI, G. (1956)
Studio trombelastografico ed emocoagulativo di alcuni eparinoidi sintetici.
Haematologica, 41: 149-183.
- 169.- DE NICOLA, P. y CASSALE, G. (1988)
Hemostasis, microcirculation and thrombophilia in the aged.
En: Platt, D. (ed.)
Blood cells rheology and aging; Berlin, Springer Verlag, pp.: 177-193.
- 170.- DE NICOLA, P. y MAZZETTI, G. (1954)
Valore clinico della trombelastografia.
Haematologica, 38: 1531-1534.
- 171.- DE NICOLA, P. y MAZZETTI, G. (1955)
Evaluation of thrombelastography.
Am. J. Clin. Pathol., 25: 447-452.
- 172.- DE NICOLA, P. y MAZZETTI, G. (1955)
Rilievi trombelastografici sulla terapia trasfusionale in sindromi emofiliche da deficit di AHG, PTC e PTa.
Haematologica, 39: 361-386.
- 173.- DE TAKATS, G. (1943)
Heparin tolerance. A test of the clotting mechanism.
Surg. Gynecol. Obstet., 77: 31-39.
- 174.- DE TAKATS, G. (1950)
Anticoagulant therapy in surgery.
J.A.M.A., 142: 527-533.

- 175.- DE TAKATS, G. (1951)
Sensitized clotting time.
J.A.M.A., 146: 1370-1372.
- 176.- DE TAKATS, G. (1971)
Heparin tolerance revisited.
Surgery, 70: 318-322.
- 177.- DE TAKATS, G. (1976)
Heparin. The need for a flexible protocol.
Am. J. Surg., 132: 1-3.
- 178.- DE TAKATS, G. y MARSCHALL, M. (1952)
The response of the clotting equilibrium to postoperative stress.
Surgery, 31: 13-27.
- 179.- DE TAKATS, G. y VAINIANATHAN, T. (1970)
Bodily defenses against thrombosis.
Am. J. Surg., 120: 73-76.
- 180.- DEAN, R. (1978)
Isotope venography.
En: Bergan, J. y Yao, J. (eds.)
Venous problems; Chicago, Year book medical publisher,
pp.: 227-237.
- 181.- DEJARDIN, L. y MASCART, P. (1950)
étude du test de résistance a l'heparine chez les opérés.
J. Inter. Chir., 10: 384-398.
- 182.- DENSON, K. y BONNAR, J. (1973)
The measurement of heparin. A method based on the potentiation on antifactor Xa.
Thromb. Diath. Haemorrh., 30: 471-479.
- 183.- DEUTSCH, E. (1955)
Veränderungen und wechsel der gerinnungswerte bei auftreten einer thrombotischen erkrankung.
En: Koller, T. y Merz, W. (eds.)
Thrombosis and embolism, I International conference, Basel, Benno Schwabe & Co., pp: 433-440.
- 184.- DEYKIN, D. (1978)
Indications and techniques for the use of heparin in the treatment of thromboembolism.
World J. Surg., 2: 39-42.
- 185.- DIETERLE, V.; FAIGLE, J.; MONTIGEL, C.; SULC, M. y THEOBALD, W. (1977)
Biotransformation and pharmacokinetics of acenocoumarol (Sintrom) in man.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 11: 367-375.

- 186.- DISERIO, F. y SASAHARA, A. (1985)
United States trial of dihydroergotamine and heparin prophylaxis of deep vein thrombosis.
Am. J. Surg., 150: 25-32.
- 187.- DODD, H. y COCKETT, F. (1976)
The pathology and surgery of the veins of the lower limb; Edinburgh, Churchill Livingstone, 323 págs.
- 188.- DURAFFOURD, P. (1981)
Les conditions de la fiabilité et les avantages du thrombelastogramme.
Coeur, 12: 447-455.
- 189.- EDITORIAL (1985)
Dihydroergotamina mesilato.
Drugs of today, 21: 350-353.
- 190.- EIKA, C.; GODAL, H. y KIERULF, P. (1972)
Detection of small amounts of heparin by the thrombin clotting-time (letter).
Lancet, 2: pág. 376.
- 191.- EISENBERG, J.; CLARKE, J. y SUSSMAN, S. (1982)
Prothrombin and partial thromboplastin times as preoperative screening tests.
Arch. Surg., 117: 48-51.
- 192.- ELIOT, R.; VON KAULLA, K. y BLOUNT, S. (1961)
Thrombelastographic studies with a twenty four hour schedule for subcutaneous heparin. A comparison of its efficiency with prothrombin-depressing agents.
Circulation, 24: 1206-1214.
- 193.- EMERSON, P. y MARKS, P. (1977)
Preventing thromboembolism after myocardial infarction: effect of low-dose heparin or smoking.
Br. Med. J., 1: 18-20.
- 194.- ENCUESTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR (1988)
Resultados de la encuesta: opinión del médico sobre la patología venosa de los miembros inferiores.
Angiología, 40: 75-83.
- 195.- ERIKSSON, B.; ZACHRISSON, B.; TEGER-N., A. y RISBERG, B. (1988)
Thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin in total hip replacement.
Br. J. Surg., 75: 1053-1057.

- 196.- ESQUIVEL, C.; BERGQVIST, D.; BJÖRCK, C.; NILSSON, B. y BERGENTZ, S. (1982)
Effect of volumen expanders on the lysability of ex vivo thrombi in the rabbit.
Acta Chir. Scand., 148: 359-364.
- 197.- EUROPEAN FRAXIPARIN STUDY GROUP (1988)
Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery.
Br. J. Surg., 75: 1058-1063.
- 198.- FABRIS, C.; CASARI, M.; CANTARINI, G.; RECCHIA, V. y MANFERRARI, M. (1976)
La tolleranza all'eparina in rapporta all'eta ed alla presenza di amiloidosi.
Arch. Sci. Med., 133: 387-398.
- 199.- FANO, R. y GONZALEZ, H. (1983)
Valor de la tromboelastografía en la detección de la hipercoagulabilidad postoperatoria.
Barcelona Quirúrgica, 26: 288-294.
- 200.- FERNANDEZ, F.; N'GUYEN, P.; VAN, J.; OFOSU, F.; HIRSH, J. y BUCHANAN, M. (1986)
Hemorrhagic doses of heparin and other glycosaminoglycans induce a platelet effect.
Thromb. Res., 43: 491-495.
- 201.- FERRER, F.; AUGEREAU, B.; ANGEBAULT, M. y VERGOZ, D. (1984)
Problemes cliniques poses par la consommation de l'antithrombine III par l'heparine.
Phlebologie, 37: 77-81.
- 202.- FIEDEL, B. y KU, C. (1986)
Further studies on the modulation of blood coagulation by human serum amyloid P component and its acute phase homologue C-reactive protein.
Thromb. Haemostas., 55: 406-409.
- 203.- FIELD, E.; NICOLAIDES, A.; KAKKAR, V. y CRELLIN, R. (1972)
Deep vein thrombos. in patients with fractures of the femoral neck.
Br. J. Surg., 59: 377-382.
- 204.- FISER, S.; READ, R.; WRIGHT, F. y VECCHIO, T. (1983)
A randomized study of beef lung and pork mucosal heparin in cardiac surgery.
Ann. Thorac. Surg., 35: 615-620.
- 205.- FLANC, C.; KAKKAR, V. y CLARKE, M. (1968)
The detection of venous thrombosis of the legs using 125-I-labelled fibrinogen.
Br. J. Surg., 55: 742-747.

- 206.- FLANC, C.; KAKKAR, V. y CLARKE, M. (1969)
Postoperative deep vein thrombosis. Effect of intensive prophylaxis.
Lancet, 1: 477-478.
- 207.- FORBES, C. y LOWE, G. (1987)
Clinical diagnosis.
En: Hirsh, J. (ed.)
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods;
Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.: 9-19.
- 208.- FORSTER, F.J. (1980)
Heparin insensitivity after prolonged total parenteral nutrition. Probable acquired deficiency of antithrombin III.
J.A.M.A., 244: pág. 271.
- 209.- FREDIN, H.; NILSSON, B.; ROSBERG, B. y TENGBORN, L. (1983)
Pre- and postoperative levels of antithrombin III with special reference to thromboembolism after total hip replacement.
Thromb. Haemostas., 49: 158-161.
- 210.- FREDIN, H.; ROSBERG, B.; ARBORELIUS, M. y NYLANDER, G. (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.
- 211.- 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 management, Lancaster, MTP, pp: 233-242.
- 212.- GALLUS, A.; HIRSH, J. y GENT, M. (1973)
Relevance of preoperative and postoperative blood test to postoperative leg-vein thrombosis.
Lancet, 2: 805-809.
- 213.- GALLUS, A.; HIRSH, J.; O'BRIEN, S.; McBRIDE, J.; TUTTLE, R. y GENT, M. (1976)
Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin.
J.A.M.A., 235: 1980-1982.
- 214.- GALLUS, A.; HIRSH, J.; TUTTLE, R.; TREBILCOCK, R.; O'BRIEN, S.; CARROLL, J.; MINDEN, J. y HUDECHKI, S. (1973)
Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis.
N. Engl. J. Med., 288: 545-551.
- 215.- GARCIA, V.V. (1986)
Detección biológica de los estados de hipercoagulabilidad.
Curso educacional de hematología: 71-75.

- 216.- GARCIA FRADE, L.; TORRADO, M.; LCREN, M. y NAVARRO, J. (1989)
Agentes trombolíticos: efectividad en relación con el tiempo de
evolución y dosis.
Rev. Clin. Esp., 184: 75-79.
- 217.- GARCIA-MONTEAVARO, M.; RODRIGUEZ, M.; DIEZ, M. y NAVARRO, A.
(1986)
Thromboelastographic assays of the clotting process in situa-
tions of obesity and caloric restriction.
Rev. Esp. de Fisiología, 42: 57-62.
- 218.- GATTELL ARTIGAS, J.; LASAORA, M.; MORENO, A.; SORIANO, E.;
GARCIA, J.; MENSA, J.; MIRO, M. y SEGURA, F. (1980)
Estudio retrospectivo de 100 casos de tromboembolismo pulmonar.
Rev. Clin. Esp., 158: 259-262.
- 219.- GATTERER, R. (1986)
Ergotism as complication of thromboembolic prophylaxis with
heparin and dihydroergotamine.
Lancet, 2: 638-639.
- 220.- GENTON, E. (1974)
Guidelines for heparin therapy.
Ann. Intern. Med., 80: 77-81.
- 221.- GIMBRONE, M.A. (1986)
Vascular endothelium: nature's blood container.
En: *Vascular endothelium in hemostasis and thrombosis*; Edin-
burgh, Churchill Livingstone, pp.: 1-13.
- 222.- GJÖRES, J.E. (1956)
The incidence of venous thrombosis and its sequelae in certain
districts of Sweden.
Acta Chir. Scand., 206 (suppl.): 1-88.
- 223.- GLAZIER, R.L. (1978)
Invited commentary.
World J. Surg., 2: 42-43.
- 224.- GONZALEZ-BARON, M.; FERNANDEZ, M^a; FERNANDEZ, J.; ORDONEZ, A. y
GIRON, C. (1989)
Hemostasia y cáncer.
Rev. Clin. Esp., 184: 84-87.
- 225.- GOODALL, R. y GREENFIELD, L. (1980)
Clinical correlations in the diagnosis of pulmonary embolism.
Ann. Surg., 191: 219-223.
- 226.- GOODNIGHT, S.H. Jr. (1974)
Bleeding and intravascular clotting in malignancy: a review.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 230: 271-288.

- 227.- GORDON-SMITH, I.; HICKMAN, J. y LE QUESNE, L. (1974)
Postoperative fibrinolytic activity and deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., 61: 213-218.
- 228.- GORDON-SMITH, I.; LE QUESNE, L.; GRUNDY, D.; NEWCOMBE, J. y
BRAMBLE, F. (1972)
Controlled trial of two regimens of subcutaneous heparin in
prevention of postoperative deep-vein thrombosis.
Lancet, 1: 1133-1135.
- 229.- GORMSEN, J. (1961)
Thrombelastographic findings in surgery
Acta Chir. Scand., 122: 466-470.
- 230.- GORMSEN, J. y HAXHOLDT, B. (1961)
Heparin resistance determined by the heparin tolerance test in
patients treated with phenylindanedione before, during, and
after operation.
Acta Chir. Scand., 121: 367-376.
- 231.- GORMSEN, J. y HAXHOLDT, B. (1961)
Operative and postoperative changes in blood coagulation.
Acta Chir. Scand., 121: 373-383.
- 232.- GREENFIELD, L.J. (1976)
Pulmonary embolism: diagnosis and treatment.
Curr. Probl. Surg., 13: 1-52.
- 233.- GRIFFITH, J. y BOGGS, R. (1964)
Long term heparin therapy.
Am. J. Cardiol., 39: 14-26.
- 234.- GROLLMAN, J.; GYEPES, M. y HELMER, E. (1970)
Transfemoral selective bilateral pulmonary arteriography with a
pulmonary-artery-seeking catheter.
Radiology, 134: 195-198.
- 235.- GROOTE SCHUUR HOSPITAL THROMBOEMBOLUS STUDY GROUP (1979)
Failure of low-dose heparin to prevent significant thromboembo-
lic complications in high-risk surgical patients: interim re-
port of prospective trial.
Br. Med. J., 1: 1447-1450.
- 236.- GRUBER, U.F. (1982)
Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by heparin
dihydroergotamine or dextran 70.
Br. J. Surg., 69: 54-58.
- 237.- GRUBER, U.; FRIDRICH, R. y DUCKERT, F. (1977)
Prevention of postoperative thromboembolism by dextran 40, low
dose of heparin or xantinol nicotinate.
Lancet, 1: 207-210.

- 238.- GRUBER, U.; SALDEEN, T.; BROKOP, T.; EKLOF, B.; ERIKSSON, I.; GOLDIE, I.; GRAN, L.; HOHL, M.; JONSSON, T.; KRISTERSSON, S.; LJUNGSTRÖM, K.; LUND, T.; MAARTMAN, H.; SVENSJÖ, E.; THOMSON, D.; TOPHORST, J.; TRIPPESTAD, A. y ULSTEIN, M. (1980)
Incidences of fatal postoperative pulmonary embolism after prophylaxis with dextran 70 and low-dose heparin: an international multicentre study.
Br. Med. J., 280: 69-72.
- 239.- GUREWICH, V. y HUTCHINSON, E. (1971)
Detection of intravascular coagulation by serial-dilution protamine sulfate test.
Ann. Inter. Med., 75: 895-902.
- 240.- GUREWICH, V.; NUNN, T.; THAZHATHEKUDJPIL, T.; KURIAKOSE, Y. y HUME, M. (1978)
Hemostatic effects of uniform low-dose subcutaneous heparin in surgical patients.
Arch. Int. Med., 108: 41-44.
- 241.- GUSTAFSSON, L.; APPELGREN, L. y MYRVOLD, H. (1977)
Flow improvement after defibrinogenation.
J. Surg. Res., 22: 113-117.
- 242.- HABBAB, M. y HAFT, J. (1986)
Intravenous nitroglycerin and heparin resistance (letter).
Ann. Inter. Med., 105: pág. 305.
- 243.- HAGEDORN, A. y BARKER, N. (1948)
Response of persons with and without intravascular thrombosis to a heparin tolerance test.
Ar Heart. J., 25: 603-610.
- 244.- HAIMOVICI, H. (1976)
Management of ischemic venous thrombosis.
En: *Vascular surgery. Principles and techniques*; New York, McGraw-Hill, pp.: 836-844.
- 245.- HALLET, J.; BREWSTER, D. y DARLING, R. (1985)
Tromboembolismo venoso.
En: *Manual de cuidados del paciente en cirugía vascular*; Barcelona, Salvat, pp.: 247-258.
- 246.- HAMER, J.; MALONE, P. y SILVER, I. (1981)
The PO₂ in venous valve pockets; its possible bearing on thrombogenesis.
Br. J. Surg., 68: 166-170.
- 247.- HANDLEY, A.J. (1972)
Low-dose heparin after myocardial infarction.
Lancet, 2: 623-624.

- 248.- HARKER, L. y SLICHTER, S. (1972)
Platelet and fibrinogen consumption in man.
N. Engl. J. Med., 287: 299-1003.
- 249.- HARRIS, W.; ATHANASOULIS, C. y WALTMAN, E. (1985)
Prophylaxis of deep vein thrombosis after total hip replacement
J. Bone Joint Surg., 67: 56-62.
- 250.- HARRIS, W.; RAINES, J.; ATHANASOULIS, C.; WALTMAN, E. y
SALZMAN, E. (1976)
External pneumatic compression versus warfarin in reducing
thrombosis in high risk patients.
Ed.: Madden, J y Hume, M. (eds.)
Venous thromboembolism. Prevention and treatment; New York,
Appleton-Century-Crafts, pp.: 51-60.
- 251.- HARRIS, W.; SALZMAN, E. y ATHANASOULIS, C. (1974)
Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran, aspirin,
and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembo-
lism following total hip replacement.
J. Bone Joint Surg., 56: 1552-1556.
- 252.- HARRIS, W.; SALZMAN, E.; ATHANASOULIS, C.; WALTMAN, E. y
DeSANCTIS, R. (1977)
Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip
replacement.
N. Engl. J. Med., 297: 1246-1249.
- 253.- HASEGAWA, H. (1983)
Estimation of coagulation-fibrinolytic factors in DIC.
Bibl. Haematol., 49: 173-18v.
- 254.- HATHAWAY, W. y HAYS, T. (1975)
Hypercoagulability in childhood cancer.
J. Pediatric Surg., 10: 893-899.
- 255.- HAVIG, O. (1977)
Deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study
with multiple regression analysis of possible risk factors.
Acta Chir. Scand., suppl. 478: 4-23.
- 256.- HEATHER, B.; JENNINGS, S. y GREENHAL, G. (1980)
The saline dilution test - a preoperative predictor of DVT.
Br. J. Surg., 67: 63-65.
- 257.- HEATLEY, R.; HUGHES, L.; MORGAN, A. y OKWONGA, W. (1976)
Preoperative or postoperative deep-vein thrombosis?
Lancet, 1: 437-439.
- 258.- HEDLUND, P. y BLOMBACK, M. (1979)
The effect of prophylaxis with low dose heparin on blood coagu-
lation parameters. A double blind study in connection with
transvesical prostatectomy.
Thromb. Haemostas., 41: 337-345.

- 259.- HEDLUND, P. y BLOMBACK, M. (1981)
The effects of low dose heparin treatment in patients undergoing transvesical prostatectomy.
Urol. Res., 9: 147-151.
- 260.- HEDNER, U. (1988)
Introduction a thromboembolic.
Acta Chir. Scand., suppl. 543: 7-9.
- 261.- HENDERSON, S.; LUND, C. y CRESMAN, W. (1972)
Antepartum pulmonary embolism.
Am. J. Obstet. Gynecol., 112: 475-478.
- 262.- HENDOLIN, H.; MATTILA, M. y POKOLAINEN, E. (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.
- 263.- HENKIN, R. y QUINN, J. (1974)
Técnicas de medicina nuclear en el diagnóstico de la TVP.
Clin. Quir. Nort. Am., 54: 57-67.
- 264.- HILLS, N.; PFLUG, J. y JEYASINGH, K. (1972)
Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf.
Br. Med. J., 1: 131-135.
- 265.- HIRSH, J. (1977)
Hypercoagulability.
Seminars in hematology, 14: 409-425.
- 266.- HIRSH, J. (1981)
Prevention of deep venous thrombosis.
Br. J. Hosp. Med., 3: 143-146.
- 267.- HIRSH, J. (1984)
New approaches for deep vein thrombosis occurring after surgery.
J.A.M.A., 251: 2985-2986.
- 268.- HIRSH, J. y BRAIN, E. (1983)
Hemostasis and thrombosis; New York, Churchill Livingstone, 163 págs.
- 269.- HIRSH, J.; GALLUS, A. y CADE, J. (1974)
Diagnosis of thrombosis. Evaluation of ¹²⁵I-fibrinogen scanning and blood tests.
Thromb. Diath. Haemorrh., 32: 11-20.
- 270.- HIRSH, J.; GENTON, E. y HULL, R. (1981)
Risk factors in thrombosis.
En: *Venous thromboembolism*; New York, Grune-Straton, pp.: 19-41

- 271.- HIRSH, J. y HULL, R. (1978)
Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis.
World J. Surg., 2: 27-38.
- 272.- HOBBS, J. y DAVIES, J. (1960)
Detection of venous thrombosis with ¹³¹I-labelled fibrinogen in the rabbit.
Lancet, 2: 134-135.
- 273.- HOHL, M.; LÜSCHER, K.; TICHY, J.; STINER, M.; FRIDRICH, R.; GRUBER, U. y KASER, O. (1980)
Prevention of postoperative thromboembolism by dextran 70 or low-dose heparin.
Obstet. Gynecol., 55: 497-510.
- 274.- HÖLGER-MADSEN, T. y SCHIØLER, M. (1962)
Heparin resistance (measured by the heparin thrombin time) and plasma fibrinogen in various diseases.
Acta Haematol., 27: 294-305.
- 275.- HOLMER, E.; GÖDERSTRÖM, G. y ANDERSSON, L. (1980)
Properties of antithrombin III depleted plasma. Effect of heparin.
Throm. Res., 306: 189-194.
- 276.- HOLMER, E.; KURACHI, K. y SÖDERSTRÖM, G. (1981)
The molecular weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIa, factor XIIa and kallikrein by antithrombin.
Biochem. J., 193: 395-400.
- 277.- HOLMER, E.; LINDAHL, U.; BACKSTRÖM, G.; THUNBERG, L. y SANDBERG, H.; SÖDERSTRÖM, G. y ANDERSON, L. (1980)
Anticoagulant activities and effects of platelets of a heparin fragment with high affinity for antithrombin.
Thromb. Res., 18: 861-869.
- 278.- HOLLOWAY, D.; VAGHER, J.; CAPRINI, J.; SIMON, N. y MOCKROS., L. (1987)
Thrombelastography of blood from subjects with chronic renal failure.
Thromb. Res., 45: 817-825.
- 279.- HOLLOWAY, D.; ZUCKERMAN, L.; VAGHER, J. y MOCKROS, L. (1983)
The effects of prostacyclin on the coagulation of whole blood.
Thromb. Haemostas., 50: 671-675.
- 280.- HÖR, G.; BUTTERMANN, G.; THEISINGER, W. y WERNER, H. (1976)
Prevention of postoperative thromboembolism by various treatments.
Eurcp. J. Nucl. Med., 1: 197-203.

- 281.- HOWLAND, W.; CASTRO, B.; FORTNER, J. y GOULD, P. (1974)
Hypercoagulability. Thrombelastographic monitoring during extensive hepatic surgery.
Arch. Surg., 108: 605-608.
- 282.- HRUSHESKY, W. (1978)
Subcutaneous heparin-induced thrombocytopenia.
Arch. Intern. Med., 138: 1489-1491.
- 283.- HUANG, T.; WU, Y. y OUYANG, C. (1987)
Characterization of a potent platelet aggregation inhibitor from *Agkistrodon rhodostoma* snake venom.
Biochim. Biophys. Acta, 925: 248-257.
- 284.- HULL, R.; DELMORE, T.; CARTER, C.; HIRSH, J.; GENTON, E.; GENT, M.; TURPIE, G. y McLAUGHLIN, D. (1982)
Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis.
N. Engl. J. Med., 306: 189-194.
- 285.- HULL, R.; HIRSH, J. y CARTER, C. (1983)
Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan.
Ann. Intern. Med., 98: 891-899.
- 286.- HULL, R.; HIRSH, J. y CARTER, C. (1985)
Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism.
Chest, 88: 819-823.
- 287.- HULL, R.; HIRSH, J. y SACKETT, D. (1979)
The value of adding impedance plethysmography to ¹²⁵I-fibrinogen leg scanning for the detection of deep vein thrombosis in high risk surgical patients: a comparative study between patients undergoing general surgery and hip surgery.
Thromb. Res., 15: 227-234.
- 288.- HULL, R.; HIRSH, J. y SACKETT, D. (1981)
Replacement of venography in suspected venous thrombosis by impedance plethysmography and ¹²⁵I-fibrinogen leg scanning.
Ann. Intern. Med., 94: 12-15.
- 289.- HULL, R.; MURRAY, W.; BROWN, H.; WILLIAMS, B.; CHI, S. y KOCH, G. (1978)
Potential anticoagulant drug interactions in ambulatory patients.
Clin. Pharmacol. Ther., 24: 644-649.
- 290.- HULL, R. y RASKOB, G. (1987)
Treatment of deep venous thrombosis and economic aspects.
Thromb. Haemostas., 58: pág. 52.

- 291.- HULL, R.; RASKOB, G. y CARTER C. (1988)
Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain.
Arch. Intern. Med., 148: 838-844.
- 292.- HULL, R.; RASKOB, G. y HIRSH, J. (1987)
Practical approach to the diagnosis of pulmonary embolism.
En: Hirsh, J. (ed.)
Thrombosis and pulmonary embolism; Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.: 161-174.
- 293.- IMMELMAN, E.; JEFFREY, P. y BENATOR, S. (1979)
Failure of low-dose heparin to prevent significant thromboembolic complications in high risk surgical patients: interim report of prospective trial.
Br. Med. J., 1: 1447-1450.
- 294.- ISACSON, S. y NILSSON, I. (1972)
Coagulation and platelet adhesiveness in recurrent "idiopathic" venous thrombosis and thrombophlebitis.
Acta Chir. Scand., 138: 263-267.
- 295.- JANSSEN, H. (1972)
Postoperative thrombembolism and its prevention with 500 ml de .an given during operation.
Acta Chir. Scand. (suppl.), 427.
- 296.- JANSSEN, H.; SCHACHNER, J.; HUBBARD, J. y HARTMAN, T. (1987)
The risk of deep venous thrombosis: a computerized epidemiologic approach.
Surgery, 101: 205-212.
- 297.- JANVRIN, S.; UR, A. y GREF, HALGH, R. (1978)
Postoperative deep thrombosis, an association with haemodilution.
Br. J. Surg., 65: 825-827.
- 298.- JAQUES, L.; BELL, H. y CHC, M. (1955)
The physiology of heparin.
En: Koller, T. y Merz, W. (eds.)
Thrombosis and embolism, I International Conference, Basel, Benno Schwabe & Co., pp: 281-297.
- 299.- JAQUES, L. y RICKER, A. (1948)
The relationship between heparin dosage and clotting time.
Blood, 3: 1197-1212.
- 300.- JARRET, P.; MORLAND, M. y BROWSE, F. (1977)
Idiopathic recurrent superficial thrombophlebitis; treatment with fibrinolytic enhancement.
Br. Med. J., 1: 933-934.

- 301.- JAULMES, A.; QUÉRANGAL, D. y DELGA, J. (1972)
Hematología.
En: Jaulmes, Ch. (ed.)
Práctica de laboratorio, Barcelona, Toray-Masson, pp: 591-721.
- 302.- JAY, R. y HULL, R. (1984)
Peripheral thrombosis.
En: Wu, K.K. (ed.)
Pathophysiology and treatment of thromboembolic disorders; Littleton, PSG, pp.: 267-317.
- 303.- JENNINGS, J.; HARRIS, W. y SARMIENTO, C. (1976)
A clinical evaluation of aspirin prophylaxis of thromboembolic disease after total hip arthroplasty.
J. Bone Joint Surg., 58: 926-927.
- 304.- JESPERSEN, J. (1988)
Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation.
Danish Med. Bull., 35: 1-33.
- 305.- JESPERSEN, J.; GRAM, J. y ASTRUP, T. (1987)
A study of the transient increase in blood fibrinolytic activity during haemodialysis
Fibrinolysis, 1: 51-55.
- 306.- JIMENEZ, A.; GARCIA, F. y GARCIA, A. (1983)
La flebografía isotópica en el diagnóstico precoz de las tromboembolias venosas postoperatorias.
Radiología, 25: 477-484.
- 307.- JIMENEZ, A.; ORTIZ, J. y GARCIA, A. (1987)
Complicaciones de la heparinización profiláctica en cirugía general.
Cir. Esp., 42: 317-323.
- 308.- JOFFE, S.N. (1974)
Racial incidence of postoperative deep vein thrombosis in south Africa.
Br. J. Surg., 61: 982-983.
- 309.- KAKKAR, V.V. (1977)
Fibrinogen uptake test for detection of deep vein thrombosis: a review of current practice.
Semin. Nucl. Med., 7: 229-244.
- 310.- KAKKAR, V.V. (1978)
The current status of low-dose heparin in the prophylaxis of thrombophlebitis and pulmonary embolism.
World J. Surg., 2: 3-18.

- 311.- KAKKAR, V.V. (1983)
The routine of low-dose heparin in the perioperative period.
En: Delaney, J. y Varco, R. (eds.)
Controversies in surgery, II; Philadelphia, Saunders, pp.:
220-231.
- 312.- KAKKAR, V.V. (1987)
125I-fibrinogen scanning and other isotopic techniques.
En: Hirsh, J. (ed.)
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods;
Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.: 33-44.
- 313.- KAKKAR, V.; CORRIGAN, T. y FOSARD, D. (1975)
Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: an international multicentre trial.
Lancet, 2: 45-51.
- 314.- KAKKAR, V.; CORRIGAN, T.; SPINDLER, J.; FOSSARD, D.; FLUTE, P. y CRELLIN, R. (1972)
Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis after major surgery. A double blind, randomised trial.
Lancet, 2: 101-106.
- 315.- KAKKAR, V.; DJAZAERI, B.; FOX, J.; FLETCHER, M.; SCULLY, M. y WESTWICK, J. (1982)
Low molecular weight heparin and prevention of postoperative deep venous thrombosis.
Br. Med. J., 284: 375-379.
- 316.- KAKKAR, V.; FIELD, E.; NICOLAIDES, A.; FLUTE, P.; WESSLER, S. y YIN, E. (1971)
Low doses of heparin in the prevention of deep vein thrombosis.
Lancet, 2: 669-671.
- 317.- KAKKAR, V. y FLANC, C. (1968)
Role of plebography in deep-vein thrombosis.
Br. J. Surg., 55: pág. 384.
- 318.- KAKKAR, V.; FLANC, C.; HOWE, C. y CLARKE, M. (1969)
Natural history of postoperative deep-vein thrombosis.
Lancet, 2: 230-233.
- 319.- KAKKAR, V.; HOWE, C.; NICOLAIDES, A.; RENNEY, J. y CLARKE, M. (1970)
Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high-risk" group?
Am. J. Surg., 120: 527-530.
- 320.- KAKKAR, V. y MURRAY, W. (1985)
Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a co-operative study.
Br. J. Surg., 72: 786-791.

- 321.- KAKKAR, V.; RENNEY, J.; NICOLAIDES, A.; FRIEND, J. y CLARKE, M. (1970)
¹²⁵I-labelled fibrinogen test adapted for routine screening for deep vein thrombosis.
Lancet, 1: 540-542.
- 322.- KAKKAR, V.; STAMATAKIS, J.; BENTLEY, P.; LAWRENCE, D.; HAAS, H. y WARD, V. (1979)
Prophylaxis for postoperative deep-vein thrombosis. Synergistic effect of heparin and dihydroergotamine.
J.A.M.A., 241: 39-42.
- 323.- KAKKAR, V.; WELZEL, D. y MURRAY, W. (1985)
Possible mechanism of the synergistic effect of heparin and dihydroergotamine.
Am. J. Surg., 8: 33-38.
- 324.- KANG, Y.; MARTIN, D.; MARQUEZ, J.; LEWIS, J.; BONTEMPO, F.; SHAW, B. Jr.; STARZL, T. y WINTER, P. (1985)
Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation.
Anesth. Analg., 64: 888-896.
- 325.- KAPLAN, K. y OWEN, J. (1987)
Blood tests in the diagnosis of venous thrombosis.
En: Hirsh, J. (ed.)
Venous thrombosis and pulmonary embolism, diagnostic methods.
Edinburgh, Churchill Livingstone, pp: 77-102.
- 326.- KELTON, J.; HIRSH, J. y CARTER, C. (1978)
Thrombogenic effect of high-dose aspirin in rabbits.
J. Clin. Invest., 62: 892-895.
- 327.- KERNOHAN, R. y TODD, C. (1966)
Heparin therapy in thromboembolic disease.
Lancet, 1: 621-623.
- 328.- KERSTEIN, M.; O'CONNELL, R. y McSWAIN, N. (1981)
Obesity is not a risk factor in thrombophlebitis.
Thromb. Haemostas., 50: pág. 18.
- 329.- KIERKEGAARD, A. (1980)
Incidence of acute deep vein thrombosis in two districts. A phlebographic study.
Acta Chir. Scand., 146: 267-269.
- 330.- 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.

- 331.- KIERKEGAARD, A.; NORGREN, L.; OLSSON, C.; CASTENFORS, J.; PERSSON, G. y PERSSON, S. (1987)
Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients.
Acta Med. Scand., 222: 409-414.
- 332.- KIIL, J.; AXELSEN, F.; KIIL, J. y ANDERSEN, D. (1978)
Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep-vein thrombosis by low-dose heparin.
Lancet, 1: 1115-1116.
- 333.- KIIL, J. y JENSEN, F. (1978)
Pulmonary embolism associated with elective surgery detected by ventilation-perfusion scintigraphy.
Acta Chir. Scand., 144: 427-430.
- 334.- KILLEWICH, L.; MARTIN, R.; CRAMER, M.; BEACH, K. y STRANDNESS, E. (1985)
An objective assessment of the physiologic changes in the post-thrombotic syndrome.
Arch. Surg., 120: 424-426.
- 335.- KIMCHE, D. y EISENKRAFT, S. (1970)
Prevention of postoperative thromboemboli by combined treatment with low-molecular-weight dextran and a proteinase inhibitor: a study with use of thromboelastogram.
Ann. Surg., 173: 164-172.
- 336.- KJÆRGAARD, J.; ESBENSEN, K.; WILLE-J., P.; JØRGENSEN, T.; THORUP, J.; BERNING, H. y WOLD, S. (1985)
A multivariate pattern recognition study of risk factors indicating postoperative thromboembolism despite low dose heparin in major abdominal surgery.
Thromb. Haemostas., 54: 409-412.
- 337.- KLINE, A.; HUGHES, L.; CAMPBELL, ...; WILLIAMS, A.; ZLOSICK, J. y LEACH, K. (1975)
Dextran 70 in prophylaxis of thromboembolic disease after surgery: a clinically oriented randomized double-blind trial.
Br. Med. J., 2: 109-112.
- 338.- KNEIST, W.; HEESEN, V. y AFMANN, H. (1987)
Ergotism in postoperative prophylaxis against thromboembolism.
Zent. Bl. Chir., 112: 1246-1345.
- 339.- KNIGHT, M.; DAWSON, R. y MELROSE, D. (1977)
Fibrinolytic response to surgery. Labile and stable patterns and their relevance to postoperative deep venous thrombosis.
Lancet, 2: 370-373.

- 340.- 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; New York, Appleton-Century-Crofts, 379 págs.
- 341.- KOEKENBERG, L.J. (1962)
Experimental use of Macrodex as a prophylaxis against postoperative thromboembolism.
Bull Soc. Int. Chir., 21: 501-504.
- 342.- KORVALD, E.; ABILDGAARD, U. y FAGERHOL, M. (1974)
Major operations, hemostatic parameters and venous thrombosis.
Thromb. Res., 4: 147-154.
- 343.- KRAHENBUHL, B.; SHEYBANI, E. y BOUNAMEAUX, H. (1987)
Assesment of diagnosis of deep venous thrombosis of the lower limbs using estimation of clinical probability.
Thromb. Haemostas., 158: pág. 382.
- 344.- KRALT, T. y CLAASSEN, V. (1972)
Anticoagulants structurally and functionally related to vitamin K.
En: Ariëns, E.J. (ed.)
Drug design, 3; New York, Academic Press, pp.: 189-203.
- 345.- KRUSE-BLINKENBERG, H.; GORMSEN, J.; JENSEN, J.; THOMSEN, F. y WILLE-JØRGENSEN, P. (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.
- 346.- LAGERSTEDT, C.; FAGHER, B.; OLSSON, C. y ÖQVIST, B. (1987)
Alcohol and tobacco in patients with suspected deep venous thrombosis.
Thromb. Haemostas., 58: pág. 90.
- 347.- 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.
- 348.- LAIWAH, H.; GOUDIE, R.; GOLDBERG, D.; DAVIDSON, J. y MURRAY, T. (1970)
Australia antigen in west of Scotland and north of England.
Lancet, 2: 121-122.
- 349.- LANSFELD, M.; HERSHEY, F. y THORPE, L. (1987)
Duplex B-mode imaging for the diagnosis of deep venous thrombosis.
Arch. Surg., 122: 587-591.

- 350 - LAWRENCE, J. y KAKKAR, V. (1980)
Post-phlebotic syndrome. A functional assessment.
Br. J. Surg., **67**: 686-691.
- 351.- LAWRENCE, J.; XABREGAS, A.; GRAY, L. y HAM, J. (1977)
Seasonal variation in the incidence of deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., **64**: 777-780.
- 352.- LE BALC'H, T.; LANDAIS, A.; BUTEL, J.; WEILL, D.; PASCARIELLO, J. y PLANES, A. (1987).
Enoxaparine (Lovenox®) versus standard heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis after total hip replacement.
Thromb. Haemostas., **1 (suppl.)**: 892-896.
- 353.- LECLERC, J.; HULL, R. y HIRSH, J. (1984)
The management of the postphlebotic syndrome and its differentiation for recurrent deep vein thrombosis.
En: Wu, K.K. (ed.)
Thromboembolism disorders: pathophysiology and treatment; Littleton, PSG, pp.: 319-336.
- 354.- LEE, B.; TAHA, S.; TRAINOR, F.; KAVNER, D. y McCANN, W. (1980)
Monitoring heparin therapy with thromboelastography and activated partial thromboplastin time.
World J. Surg., **4**: 232-239.
- 355.- LEE, B.; TRAINOR, F. y KAVNER, D. (1979)
Monitoring of heparin therapy with thromboelastography.
Surg. Gynecol. Obstet., **149**: 843-846.
- 356.- LENSING, A.; PRANDONI, P.; BRANDJES, D.; HUISMAN, P.; VIGO, M.; TOMASELLA, G.; KREKT, J.; TEN CATE, J.; HUISMAN, M. y BÜLLER, H. (1989)
Detection of deep vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography.
N. Engl. J. Med., **320**: 342-345.
- 357.- LEVEEN, H.; IP, M.; AHMED, N.; HUTTO, R. y LEVEEN, E. (1987)
Coagulopathy post peritoneovenous shunt.
Ann. Surg., **205**: 305-311.
- 358.- LEVINE, M. y HIRSH, J. (1988)
Clinical use of low molecular weight heparins and heparinoids.
Seminars in thrombosis and hemostasis, **14**: 116-125.
- 359.- LEVY, R.; LAUS, V. y MIRALDI, F. (1975)
The frequency and detection of serious postoperative thromboembolic diseases.
Surg. Gynecol. Obstet., **140**: 903-908.

- 360.- LEYVRAZ, P.; RICHARD, J.; BACHMANN, F.; VAN MEILL, G.; TREYVAUD, J.; LIVIO, J. y CANDARDJIS, G. (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.
- 361.- LINDAHL, U.; HÖÖK, M.; BACKSTRÖM, G.; JACOBSSON, I.; RIESENFELD, J.; MALMSTRÖM, A.; RODEN, L. y FEINGOLD, D. (1977)
Structure and biosynthesis of heparin-like polysaccharides.
Fed. Proc., 36: 20-24.
- 362.- LINDBLAD, B. (1988)
Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low dose heparin alone or in combination with dihydroergotamine.
Acta Chir. Scand., suppl. 543: 31-42.
- 363.- LINDBLAD, B.; BERGQVIST, D.; HALLBÖÖK, T.; LIDHAGEN, A. y HEDNER, U. (1984)
Postoperative hemostatic changes in patients given thromboembolic prophylaxis with dextran-70 alone, or in combination with dihydroergotamine.
Acta Chir. Scand., 150: 525-529.
- 364.- LISBONA, R. (1986)
Radionuclide blood-pool imaging in the diagnosis of deep vein thrombosis of the leg.
En: Freeman, L. y Werssman, H. (eds.)
Nuclear Medicine Annual, New York, Raven Press, pp: 161-193.
- 365.- LJUNGSTRÖM, K.G. (1983)
Dextran prophylaxis of fatal pulmonary embolism.
World J. Surg., 7: 767-772.
- 366.- LJUNGSTRÖM, K.G. (1988)
The antithrombotic efficacy of dextran.
Acta Chir. Scand., suppl. 543: 26-30.
- 367.- LOVESIO, C. y MIROLI, A. (1987)
Hemorragias y trombosis; Buenos Aires, El Ateneo, 414 págs.
- 368.- LOW, J. y BIGGS, J. (1978)
Comparative plasma heparin levels after subcutaneous sodium and calcium heparin.
Thromb. Haemostas., 40: 397-406.
- 369.- LOWE, G.D.O. (1981)
Laboratory evaluation of hypercoagulability.
Clinics in Haematology, 10: 407-443.
- 370.- LOWE, G.D.O. (1982)
Valoración analítica de la hipercoagulabilidad.
Clin. Haematol., 9: 152-190.

- 371.- LOWE, G.D.O. (1987)
Epidemiology and risk prediction of venous thromboembolism.
Thromb. Haemostas., 58: pág. 51.
- 372.- LOWE, G.; McARDLE, B.; CARTER, D.; McLAREN, O.; OSBORNE, D.;
SMITH, A.; FORBES, C. y PRENTICE, C. (1982)
Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in
elective gastrointestinal surgery.
Lancet, 20: 409-412.
- 373.- LUNDQUIST, P. 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: 16-19.
- 374.- MAIER, R. y CARRICO, C. (1986)
Development in the resuscitation of critically ill surgical
patients.
En: Mannick, J.A. (ed.)
Advances in surgery, 19; Chicago, Year book medical publisher,
pp.: 294-296.
- 375.- MANRESA, F. (1985)
Un problema clínico: el diagnóstico del tromboembolismo pul-
monar.
Med. Clin., 19: 781-783.
- 376.- MANSFIELD, A.O. (1972)
Alteration in fibrinolysis associated with surgery.
Br. J. Surg., 59: 754-757.
- 377.- MANT, M.; O'BRIEN, B. y THONG, K. (1977)
Hemorrhagic complications of heparin therapy.
Lancet, 1: 1133-1135.
- 378.- MARCINIAK, E.; FARLEY, C. y DESIMONE, P. (1974)
Familial thrombosis due to antithrombin III deficiency.
Blood, 43: 219-231.
- 379.- MARKARIAN, M. (1983)
Heparin resistance in newborn infants (letter).
J. Pediatr., 103: pág. 175.
- 380.- MATSUDA, T.; SEKI, T.; OGAWARA, M.; MIURA, R.; YOKOUCHI, M. y
MURAKAMI, M. (1979)
Comparison between plasma levels of beta-thromboglobulin and
platelet factor 4 in various diseases.
Thromb. Haemostas., 42: 288-295.

- 381.- McAVOY, T.J. (1979)
Pharmacokinetic modeling of heparin and its clinical implications.
J. Pharmacokinet. Biopharm., 7: 331-354.
- 382.- McBRIDE, K.; LA MORTE, W. y MENZOIAN, J. (1986)
Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism?
Arch. Surg., 121: 754-757.
- 383.- McDONALD, M. y HATHAWAY, W. (1982)
Anticoagulant therapy by continuous heparinization in newborn and older infants.
J. Pediatr., 3: 451-457.
- 384.- McNEIL, B.J. (1980)
Ventilation-perfusion studies and the diagnosis of pulmonary embolism.
J. Nucl. Med., 21: 319-323.
- 385.- McWILLIAM, R.; McCORMICK, J. y AULAGI, A. (1974)
Bleeding and perioperative heparin.
Lancet, 2: 286-287.
- 386.- MEADE, T. ; NORTH, W. (1977)
Population-based distributions of haemostatic variables.
Br. Med. Bull., 33: 283-288.
- 387.- MELLANDER, S. y NORDENFELT, L. (1970)
Comparative effects of dihydroergotamine and noradrenaline of resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation.
Clin. Sci., 39: 183-201.
- 388.- MESSMER, K.; LJUNGSTROM, K.; GRUBER, U.; RITCHER, W. y HEDIN, H. (1980)
Prevention of dextran-induced anaphylactoid reactions by hapten inhibition.
Lancet, 1: 975-977.
- 389.- MEYERS, F.; JAWETZ, E. y GOLDFIEN, H. (1980)
Antithrombotic agents.
En: *Review of medical pharmacology*; Los Altos, Lange, pp.: 170-182.
- 390.- MITCHELL, J.R.A. (1979)
Can we really prevent postoperative pulmonary embolism?
Br. Med. J., 1: 1523-1524.
- 391.- MODIG, J. (1985)
The role of lumbar epidural anaesthesia as antithrombotic prophylaxis in total hip replacement.
Acta Chir. Scand., 151: 589-594.

- 392.- MOMBELLI, G.; ROUX, A.; HAEBERLI, A. y STRAUB, P. (1982)
Comparison of ¹²⁵I-fibrinogen kinetics and fibrinopeptide A in patients with disseminated neoplasias.
Blood, 60: 381-388.
- 393.- MORRIS, G.K. (1979)
Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis.
Thromb. Haemostas., 41: 27-32.
- 394.- MORRIS, G.K. (1980)
Prevention of venous thromboembolism. A survey of methods used by orthopaedic and general surgeons.
Lancet, 2: 572-574.
- 395.- MORRIS, G. y HARDY, A. (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: 301-303.
- 396.- MORRIS, G.; HENRY, A. y PRESTON, B. (1974)
Prevention of deep venous thrombosis by low-dose heparin in patients undergoing total hip replacement.
Lancet, 2: 797-800.
- 397.- MOSER, G.; KRAHENBUHL, B.; BARROUSSEL, R.; BENE, J.; DONATH, A. y ROHNER, A. (1981)
Mechanical versus pharmacological prevention of deep venous thrombosis.
Surg. Gynecol. Obstet., 152: 448-450.
- 398.- MULTICENTER TRIAL COMITTE (1984)
Dihydroergotamine-heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis.
J.A.M.A., 251: 2960-2966.
- 399.- MULTICENTER TRIAL COMMITTE (1984)
Prophylactic efficacy of low-dose dihydroergotamine and heparin in postoperative deep venous thrombosis following intraabdominal operations.
J. Vasc. Surg., 1: 608-616.
- 400.- MÜLLER-PLATHE, O. (1979)
Exámenes de laboratorio importantes para el diagnóstico de urgencia.
En: Lawin, P. (ed.)
Cuidados intensivos; Barcelona, Salvat, pp.: 107-125.
- 401.- NEEF, H.; RITCHER, M. y FISCHER, U. (1973)
Einfluß der Wasserstoffionenaktivität auf die Blutgerinnung.
Folia Haematol., 3: 303-311.

- 402.- NEGUS, ; FRIEGOOD, A.; COX, S.; PEEL, A. y WELLS, B. (1980)
Ultra-low doses intravenous heparin in the prevention of postoperative deep vein thrombosis.
Lancet, 1: 891-894.
- 403.- NEGUS, D.; PINTO, D.; LE QUESNE, L.; BROWN, N. y CHAPMAN, M. (1968)
¹²⁵I-labelled fibrinogen in the diagnosis of deep vein thrombosis and its correlation with phlebography.
Br. J. Surg., 55: 835-839.
- 404.- NEGUS, D.; PINTO, D. y SLACK, W. (1971)
Effect of small doses heparin on platelet adhesiveness and lipoprotein-lipase activity before and after surgery.
Lancet, 1: 1202-1204.
- 405.- NICOLAIDES, A.N. (1978)
Invited commentary.
World J. Surg., 2: 13-17.
- 406.- NICOLAIDES, A.N. y ALMAZAN, A. (1985)
Thrombosis venosa profunda: patogénesis y diagnóstico.
Angiología, 37: 155-160.
- 407.- NICOLAIDES, A.; DESAI, S.; DOUGLAS, J.; FOURIDES, G.; DUPONT, P.; LEWIS, J.; DODS, H.; LUCK, R. y JAMIESON, C. (1972)
Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery.
Lancet, 2: 890-893.
- 408.- NICOLAIDES, A. e IRVING, D. (1975)
Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis.
En: Nicolaides, A.N. (ed.)
Thromboembolism: aetiology, advances in prevention and management; Lancaster, MTP, pp.: 193-204.
- 409.- NICOLAIDES, A.; IRVING, D.; PRETZELL, M.; DUPONT, P.; LEWIS, J.; DESAI, S.; DOUGLAS, J.; KAKKAR, V. y FIDD, E. (1973)
The risk of deep vein thrombosis in surgical patients.
Br. J. Surg., 60: pág. 312.
- 410.- NICOLAIDES, A.; KAKKAR, V. y FIELD, E. (1972)
Venous stasis and deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., 59: 713-717.
- 411.- NICOLAIDES, A.; KAKKAR, V.; RENNEY, J.; KIDNER, P.; HUTCHINSON, D. y CLARKE, M. (1971)
Myocardial infarction and deep vein thrombosis.
Br. Med. J., 1: 432-434.

- 412.- NICOLAIDES, A.; MEADWAY, J. e IRVING, D. (1975)
The value of clinical signs in the diagnosis of deep venous thrombosis.
En: Nicolaidis, A.N. (ed.)
Thromboembolism: aetiology, advances in prevention and management; Lancaster, MTP, pp.: 243-249.
- 413.- NICOLAIDES, A.N. y RUSSELL, R.C.G. (1984)
Subcutaneous heparin, plasma heparin levels and postoperative wound haematoma.
Br. J. Surg., 71: 62-64.
- 414.- NIELSEN, L.E.; BELL, W.; BORKON, A. y NEIL, C. (1987)
Extensive thrombus formation with heparin resistance during extracorporeal circulation. A new presentation of familial antithrombin III deficiency.
Arch. Intern. Med., 147: 149-152.
- 415.- NILSSON, I.M. (1977)
Coagulación, fibrinólisis y trombosis venosa.
Triángulo, 16: 19-28.
- 416.- NILSSON, I.M. (1977)
Enfermedades hemorrágicas y trombóticas; Barcelona, Toray, 288 págs.
- 417.- NILSSON, I.; 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.
- 418.- NILLIUS, A. y NYLANDER, G. (1979)
Deep vein thrombosis after total hip replacement: a clinical and phlebographic study.
Br. J. Surg., 66: 324-326.
- 419.- 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.
- 420.- 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.
- 421.- O'BRIEN, J.R. (1977)
Lignocaine and deep vein thrombosis.
Lancet, 2: pág. 928.

- 422.- O'BRIEN, J.; JAMIESON, S.; ETHERINGTON, M. y KLABER, M. (1972)
Platelet function in venous thrombosis and low-dosage heparin.
Lancet, 1: 1302-1305.
- 423.- O'REILLY, R.A. (1982)
Drogas anticoagulantes, antitrombóticas y trombolíticas.
En: Goodman, A y Gilman, A. (eds)
Las bases farmacológicas de la terapéutica, Buenos Aires,
Panamericana, pp.: 1316-1335.
- 424.- OWEN, Ch.; RETTKE, S.; WALTER, E.; COLE, T.; JENSEN, C.;
WIESNER, R. y KROM, R. (1987)
Hemostatic evaluation of patients undergoing liver transplanta-
tion.
Mayo Clin. Proc., 62: 761-772.
- 425.- PACTER, L. y RILES, T. (1977)
Low dose heparin: bleeding and wound complications in the sur-
gical patients.
Ann. Surg., 186: 669-674.
- 426.- PADILLA, O.; RUIZ, M.; OLEA, N.; MARTINEZ, J.; SANCHEZ, J.;
VARA-T., R. y PEDRAZA, V. (1980)
Utilización del período biológico del fibrinógeno ¹²⁵I como
factor discriminante en la detección de trombosis venosas
profundas postcirugía.
Radiología, 22: 107-116.
- 427.- PAI, B. y NEGUS, D. (1971)
Prevention of deep vein thrombosis with subcutaneous heparin
(letter)
Lancet, 2: 1098-1099.
- 428.- PALMBERG, S. y HIRSJARVI, E. (1977)
Deep vein y thrombosis and pulmonary embolism in aged surgical
patients.
Gerontology, 21: 46-48.
- 429.- PARAMO, J.; ALFARO, M. y ROCHA, E. (1985)
Postoperative changes in the plasmatic levels of tissue-type
plasminogen activator and its fast-acting inhibitor relation-
ship to deep vein thrombosis and influence of prophylaxis.
Thromb. Haemostas., 54: 713-716.
- 430.- PARAMO, J.; CUESTA, B.; FERNANDEZ, J.; ALFARO, M.; PALOMA, M. y
ROCHA, E. (1987)
Trombosis y estados hipercoagulables.
Revista de Medicina de la Universidad de Navarra, 31: 233-237.
- 431.- PARAMO, J.; CUESTA, B.; HERNANDEZ, M.; FERNANDEZ, J.;
PALOMA, M.; RIFON, J. y ROCHA, E. (1989)
Inhibidores de la coagulación en pacientes neoplásicos.
Med. Clí., 92: 164-166.

- 432.- PEARCE, W.; YAO, J. y BERGAN, J. (1983)
Noninvasive vascular diagnostic testing.
Curr. Probl. Surg., 20: 509-524.
- 433.- PEDERSEN, B. y CHRISTIANSEN, J. (1983)
Thromboembolic prophylaxis with dihydroergotamine-heparin in
abdominal surgery.
Am. J. Surg., 145: 788-790.
- 434.- PEDROSA, C.S. (1986)
Embolismo pulmonar.
En: *Diagnóstico por imagen*; Madrid, Interamericana,
pp.: 347-357.
- 435.- PERLIN, A.; SAURIOL, F.; COOPER, B. y FOLKMAN, J. (1987)
Dermatan sulfate in pharmaceutical heparins.
Thromb. Haemostas., 58: pág. 792.
- 436.- PINEO, G.; BRAIN, M.; GALLUS, A.; HIRSH, J.; HATTON, M. y
REGOECZI, E. (1974)
Tumors, mucus production, and hypercoagulability.
Ann. NY. Acad. Sci., 230: 262-270.
- 437.- POLLER, L. (1978)
Oral contraceptives, blood clotting and thrombosis.
Br. Med. Bull., 34: 151-156.
- 438.- POLLER, L.; TABERNER, D.; SANDILANDS, D. y GALASKO, C. (1982)
An evaluation of APTT monitoring of low-dose heparin dosage in
hip surgery.
Thromb. Haemostas., 47: 50-53.
- 439.- POLLOCK, A. y EVANS, M. (1978)
Cigarette smoking and postoperative deep vein thrombosis.
Br. Med. J., 2: pág. 637.
- 440.- POND, G.; OVITT, T. y CAPP, M. (1983)
Comparison of conventional pulmonary angiography with intrave-
nous digital subtraction angiography for pulmonary embolic
disease.
Radiology, 147: 345-350.
- 441.- PRANDONI, P.; LENSING, A.; ZAMBON, G.; BREDI, A.; CUPPINI, S. y
TEN CATE, J. (1987)
Acquired risk factors and deep vein thrombosis in symptomatic
out patients.
Thromb. Haemostas., 58: pág. 89.
- 442.- PRESCOTT, R.; JONES, D.; VASILESCU, C.; HENDERSON, J. y
RUCKLEY, C. (1978)
Smoking and risk factors in deep vein thrombosis.
Thromb. Haemostas., 40: pág. 128.

- 443.- PROCIDANO, M.; MARTINO, R.; DA RIN, G.; SALTARIN, P. y
girolami, A. (1983)
A statistical analysis of some thrombelastographic parameters
in normal subjects.
Folia Haematol., 110: 602-606.
- 444.- PROUS, J.R. (1985)
Dihydroergotamina-heparina para prevenir la TVP postoperatoria.
The medical letter. On drugs and therapeutics, 7: 63-64.
- 445.- RABINOV, K. y PAULIN, S. (1972)
Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg.
Arch. Surg., 104: 134-144.
- 446.- RABY, C. (1968)
Exploración del tiempo trombotinámico.
En: *Hemorragias y trombosis*, Barcelona, Toray-Masson,
pp: 190-211.
- 447.- RABY, C. (1976)
Coagulaciones intravasculares diseminadas y localizadas,
Barcelona. Toray-Masson, 255 pp.
- 448.- RABY, C. y COUINAUD, C. (1976)
Les troubles de la coagulation dans les hémorragies des
hypertensions portales.
Chirurgie, 102: 186-196.
- 449.- RAINA, S.; SPILLERT, C.; GREENSTEIN, S. y LAZARO, E. (1985)
Effect of surgery on tumor-induced accelerated coagulation in
a rat carcinoma.
J. Surg. Res., 38: 138-142.
- 450.- RAKÓCZI, J.; CHAMONE, D.; VERSTRAETE, M. y COLLEN, D. (1980)
The relevance of clinical and hemostatic parameters for the
prediction of postoperative thrombosis of the deep veins of
the lower extremity in gynecologic patients.
Surg. Gynecol. Obstet., 151: 225-231.
- 451.- RALL, T. y SCHLEIFER, L. (1982)
Oxitocina, prostaglandinas, alcaloides del cornezuelo del cen-
teno y otros agentes.
En: Goodman, A. y Gilman, A. (eds.)
Las bases farmacológicas de la terapéutica; Buenos Aires, Pana-
mericana, pp.: 923-937.
- 452.- RASKOB, G.; HULL, R. y HIRSH, J. (1987)
Plethysmography.
En: Hirsh, J. (ed.)
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods;
Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.: 45-53.

- 453.- REILLY, D.; BURDEN, A. y FOSSARD, D. (1980)
Fibrinolysis and the prediction of postoperative deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., 67: 66-68.
- 454.- REM, J.A. (1987)
Ergotismo como complicación de la profilaxis del tromboembolismo pulmonar con heparina-dihidroergotamina.
Lancet, 10: pág. 446.
- 455.- RENNEY, J.; O'SULLIVAN, E. y BURKE, P. (1976)
Prevention of postoperative deep vein thrombosis with dipyridamole and aspirin.
Br. Med. J., 1: 992-994.
- 456.- REVUELTA, J.; VALDERRAMA, I. y LAZARO, T. (1982)
La angiografía radioisotópica: su utilidad en la práctica hospitalaria de la angiología y cirugía vascular.
Angiología, 34: 232-236.
- 457.- RHODES, G.; DIXON, R. y SILVER, D. (1973)
Heparin-induced thrombocytopenia with thrombotic and haemorrhagic manifestations.
Surg. Gynecol. Obstet., 136: 409-416.
- 458.- RICHARDS, K.; ARMSTRONG, J. y TIKOFF, G. (1976)
Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis.
Arch. Intern. Med., 136: 1091-1095.
- 459.- RICKLES, F.; EDWARDS, R.; BARB, C. y CRONLUND, M. (1983)
Abnormalities of blood coagulation in patients with cancer: fibrinopeptide A generation and tumor growth.
Cancer, 51: 301-307.
- 460.- RILES, T. y PACTER, H. (1983)
Low dose heparin and the surgical patient.
En: Delaney, J. y Varco, R. (eds.)
Controversies in surgery, 2; Philadelphia, Saunders, pp.: 232-239.
- 461.- RING, J. y MESSMER, K. (1977)
Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes.
Lancet, 1: 466-469.
- 462.- ROBERTS, H.R. (1987)
Prevention of deep venous thrombosis: conclusions of a consensus development conference.
Thromb. Haemostas., 58: pág. 51.
- 463.- ROBERTS, V. y COTTON, L. (1974)
Prevention of postoperative deep vein thrombosis in patients with malignant diseases.
Br. Med. J., 1: 358-360.

- 464.- RODZYNEK, J.; HUBERTY, J.; ABRAMOWICZ, C.; GARCET, J. y GOVAERTS, J. (1984)
Incidence of preoperative deep venous thrombosis in abdominal surgery.
Br. J. Surg., 71: 731-732.
- 465.- RODZYNEK, J.; LEATAUD, P. y DAMIEN, J. (1984)
Evolution of antithrombin III during the postoperative period.
Scand. J. Haematol., 33: 207-211.
- 466.- RODZYNEK, J.; LEATAUD, P.; MARTIN, T.; SCHOENFELD, Ph.; WETTENDORFF, P. y DELCOURT, A. (1983)
The transfer test: a new screening procedure for thrombotic diseases.
J. Surg. Res., 35: 227-233.
- 467.- ROSELL PRADAS, J. (1985)
La hemodilución moderada normovolémica en la prevención de la TVP postoperatoria
Tesis Doctoral. Universidad de Granada.
- 468.- ROSELL, J.; GUERRERO, J.; MORALES, O.; RUIZ, M.; TOVAR, J.; MEKINASSI, K.; PRADOS, N. y VARA-THORBECK, R. (1988)
Dextran versus heparina en la profilaxis de la trombosis venosa profunda tras cirugía de cadera.
Cir. Esp., 44: 254-259.
- 469.- ROSENBERG, R.D. (1975)
Actions and interactions of antithrombin and heparin.
N. Engl. J. Med., 292: 146-151.
- 470.- ROSKAM, J. y HUGUES, J. (1955)
Pluralité des mécanismes pathogéniques et utilité des associations thérapeutiques à effect synergique dans la maladie thrombo-embolique.
En: Koller, T. y Merz, W. (eds.)
Thrombosis and embolism, I International conference, Basel, Benno Schwabe & Co., pp: 401-406.
- 471.- ROZMAN, C. y COSTA, M. (1984)
Enfermedades del sistema plaquetario.
En: Rozman, C. (ed.)
Medicina Interna, II; Barcelona, Martin, pp.: 377-400.
- 472.- RUCINSKI, B.; NIEWIAROWSKI, S.; JAMES, P.; WALZ, D.A. y BUDZINSKI, A. (1979)
Antiheparin proteins secreted by human platelets. Purification, characterization and radioimmunoassay.
Blood, 53: 47-62.
- 473.- RUCKLEY, C.V. (1974)
Heparin versus dextran in the prevention of deep vein thrombosis. A multiunit controlled trial.
Lancet, 2: 118-121.

- 474.- RUCKLEY, C.V. (1981)
Pulmonary embolism: trends in Edinburgh surgical units over
twenty years.
Thromb. Haemostas., 46: pág. 18.
- 475.- RUCKLEY, C.V. (1985)
Protection against thrombo-embolism.
Br. J. Surg., 72: 421-422.
- 476.- RUCKLEY, C.; DAS, P.; LEITCH, A.; DONALDSON, A.; COPLAND, W.;
REDPATH, A.; SCOTT, P. y CASH, J. (1970)
Serum fibrin/fibrinogen degradation products associated with
postoperative pulmonary embolus and venous thrombosis.
Br. Med. J., 4: 395-398.
- 477.- RUSSELL, J.C. (1983)
Prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis and pulmonary
embolism.
Surg. Gynecol. Obstet., 157: 89-104.
- 478.- SABBAGH, A.; CHUNG, G.; SHUTTLEWORTH, P.; APPLGATE, B. y
GABRHEL, W. (1984)
Fresh frozen plasma: a solution to heparin resistance during
cardiopulmonary bypass.
Ann. Thorac. Surg., 37: 466-468.
- 479.- SAGAR, S.; MASSEY, J. y SANDEFSON, J. (1975)
Low-dose heparin prophylaxis againts fatal pulmonary embolism.
Br. Med. J., 4: 257-259.
- 480.- SAGAR, S.; STAMATAKIS, J.; HIGGINS, A.; NAIRN, D.; MAFFEI, F.;
THOMAS, D. y KAKKAR, V. (1976)
Efficacy of low-dose heparin in prevention of extensive deep
vein thrombosis in patients undergoing total hip replacement.
Lancet, 1: 151-154.
- 481.- SALIBA, M. J. (1978)
Heparin's endogenous function, primarily anticellular-destructive,
incidentally anticoagulant, is dose-, source-, and pH-
dependent.
Thromb. Haemostas, 40: 200-202.
- 482.- SALZMAN, E.W. (1983)
Progress in preventing venous thromboembolism.
N. Engl. J. Med., 315: 957-959.
- 483.- SALZMAN, E. y DAVIES, G. (1980)
Prophylaxis of vencus thromboembolism. Analysis of cost
effectiveness.
Ann. Surg., 191: 207-218.

- 484.- SALZMAN, E.; HARRIS, W. y DE SANCTIS, R. (1971)
Reduction in venous thrombosis by agents affecting platelet function.
N. Engl. J. Med., 284: 1287-1291.
- 485.- SALLERAS, V. (1988)
Prevención del riesgo tromboembólico en cirugía.
Angiología, 40: 6-13.
- 486.- SAMAMA, M.; BERNARD, P.; BONNARDOT, V.; TISSOT, E.; LANSON, Y. y COMBE, S. (1988)
Low molecular weight heparin (enoxaparine) compared with unfractionated heparin thrice a day in prevention of post-operative thrombosis.
Br. J. Surg., 75: 128-131.
- 487.- SANTORO, A.; ZUCCHRELLI, P.; TROMBETTI, E.; DEGLI, E.; STURANI, A.; ZUCALA, A.; CHIARINI, C.; CASADEI, M. y MAZZOCA, A. (1985)
Effect of eosinophilia on the heterogeneity of the anticoagulant response to heparin in haemodialysis patients.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. Eur. Ren. Assoc., 21: 143-149.
- 488.- SASAHARA, A.; KOPPENHAGEN, K.; HARING, R.; WELZEL, D. y WOLF, H. (1986)
Low molecular weight heparin plus dihydroergotamine for prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis.
Br. J. Surg., 73: 697-700.
- 489.- SASAHARA, A.; SHARMA, G. y PIETRO, D. (1987)
The clinical diagnosis of acute pulmonary embolism.
En: Hirsh, J. (ed.)
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods.
Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.: 123-132.
- 490.- SCHAFER, A.I. (1985)
The hypercoagulable states. A review.
Ann. Intern. Med., 102: 814-828.
- 491.- SCHOLZ, P.; JONES, R. y WOLFE, W. (1980)
Prophylaxis of pulmonary embolism.
En: Wolf, W. y Sabiston, D. (eds.)
Pulmonary embolism; Philadelphia, Saunders, pp.: 96-111.
- 492.- SCHULZ, F. (1955)
Gerinnungs und blutstillungsfaktoren in verschiedenen altersstufen un ihre bedeutung für die thromboseentstehung.
En: Koller, T. y Merz, W. (eds.)
Thrombosis and embolism, I International conference, Basel, Benno Schwabe & Co., pp: 463-467.
- 493.- SCHWARZ, E.; USTERI, C. y KOLLER, F. (1950)
Heparinresistenz und heparinüberempfindlichkeit.
Acta Haematol., 4: 148-157.

- 494.- SCOTT, G. y MATCHETT, R. (1972)
On the interpretation of thrombelastograms.
Haemostasis, 1: 93-100.
- 495.- SCURR, J.; ROBBE, I.; ELLIS, H. y GOLDSMITH, H. (1981)
Simple mechanical method for decreasing the incidence of thromboembolism.
Am. J. Surg., 141: 582-585.
- 496.- SECKER-WALKER, R.H. (1987)
Lung scanning.
En: Hirsh, J. (ed.)
Venous thrombosis and pulmonary embolism. Diagnostic methods;
Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.: 133-149.
- 497.- SEGLIAS, J. y GRUBER, U. (1979)
Dosage in low-dose heparin prophylaxis.
Haemostasis, 8: 361-372.
- 498.- SEVITT, S. (1978)
Pathology and pathogenesis of deep vein thrombi.
En: Bergan, J. y Yao, J. (eds.)
Venous problems; Chicago, Year book medical publisher, pp.:
257-279.
- 499.- SEVITT, S. y GALLAGHER, N. (1959)
Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients.
Lancet, 2: 981-989.
- 500.- SEYFER, A.; SEABER, A.; DOMBROSE, F. y URBANIAK, J. (1981)
Coagulation changes in elective surgery and trauma.
Ann. Surg., 193: 210-213.
- 501.- SHANBERGE, J.; KAMBAYASHI, J. y NAKAGAWA, M. (1976)
The interaction of platelets with tritium-labelled heparin.
Thromb. Res., 9: 595-609.
- 502.- SHARNOFF, J.G. (1966)
Results in the prophylaxis of postoperative thromboembolism.
Surg. Gynecol. Obstet., 123: 303-307.
- 503.- SHARNOFF, J.G. (1972)
Prevention of postoperative thrombosis (letter).
Lancet, 1: pág. 1398.
- 504.- SHARNOFF, J.; BAGG, J.; BREEN, S.; ROGLIANO, A.; WALSH, A. y SCARDINO, V. (1960)
The possible indication of postoperative thromboembolism by platelet counts and blood coagulation studies in the patient undergoing extensive surgery.
Surg. Gynecol. Obstet., 111: 469-474.

- 505.- SHARNOFF, J. y DEBLASIO, G. (1970)
Prevention of fatal postoperative thromboembolism by heparin prophylaxis.
Lancet, 2: 1006-1007.
- 506.- SHARNOFF, J.; KASS, H. y MISTICA, B. (1962)
A plan of heparinization of the surgical patient to prevent postoperative thromboembolism.
Surg. Gynecol. Obstet., 115: 75-79.
- 507.- SHERRY, S. (1975)
Low dose heparin prophylaxis for postoperative venous thromboembolism.
N. Engl. J. Med., 293: 300-302.
- 508.- SIECBAHN, A. y RUUSUVAARA, L. (1988)
Age dependence of blood fibrinolytic components and the effects of low-dose oral contraceptives on coagulation and fibrinolysis in teenagers.
Thromb. Haemostas., 60: 361-364.
- 509.- SIGEL, B.; FELIX, W.; JUSTIN, J.; POPKY, G.; MARK, R.; WILLIAMS, J.; GIBSON, R.; PARKER, A.; IPSEN, J. y MAUSNER, J. (1975)
Prospective identification of the pulmonary embolism prone patient employing multivariable risk factor analysis.
En: Nicolaidis, A.N. (ed.)
Thromboembolism, Lancaster, MTP, pp: 181-191.
- 510.- SIGEL, B.; FELIX, W.; POPKY, G. e IPSEN, J. (1972)
Diagnosis of lower limb venous thrombosis by Doppler ultrasound technique.
Arch. Surg., 104: 174-179.
- 511.- SIGEL, B.; IPSU, J. y FELIX, W. (1974)
The epidemiology of lower extremity deep venous thrombosis in surgical patients.
Ann. Surg., 179: 278-290.
- 512.- SIKORSKY, J.; HAMPSON, W. y STADDON, G. (1981)
The natural history and aetiology of deep vein thrombosis after total hip replacement.
J. Bone Joint Surg., 63: 171-177.
- 513.- SILVER, D.; KAPSCH, D. y TSOI, E. (1983)
Heparin-induced thrombocytopenia, thrombosis and haemorrhage.
Ann. Surg., 198: 301-306.
- 514.- SILVERGLEID, R.; BERNSTEIN, R.; BURTON, D.; TANNER, J.; SILVERMAN, J. y SCHRIER, S. (1977)
Aspirin-persantin prophylaxis in elective total hip replacement
Thromb. Haemostas., 38: 166-167.

- 515.- SIMON, M. y SACKS, B. (1981)
Pulmonary embolism.
En: Teplick, J. y Haskin, M. (eds.)
Surgical Radiology, 3; Philadelphia, Saunders, pp.: 1360-1392.
- 516.- SLICHTER, S. y HARKER, L. (1974)
Hemostatic in malignancy.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 230: 253-261.
- 517.- SMYRNIS, S. y KOILOS, A. (1973)
Deep vein thrombosis in surgical patients: a phlebography study
Surgery, 73: 692-696.
- 518.- SOREFF, J.; JOHANSSON, H.; DIENER, L. y GÖRANSSON, L. (1975)
Acetylsalicylic acid in a trial to diminish thromboembolic complications after elective hip surgery.
Acta Orthop. Scand., 46: 246-257.
- 519.- SPECTOR, I. y CORN, M. (1967)
Control of heparin therapy with activated partial thromboplastin time.
J.A.M.A., 201: 157-159.
- 520.- SPIESS, B.; TUMAN, K.; MCCARTHY, R.; DELARIA, G.; SCHILLO, R. y IVANKOVICH, A. (1987)
Thrombelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies.
J. Clin. Monit., 3: 25-30.
- 521.- SPILLERT, C.; MCGOVERN, P.; VIDAVER, R. y LAZARO, E. (1981)
Thrombelastographic evaluation of cut-down-induced accelerated coagulation (letter)
Thromb. Haemostas., 46: pág. 567.
- 522.- SQUIRES, J. y PIN, L. (1979)
Heparin-induced spinal fractures.
J.A.M.A., 241: 2417-2420.
- 523.- SRIPAD, S.; ANTCLIFF, A. y MARTIN, P. (1971)
Deep vein thrombosis in two district hospitals in Essex.
Br. J. Surg., 58: 563-565.
- 524.- STAMATAKIS, J.; KAKKAR, V.; LAWRENCE, D.; BENTLEY, P.; WAIRN, D. y WARD, V. (1978)
Failure of aspirin to prevent postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing total hip replacement.
Br. Med. J., 1: 1031-1035.
- 525.- STAMATAKIS, J.; KAKKAR, V.; LAWRENCE, D. y WARD, V. (1977)
Synergistic effect of heparin and dihydroergotamine in the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis.
En: Pabst, H. y Maurer, G. (eds.)
Postoperative thromboembolie; prophylaxe; New York, Schattauer, pp.: 110-118.

- 526.- STEIN, P.; WILLIS, P. y DE METS, D. (1981)
History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease.
Am. J. Cardiol., 47: 218-222.
- 527.- STERN, D. y VASEY, H. (1987)
Association de dihydroergotamine et d'acide acétylsalicylique prophylaxie des complications thromboemboliques postopératoires.
Schweiz. Med. Wschr., 117: 2084-2088.
- 528.- STEWART, G.J. (1978)
The role of hypercoagulability in thrombosis.
Br. J. Haematol., 40: 359-362.
- 529.- STOLZ, J.; ALEXANDRE, P.; VOISIN, Ph.; LARCAN, A. y STREIFF, F. (1980)
Viscosité sanguine: corrélations avec les paramètres du thromboelastogramme.
La Nouvelle Presse Médicale, 9: 3095-3096.
- 530.- STRANDNESS, D.E. (1978)
Invited commentary.
World J. Surg., 2: 17-18.
- 531.- SUCHMAN, A. y MUCHLIN, A. (1986)
How well does the activated partial thromboplastin time predict postoperative hemorrhage?
J.A.M.A., 256: 750-753.
- 532.- SUE-LING, H.; McLAHON, M.; JOHNSTON, D.; PHILIPS, P. y DAVIES, J. (1986)
Identificación preoperatoria de los pacientes con alto riesgo de trombosis venosa profunda tras cirugía mayor abdominal selectiva.
Lancet, 9: 237-240.
- 533.- SULTAN, C.; PRIOLET, G.; BENZARD, Y.; ROSA, R. y JOSSO, F. (1979)
Exploración de la hemostasia.
En: Sultán, C. (ed.)
Técnicas en hematología, Barcelona, Toray-Masson, pp: 129-234.
- 534.- SULLIVAN, D.; COLEMAN, R. y MILLS, S. (1983)
Lung scan interpretation: effect of different observers and different criteria.
Radiology, 149: 803-807.
- 535.- SULLIVAN, E.; PETER, D. y CRANLEY, J. (1984)
Real-time, B-mode venous ultrasound.
J. Vasc. Surg., 1: 465-473.

- 536.- SUMMARIA, L.; SANDESARA, J. y VAGHER, P. (1985)
Coagulation, fibrinolytic and antithrombin III profiles monitored in surgical patients treated with sequential compression devices.
Thromb. Haemostas., 54: 98-100.
- 537.- SUMMARIA, L.; SANDESARA, J.; YANG, G.; VAGHER, J. y CAPRILI, J. (1986)
In vitro comparison of fibrinolytic activity of plasminogen activators using a thrombelastographic method: in vivo evaluation of the B-chain-streptokinase complex in the dog model using pre-titered doses.
Thromb. Haemostas., 56: 71-79.
- 538.- SUMNER, D.S. (1981)
Diagnosis of deep venous thrombosis by Doppler ultrasound.
En: Niolaides, A. y Yao, J. (eds.)
Investigation of vascular disorders; New York, Churchill Livingstone, pp.: 377-402.
- 539.- SUMNER, D.S. (1986)
Noninvasive tests in the diagnosis and management of thromboembolic disease.
Surg. Annual, 18: 1-28.
- 540.- TABERNER, D.; NORMAN, C.; POLLER, L.; BURSLEM, R. y JONES, J. (1979)
The value of standardised partial thromboplastin time in detecting heparin during low-dose prophylaxis.
Br. J. Hematol., 43: 317-322.
- 541.- TABERNER, D.; POLLER, L.; BURSLEM, R. y JONES, J. (1978)
Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis.
Br. Med. J., 1: 272-274.
- 542.- TALBOT, S.R. (1982)
Use of real-time imaging in identifying deep venous obstruction. A preliminary report.
Bruit, 6: 41-42.
- 543.- TALBOT, S.; WAKLEY, E. y LANGMAN, M. (1972)
A₁, A₂, B and O blood-groups, Lewis blood-groups, and serum trygliceride and cholesterol concentrations in patients with venous thromboembolic disease.
Lancet, 1: 1152-1154.
- 544.- TANGEN, O.; WIK, K. y ALMQUIST, I. (1972)
Effects of dextran on the structure and plasmin-induced lysis of human fibrin.
Thromb. Res., 1: 487-490.

- 545.- TAYLOR, T.; RAFTERY, A.; ELDER, J.; LOVEDAY, C.; DYMOCK, I.; GIBBS, A.; JEACOCK, J.; LUCAS, S. y PELL, M. (1979)
Leucocyte ascorbate levels and postoperative deep venous thrombosis.
Br. J. Surg., **66**: 583-586.
- 546.- TEITEL, J.; BAUER, K. y LAU, H. (1982)
Studies on the prothrombin activation pathway utilizing radio-immunoassay for the F₂/F₁₊₂ fragment and thrombin-antithrombin complex.
Blood, **59**: 1036-1097.
- 547.- TEN CATE, H.; HENNY, C.; TEN CATE, J.; BULLER, H. y DABHOIWALA, N. (1987)
Randomized double-blind, placebo controlled safety study of low molecular weight heparinoid in patients undergoing transurethral resection of the prostate.
Thromb. Haemostas., **57**: 92-96.
- 548.- TEN CATE, H.; HUISMAN, M. y BÜLLER, H. (1987)
Diagnosis of deep venous thrombosis: non invasive vs invasive diagnostic procedures.
Thromb. Haemostas., **58**: pág. 52.
- 549.- THOMAS, M.L. (1976)
Special methods of investigation of the deep veins and pulmonary vessels venography.
En: Dodd, H. y Lockett, F. (eds.)
The pathology and surgery of the veins of the lower limb; Edinburgh, Churchill Livingstone, pp.: 174-185.
- 550.- THOMAS, D.P. (1982)
Heparina.
Clin. Hematol., **9**: 191-207.
- 551.- THOMAS, D.; LANE, D.; MICHALSKI, R.; JOHNSON, E. y KAKKAR, V. (1977)
A heparin analogue with specific action on antithrombin III.
Lancet, **1**: 120-122.
- 552.- THOMAS, D.; MERTON, R.; BARROWCLIFFE, T.; MULLOY, B. y JOHNSON, E. (1979)
Anti-factor Xa activity of heparin sulphate.
Thromb. Res., **14**: 501-506.
- 553.- THOMAS, D.; SAGAR, S.; STAMATAKIS, J.; MAFFEI, F.; ERDI, A y KAKKAR, V. (1976)
Plasma heparin levels after administration of calcium and sodium salts of heparin.
Thromb. Res., **9**: 241-248.
- 554.- THOMPSON, R.; LUDERWIG, R. y WAGENSTEEN, S. (1972)
Effects of heparin on wound healing.
Surg. Gynecol. Obstet., **134**: 22-26.

- 555.- TILSNER, V.; MÜLLER, U.; REUTER, H. y RAEDLER, A. (1980)
Results of low-dose heparin prophylaxis of venous thrombosis
considering plasma heparin and antithrombin III concentration.
Thromb. Res., 17: 519-525.
- 556.- TÖRNGREN, S. (1979)
Optimal regimen of low-dose heparin prophylaxis in gastrointes-
tinal surgery.
Acta Chir. Scand., 145: 87-93.
- 557.- TÖRNGREN, S. y FORBERG, K. (1978)
Concentrated or diluted heparin prophylaxis of postoperative
deep venous thrombosis.
Acta Chir. Scand., 144: 283-288.
- 558.- TORRAS, J.; DURAN, J.; PALES, A.; ALLOZA, J.; MONASTERIO, J. y
TRIGINER, A. (1980)
Valoración troboelastográfica de la hipercoagulabilidad en
pacientes traumatológicos sometidos a profilaxis con heparina
cálcica.
Sangre, 25: 35-44.
- 559.- TORRES-TORRES, R.; VIDAL, V. y SETOAIN, J. (1981)
Flebogammagrafía isotópica: características e indicación.
Angiología, 33: 1-13.
- 560.- TOWNE, J.; BERNHARD, V. y HUSSEY, C. (1979)
White clot syndrome: peripheral vascular complications of hepa-
rin therapy.
Arch. Surg., 114: 372-377.
- 561.- TRAVERSO BLANCO, C.I. (1986)
**Estudio de las modificaciones tromboelastográficas inducidas
por la heparina a bajas dosis y el dextrano 70 como profilaxis
de la enfermedad tromboembólica venosa postoperatoria.**
Tesis de Licenciatura. Universidad de Granada.
- 562.- TUFT, H. y ROSENFELD, R. (1947)
Detection of intravascular clotting tendency by heparin tole-
rance principle.
Am. J. Clin. Path., 17: 862-865.
- 563.- TUMAN, K.; SPIESS, B.; MCCARTHY, R. e IVANKOVICH, A. (1987)
Effects of progressive blood loss on coagulation as measured by
thrombelastography.
Anesth. Analg., 66: 856-863.
- 564.- TURPIE, A.; DELMORE, T.; HIRSH, J.; HULL, R.; GENTON, E.;
HISCOE, C. y GENT, M. (1979)
Prevention of venous thrombosis by intermittent sequential calf
compression in patients with intracranial disease.
Thromb. Res., 15: 611-616.

- 565.- TURPIE, A.; LEVINE, M.; HIRSH, J.; CARTER, C.; JAY, R.; POWERS, P.; ANDREW, M.; HULL, R. y GENT, M. (1987)
A randomized controlled trial of a low molecular weight heparin (enoxaparine) to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery.
N. Engl. J. Med., 315: 925-929.
- 566.- TURPIE, A.; LEVINE, M.; HIRSH, J.; CARTER, C.; JAY, R.; POWERS, P.; ANDREW, M.; MAGNANI, H.; HULL, R. y GENT, M. (1987)
A double blind randomized trial of ORG-10172 low molecular weight heparinoid in the prevention of deep vein thrombosis in thrombotic stroke.
Lancet, 1: 523-526.
- 567.- UROKINASE PULMONARY EMBOLISM TRIAL STUDY GROUP (1970)
Urokinase pulmonary embolism trial: phase I results.
J.A.M.A., 214: 2163-2172.
- 568.- VAN DEN BERG, E.; WALTERBUSCH, G.; GUTZEN, L.; RUMPF, K.; OTTEN, B. y FRÖHLICH, H. (1982)
Ergotism leading to threatened limb amputation or to death in two patients given heparin-dihydroergotamine prophylaxis.
Lancet, 24: 955-956.
- 569.- VAN OOIJEN, B. (1986)
Subcutaneous heparin and postoperative wound hematomas. A prospective, double-blind, randomized study.
Arch. Surg., 121: 937-940.
- 570.- VAN VLIET, K.; SMIT, G.; PIETERSE, J.; SCHOONBEE, H.; VAN VUREN, J. (1985)
Thrombelastographic diagnosis of blood coagulation in two freshwater fish species.
Comp. Biochem. Physiol., 82: 19-21.
- 571.- VON KAULLA, E. y VON KAULLA, K. (1967)
Antithrombin III and diseases.
Am. J. Clin. Pathol., 48: 69-80.
- 572.- VARA-THÖRBECK, R. y GUERRERO, J.A. (1980)
Le dextran et l'hémodilution dans la prévention de la thromboembolie postopératoire.
Acta Chir. Belg., 79: 249-253.
- 573.- VARA-THÖRBECK, R.; LOPEZ-QUINONES, M.; GUERRERO, J. y CASTRO, J. (1986)
Modificaciones tromboelastográficas inducidas por la hemodilución con dextrano en cirugía de cadera.
Cii. Esp., 40: 1061-1069.
- 574.- VARA-THÖRBECK, R. y ROSELL, J. (1988)
Invited commentary.
World. J. Surg., 12: 353-355.

- 575.- VERNESE, N.; SPILLERT, C.; FRANCO, C. y LAZARO, E. (1986)
Thrombelastographic evaluation of mini-dose heparin in minor surgical procedures.
Am. Surg., 52: 112-113.
- 576.- VERSTRAETE, M. (1985)
Cuestiones no aclaradas sobre la heparina.
Triángulo, 23: 47-53.
- 577.- VERMYLEN, C.; LEVIN, M.; LANHAM, J.; HARDISTY, R. y BARRATT, T. (1987)
Decreased sensitivity to heparin in vitro in steroid-responsive nephrotic syndrome.
Kidney Int., 31: 1396-1401.
- 578.- VINAZZER, H.A. (1988)
Test for screening of thromboembolism risk factors.
Rev. Iberoamer. Tromb. Haemostasis, 1: 18-20.
- 579.- WALKER, A. y JICK, H. (1980)
Predictors of bleeding during heparin therapy.
J.A.M.A., 244: 1209-1212.
- 580.- VINE, H., HILLMAN, B. y HESSEL, S. (1981)
Deep venous thrombosis: predictive value of signs and symptoms.
A.J.R., 136: 34-38.
- 581.- WARLOW, C.; OGSTON, D. y DOUGLAS, A. (1976)
Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Incidence and predisposing factors.
Br. Med. J., 1: 1178-1180.
- 582.- WEITZ, J.; MICHELSON, J. y GOLD, K. (1985)
Effects of intermittent pneumatic calf compression on postoperative thrombin and plasmin action.
Thromb. Haemostas., 54: 98-101.
- 583.- WEST, J.W. (1984)
Pulmonary embolism.
En: Wu, K.K. (ed.)
Pathophysiology and management of thromboembolic disorders;
Littleton, PSG, pp.: 351-376.
- 584.- WHEELER, H.B. (1985)
Diagnosis of deep vein thrombosis. Review of clinical evaluation and impedance plethysmography.
Am. J. Surg., 8: 7-13.
- 585.- WHEELER, H. y ANDERSON, F. (1982)
Impedance phlebography: the diagnosis of venous thromboembolism by occlusive impedance phethysmography.
En: Bernstein, E.F. (ed.)
Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease;
St. Louis, Mosby, pp.: 482-493.

- 586.- WETTERDAL, P. (1955)
Factors promoting thrombosis in more extensive gynecologic operations.
En: Koller, T. y Merz, W. (eds.)
Thrombosis and embolism, I International conference, Basel, Benno Schwabe & Co., pp: 499-503.
- 587.- WHITAKER, A.; ELMS, M. y MASCI, P. (1984)
Measurement of cross linked fibrin derivatives in plasma: a immunoassay using monoclonal antibodies.
J. Cli. Pathol., 37: 882-887.
- 588.- WHITFIELD, L. y LEVY, G. (1980)
Relationship between concentration and anticoagulant effect of heparin in plasma of normal subjects: magnitude and predictability of interindividual differences.
Clin. Pharmacol. Ther., 28: 509-516.
- 589.- WHITFIELD, L.; SCHENTAG, J. y LEVY, G. (1982)
Relationship between concentration and anticoagulant effect of heparin in plasma of hospitalized patients: magnitude and predictability of interindividual differences.
Clin. Pharmacol. Ther., 32: 503-516.
- 590.- WHITLON, D.; SADOWSKI, J. y SUTTIE, J. (1978)
Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition.
Biochemistry, 17: 1371-1377.
- 591.- WIJNJA, I. (1976)
Single doses ampoules, undertreatment and low-dose heparin prophylaxis.
N. Engl. J. Med., 294: pág. 116.
- 592.- WILLE-JORGESEN, P.; THORUP, J. y FISCHER, A. (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.
- 593.- WILLIAMS, H.T. (1971)
Prevention of postoperative deep vein thrombosis with perioperative subcutaneous heparin.
Lancet, 2: 950-952.
- 594.- WILLIAMS, W.J. (1975)
Trastorno de la hemostasis. Trombosis.
En: **Hematologia**, II; Barcelona, Salvat, pp.: 1282-1289.
- 595.- WOOD, E.; PRENTICE, C. y McNICOL, G. (1972)
Association of fibrinogen-fibrin-related antigen (FR-antigen) with postoperative deep-vein thrombosis and systemic complications.
Lancet, 1: 166-169.

- 596.- WU, K.K. (1984)
Thrombogenesis, atherogenesis and hypercoagulability.
En: **Pathophysiology and management of thromboembolic disorders**;
Littleton, PSG, pp.: 5-18.
- 597.- YAO, J.; BERGAN, J. y DEAN, R. (1982)
Radionuclide venography and simultaneous lung scanning.
En: Bernstein, E.F. (ed.)
Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease;
St. Louis, Mosby, pp.: 502-507.
- 598.- YETT, H.; SKILLMAN, J. y SALZMAN, E. (1978)
The hazards of aspirin plus heparin.
N. Engl. J. Med., 298: pág. 1092.
- 599.- YIN, E.; WESSLER, S. y STOLL, P. (1971)
Biological properties of the naturally occurring plasma
inhibitor to activated factor X.
J. Biol. Chem., 246: 3703-3711.
- 600.- ZIELINSKY, A.; HIRSH, J. y STRAUMAN, G. (1982)
The diagnostic value of the fibrinogen-fibrin fragment E anti-
gen assay in clinically suspected deep vein thrombosis.
Blood, 59: 346-350.
- 601.- ZUCKER, S. y CATHEY, M. (1969)
Control of heparin therapy. Sensitivity of the activated par-
tial thromboplastin time for monitoring the antithrombotic
effects of heparin.
J. Lab. Clin. Med., 73: 320-326.
- 602.- ZUCKERMAN, L.; COHEN, E.; VAGHER, J.; WOODWARD, E. y
CAPRINI, A. (1981)
Comparison of thrombelastography with common coagulation tests.
Thromb. Haemostas., 46: 752-756.
- 603.- ZWIERZINA, W.; KUNZ, F. y GLATZL, J. (1983)
Studies on a family with the factor VII defect.
Blut, 46: 47-55.