

Tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica en el paciente quirúrgico

E. Rocha* / J. A. Páramo* / B. Cuesta* / J. Fernández* /
M. Hernández* / A. Aranda*

Desde que en 1894 Von Strauch¹ sugirió, por primera vez, que la trombosis podía ser una complicación del periodo postoperatorio, las evidencias en este sentido han ido acumulándose y hoy se sabe que la enfermedad tromboembólica es una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados en general y en el periodo postoperatorio en particular.

Actualmente se admite que la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) postoperatoria varía desde un 15 % en pacientes sometidas a cirugía ginecológica hasta un 75 % en aquellos con fractura de cadera^{2, 3}. La incidencia de embolismo pulmonar (EP) fatal se ha estimado en un 0,1-0,8 % en intervenciones de cirugía general electiva^{4, 5}, el 3 % tras artroplastia total de cadera⁶, del 4-7 % en fracturas de cadera^{7, 8} y el 8 % en sujetos a los que se realiza una amputación mayor de extremidades inferiores⁹. Se calcula que, aproximadamente, 21.000 pacientes mueren cada año en Inglaterra¹⁰ y 100.000 en Estados Unidos¹¹ de embolismo pulmonar masivo, y este número aumenta considerablemente si se tiene en cuenta que muchos de los casos no son diagnosticados en vida. Se ha calculado que el uso habitual en cirugía general electiva de un método de profilaxis eficaz podría prevenir anualmente la muerte de 4.000-8.000 pacientes en el periodo postoperatorio¹². A parte del riesgo de muerte inmediata, no podemos olvidar la importancia del problema del síndrome postflebitico en los pacientes que sobreviven.

Hoy día nadie discute la importancia de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad tromboembólica postoperatoria. Sin embargo, en una encuesta, realizada en 1980¹³, entre 752 cirujanos ortopédicos y 663 cirujanos generales, se demostró que el 52 % y el 38 % respectivamente no utilizaban ningún método profiláctico, o recurrían exclusivamente a medidas fisioterápicas.

Si se quieren reducir los problemas derivados de la enfermedad tromboembólica postoperatoria, lo más lógico es el empleo de medidas preventivas. La profilaxis elegida debe ser aquella capaz de cumplir los siguientes requisitos: facilidad de utilización, eficacia, buena aceptación por los propios enfermos y el personal sanitario, aplicable a toda clase de pacientes, capaz de cubrir todo el periodo de riesgo, que en los pacientes quirúrgicos va desde el momento de la intervención hasta el 7.^o-10.^o día del postoperatorio, y con escaso número de complicaciones. Además debe requerir una monitorización escasa y tener el menor costo económico posible.

Identificación de grupos de riesgo

Se han identificado muchos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica postoperatoria¹⁴. Entre estos se han incluido edad, sexo, historia previa de tromboembolismo, neoplasias, obesidad, presencia de venas varicosas, fallo cardíaco congestivo, diabetes mellitus asociada, inmovilización prolongada, uso de anticonceptivos orales y hábito de fumar. Además, algunos tipos de intervenciones quirúrgicas, especialmente la cirugía ortopédica de las extremidades inferiores y la de la pelvis, así como aquella que implica un trauma operatorio directo de las venas, tienen un riesgo más elevado de enfermedad tromboembólica postoperatoria.

También se ha valorado la posible utilidad de la determinación de diversos parámetros analíticos de hemostasia preoperatoriamente, como indicadores de un riesgo elevado de la aparición de complicaciones tromboembólicas. Los resultados han sido contradictorios, y mientras en algunos estudios se ha encontrado que niveles elevados de fibrinógeno o de factor VIII, descenso de antibrombina III o antifactor X_a y reducción de la actividad fibrinolítica se asociaban con una alta incidencia de TVP postoperatoria¹⁵⁻²¹, en otros estudios esta relación no ha podido ser demostrada²²⁻²⁷.

Manejando algunas de estas variables clínicas y test de laboratorio se ha intentado averiguar posibles índices predictivos que permitan separar un grupo de pacientes con alto riesgo de presentar TVP. De esta forma se evitaría el empleo rutinario de tratamiento profiláctico, reservando el mismo para aquellos pacientes con riesgo elevado. En 1976, Clayton y cols.²⁸ describieron un índice predictivo basado en tres variables clínicas (edad, porcentaje de sobrepeso y presencia de varices) y dos analíticas (tiempo de lisis de euglobulinas y productos de degradación del fibrinógeno), que aplicaron con éxito en cirugía ginecológica y cuyos resultados han sido confirmados posteriormente²⁹. En la misma línea se ha utilizado un índice predictivo basado en dos variables clínicas (edad y porcentaje de sobrepeso) en cirugía gastrointestinal electiva²⁴. Sin embargo la utilización de estos índices predictivos no se ha generalizado y los diferentes tipos de tratamiento profiláctico han seguido utilizándose de manera rutinaria.

Más recientemente se ha tratado de averiguar nuevos índices predictivos^{30, 31} capaces de separar un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar TVP postoperatoria pese a recibir la terapéutica profiláctica habitual; esto permitiría investigar nuevas pautas de tratamiento en estos enfermos.

* Servicio de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Métodos profilácticos de la enfermedad tromboembólica

En la patogenia del tromboembolismo severo clásicamente se reconoce la importancia de tres mecanismos: estasis venoso, daño endotelial y activación de la coagulación sanguínea. Las medidas profilácticas que, hasta el momento, han sido utilizadas tratan de evitar uno o más de estos factores patogenéticos, e incluyen métodos mecánicos o físicos para prevenir el estasis, empleo de fármacos capaces de alterar la función plaquetar y su interacción con la pared del vaso lesionado, drogas anticoagulantes que impiden la activación del mecanismo de coagulación y utilización de sustancias capaces de activar el mecanismo fibrinolítico.

Un aspecto a tener en cuenta, a la hora de valorar los datos existentes, es la importancia de los criterios utilizados en cualquier ensayo clínico dirigido a evaluar la eficacia de un tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica. Deben ser siempre de tipo prospectivo, incluyendo un grupo control y un buen sistema de randomización para evitar la selección de los pacientes. Si es posible, deben ser de tipo doble ciego y, en caso contrario, la valoración final debe ser realizada por alguien que no conozca el tipo de tratamiento recibido por cada paciente. Los grupos deben ser comparables en cuanto a los diferentes factores de riesgo y el método estadístico utilizado debe ser el apropiado. El diagnóstico de enfermedad tromboembólica nunca puede ser de tipo clínico, por lo que es necesario utilizar métodos como la flebografía o el test del fibrinógeno marcado para el diagnóstico de TVP, y gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, angiografía o demostración necrópsica para el diagnóstico del EP.

Métodos físicos dirigidos a eliminar el estasis venoso

Es de sobra conocida la importancia del estasis venoso en la patogenia de la trombosis, así como la aparición del mismo en el preoperatorio, y fundamentalmente en el postoperatorio, como consecuencia de la inmovilización. Existen diversos métodos físicos dirigidos a combatir dicho estasis, entre los que destacan (Tabla I):

1. Deambulación precoz, elevación de las extremidades inferiores y fisioterapia: serían las técnicas menos complicadas, pero su eficacia es mucho menor que la de los métodos profilácticos más agresivos. Se acepta que estas medidas pueden contribuir a disminuir la incidencia de TVP postoperatoria, al incrementar el retorno venoso, pero existen escasos trabajos bien controlados.

2. Vendaje compresivo: su eficacia no está demostrada, aunque algunos trabajos recientes en los que se ha utilizado un sistema de compresión gradual, mayor cuanto más distalmente, han demostrado utilidad en la reducción de TVP tras cirugía general.

3. Estimulación muscular eléctrica: esta técnica, basada en la contracción muscular inducida por estimulación eléctrica, consigue incrementar el retorno venoso. Puesto que el método es doloroso, su aplicación queda limitada al período quirúrgico, cuando el paciente está bajo anestesia, no pudiendo utilizarse a lo largo del postoperatorio. En pacientes en los que se espera una deambulación muy precoz puede ser un método a considerar.

4. Compresión neumática intermitente: parece ser la técnica más eficaz de todos los métodos físicos empleados. No sólo aumenta el flujo sanguíneo, sino que también puede producir un incremento de la actividad fibrinolítica⁴⁷. Su

Tabla I. EFECTO DE DIVERSOS METODOS FISICOS SOBRE LA INCIDENCIA DE TVP POSTOPERATORIA DETECTADA POR EL TEST DEL FIBRINOGENO I²⁵

Métodos y autores	Incidencia TVP	
	Control	Tratamiento
<i>Elevación extremidades</i>		
Rosengarten y Laird, 1971 ³²	4/13 (31 %)	4/12 (33 %)
Browse y cols, 1974 ³³	16/97 (16 %)	19/97 (20 %)
<i>Compresión elástica</i>		
Flanc y cols, 1969 ³⁴	23/65 (35 %)	17/67 (25 %)
Rosengarten y cols, 1970 ³⁵	8/25 (32 %)	8/25 (32 %)
Tsapogay y cols, 1971 ³⁶	6/44 (14 %)	2/51 (4 %)
Browse y cols, 1974 ³³	26/90 (29 %)	22/90 (24 %)
Holford, 1976 ³⁷	48/98 (49 %)	23/98 (23 %)
Lewis y cols, 1976 ³⁸	21/62 (34 %)	7/62 (11 %)
Scurr y cols, 1977 ³⁹	26/70 (37 %)	8/70 (11 %)
Ohlund y cols, 1983 ⁴⁰	14/23 (61 %)	6/25 (24 %)
<i>Estimulación muscular eléctrica</i>		
Browse y Negus, 1970 ⁴¹	23/110 (21 %)	9/110 (8 %)
Nicolaidis y cols, 1972 ⁴²	9/60 (15 %)	1/60 (2 %)
Becker y Schampi, 1973 ⁴³	11/35 (35 %)	2/39 (5 %)
Rosenberg y cols, 1975 ⁴⁴	50/121 (41 %)	22/73 (30 %)
<i>Compresión neumática intermitente</i>		
Sabri y cols, 1972 ⁴⁵	12/39 (31 %)	2/39 (5 %)
Hills y cols, 1972 ⁴⁶	23/70 (33 %)	7/70 (10 %)
Roberts y Cotton, 1974 ⁴⁷	27/104 (27 %)	6/94 (6 %)
Clarks y cols, 1974 ⁴⁸	7/36 (19 %)	0/36 (0 %)
Knight y Dawson, 1976 ⁴⁹	19/60 (31 %)	8/61 (13 %)
Turpie y cols, 1977 ⁵⁰	12/63 (19 %)	1/65 (2 %)
Pedegana y cols, 1977 ⁵¹	5/28 (17 %)	1/28 (1 %)
Coe y cols, 1978 ⁵²	6/24 (25 %)	2/29 (7 %)
Skillman y cols, 1978 ⁵³	12/48 (25 %)	4/47 (8 %)
Hull y cols, 1979 ⁵⁴	19/29 (66 %)	2/32 (6 %)
McKenna y cols, 1980 ⁵⁵	9/12 (75 %)	1/10 (10 %)
Gallus y cols, 1983 ⁵⁶	21/47 (45 %)	7/43 (16 %)

mayor ventaja es la ausencia de efectos colaterales, por lo que es particularmente atractiva en pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas por el tratamiento con heparina a dosis bajas, teniendo especial interés los resultados obtenidos en cirugía prostática⁵², neurocirugía^{50, 53} y cirugía ortopédica de rodilla⁵⁴.

En general, se puede concluir que los diferentes métodos físicos consiguen una reducción del estasis venoso y disminuyen la incidencia de TVP, excepto en los pacientes de alto riesgo en que la intervención quirúrgica es consecuencia de un proceso neoplásico. Sin embargo no hay datos que permitan asegurar que estas medidas sean capaces de disminuir la extensión del trombo y, mucho menos, la mortalidad secundaria a embolismo pulmonar fatal. Su principal ventaja sería la ausencia de efectos colaterales, sobre todo complicaciones hemorrágicas. Esto hace que constituyan métodos profilácticos para considerar en pacientes de riesgo medio y bajo y, particularmente, en aquellos con riesgo hemorrágico.

Fármacos capaces de alterar la función plaquetar

Aunque el trombo venoso está, fundamentalmente, formado por fibrina y hemáties, en diversos estudios histológi-

cos se ha demostrado que, en ocasiones, existen agregados plaquetares en su lugar de origen. Esto ha hecho pensar que la adhesión de plaquetas al subendotelio en la zona lesionada del endotelio venoso, y la subsiguiente aparición de agregación plaquetar, puede ser la causa inicial de la formación del trombo. Si es cierto, el uso de agentes capaces de alterar la función plaquetar podría prevenir la lesión inicial y la subsiguiente aparición de un trombo venoso. Basándose en estos hechos se ha evaluado la eficacia profiláctica de diversos fármacos, sobre todo dextrano, aspirina, dipiridamol, hidroxicloquina y sulfpirazona.

Dextrano

Sus propiedades antitrombóticas han sido atribuidas a su capacidad de expandir el plasma con disminución del estasis venoso y de la viscosidad sanguínea, disminuir la adhesividad plaquetar y la reacción de liberación así como la agregación plaquetar, posiblemente por su acción sobre el factor con Willebrand⁵⁸⁻⁶⁰, alterar la polimerización del fibrinógeno⁶¹ y aumentar la susceptibilidad del coágulo de fibrina a la fibrinólisis^{62, 63}.

Los resultados obtenidos en diversos ensayos en cuanto a la eficacia antitrombótica del dextrano son contradictorios (Tabla II), sobre todo en pacientes sometidos a intervenciones de cirugía general y ginecológica. Por el contrario, siempre se ha encontrado una clara reducción de la incidencia de TVP en el postoperatorio de cirugía de cadera. Posiblemente, las razones de los mejores resultados en este último grupo deriven del hecho de que su administración se prolongaba más días. Además, en estos casos el diagnóstico de TVP se realizó por flebografía mientras que en cirugía general fue hecho por el test del fibrinógeno I¹²⁵; si los coágulos de fibrina son más susceptibles a la lisis en presencia de dextrano, es posible que trombos detectados con fibrinógeno I¹²⁵ no lo sean por una flebografía realizada en un momento determinado del postoperatorio.

Aunque también ha existido controversia, diversos estudios sobre un número importante de pacientes han demostrado que el dextrano reduce significativamente la incidencia de embolismo pulmonar fatal^{68, 73, 74}.

En cuanto a las complicaciones, la principal es el fallo cardíaco en sujetos con una reserva cardíaca limitada. Además se han descrito reacciones alérgicas, raramente de tipo anafilático, y cuadros de insuficiencia renal ocasional. Las complicaciones hemorrágicas aparecen con una fre-

Tabla II. INCIDENCIA DE TVP POSTOPERATORIA EN PACIENTES TRATADOS PROFILACTICAMENTE CON DEXTRANO

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Dextrano
<i>Cirugía general y ginecología</i>		
Bonnar y Walsh, 1972 ⁶⁴	15/140 (11%)	1/120 (1%)
Bonnar y cols, 1973 ⁶⁵	10/45 (36%)	2/45 (4%)
Carter y Eban, 1973 ⁶⁶	10/101 (10%)	1/106 (1%)
Becker y Schampí, 1973 ⁴³	11/35 (31%)	13/42 (31%)
Scottish Study, 1974 ⁶⁷	47/128 (37%)	32/128 (25%)
Kline y cols, 1975 ⁶⁸	32/121 (26%)	20/94 (21%)
<i>Cirugía de cadera</i>		
Ahlberg y cols, 1968 ⁶⁹	16/45 (36%)	5/39 (13%)
Johnson y cols, 1968 ⁷⁰	13/25 (52%)	1/27 (4%)
Myhre y cols, 1969 ⁷¹	22/55 (40%)	11/55 (20%)
Evart y Feils, 1971 ⁷²	10/20 (50%)	5/29 (26%)

cuencia mayor que con otros métodos profilácticos, a excepción de los anticoagulantes orales⁷⁵. Si a esto unimos el costo económico y la necesidad de su aplicación por vía intravenosa, existen razones suficientes como para excluir a este fármaco para la profilaxis sistemática, aunque es efectivo, y puede ser recomendado, en pacientes determinados en los que no pueden usarse los métodos profilácticos habituales.

Aspirina

Se absorbe en estómago e intestino delgado, alcanzando su máxima concentración plasmática a los 15-20 minutos de la ingesta⁷⁶. Su efecto antitrombótico es atribuido a su capacidad de inhibir la agregación plaquetar al producir una acetilación irreversible de la ciclooxigenasa plaquetar⁷⁷, con lo que impide la síntesis de prostaglandinas, fundamentalmente el tromboxano A₂, modificando de esta manera el balance tromboxano/prostaciclina⁷⁸. Además inhibe la adhesividad plaquetar al colágeno⁷⁹, provoca un descenso en los niveles de diversos factores de coagulación, cuando se administra a dosis de 1-2 g/día⁸⁰, e incrementa la actividad fibrinolítica⁸¹⁻⁸³. Por último, prolonga el tiempo de hemorragia⁸⁴, hecho que se consigue con dosis de 300 mg, siendo más susceptibles los varones⁸⁵.

La eficacia de la aspirina en la prevención de la enfermedad tromboembólica postoperatoria ha sido objeto de muchas discusiones, y los resultados de los diversos ensayos clínicos realizados han sido contradictorios. En cirugía general, pese a que algunos han obtenido buenos resultados, es donde existe la máxima controversia (Tabla III), por lo que en la actualidad se considera que no debe utilizarse,

Tabla III. ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE TVP POSTOPERATORIA EN CIRUGIA GENERAL

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Aspirina
O'Brien y cols, 1971 ⁸⁶	13/20 (65%)	14/19 (74%)
O'Sullivan y Renney, 1972 ⁸⁷	47/100 (47%)	18/100 (18%)
Medical Research Council, 1972 ⁸⁸	33/150 (22%)	41/153 (27%)
Clagett y Salzman, 1975 ⁸⁹	10/49 (20%)	3/49 (6%)
Renney y cols, 1976 ⁹⁰	24/85 (28%)	12/85 (14%)
Loew y cols, 1977 ⁹¹	5/57 (9%)	19/63 (30%)
Butterman y cols, 1977 ⁹²	63/175 (36%)	20/79 (26%)
Plante y cols, 1979 ⁹³	14/66 (21%)	1/38 (3%)

Tabla IV. ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE TVP POSTOPERATORIA EN CIRUGIA DE CADERA

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Aspirina
Salzman y cols, 1971 ⁹⁴	23/67 (34%)	6/43 (14%)
Soreff y cols, 1975 ⁹⁵	7/18 (36%)	10/21 (47%)
Dechavanne y cols, 1975 ⁹⁶	8/20 (40%)	10/20 (50%)
Shondorf y Hey, 1976 ⁹⁷	27/45 (60%)	16/30 (53%)
Jennings y cols, 1976 ⁹⁸	—	27/340 (8%)
McKenna y cols, 1976 ⁹⁹	20/23 (88%)	1/9 (11%)
Harris y cols, 1977 ¹⁰⁰	23/51 (45%)	11/44 (25%)
Morris y Mitchell, 1977 ¹⁰¹	16/24 (67%)	20/32 (63%)
Hume y cols, 1977 ¹⁰²	20/40 (50%)	12/41 (29%)
Tscherne y cols, 1978 ¹⁰³	35/65 (54%)	32/95 (34%)
Stamatakis y cols, 1978 ¹⁰⁴	—	24/30 (80%)
Hume y cols, 1978 ¹⁰⁵	21/54 (39%)	18/58 (31%)
McKenna y cols, 1980 ⁵⁵	9/12 (75%)	1/12 (8%)
Rocha y cols, 1985 ¹⁰⁶	9/30 (30%)	2/60 (3%)

teniendo en cuenta la alta eficacia de las dosis bajas de heparina o de la compresión neumática intermitente.

Sin embargo, desde el primer estudio realizado por Salzman⁹⁴ en cirugía ortopédica, que consiguió unos resultados espectaculares, la evidencia de la utilidad de la aspirina en la cirugía de cadera y rodilla se ha ido acumulando hasta la actualidad (Tabla IV).

La posible razón para esta discordancia en los resultados en cirugía general y ortopédica puede ser la diferencia patogénica de la trombosis venosa en ambos tipos de cirugía. En la cirugía ortopédica el trauma venoso directo explicaría la alta frecuencia de trombosis proximales en las extremidades inferiores y hace pensar que el posible papel de las plaquetas en su aparición debe ser mayor que en otros tipos de cirugía^{106, 107}.

Otro aspecto importante a considerar en la profilaxis con aspirina es que posiblemente su eficacia sea menor, si es que existe, en las mujeres que en los varones^{100, 107, 108}. Sin embargo esta diferencia en ambos sexos no parece existir en cuanto a la prevención del embolismo pulmonar fatal⁹⁸.

Las hemorragias, particularmente del tracto gastrointestinal, serían una complicación esperada de este tipo de profilaxis, pero en los diversos estudios realizados no se ha demostrado este problema.

Se desconoce cuál es la dosis óptima de aspirina como agente antitrombótico. En el hombre aparece inactivación de la ciclooxigenasa plaquetar veinticuatro horas después de la ingesta oral de una dosis tan baja como 20 mg, mientras que 300-600 mg producen inhibición total durante 24 horas¹⁰⁹. En teoría, una dosis elevada puede aumentar la tendencia trombótica por inhibición de la formación de prostaciclina en la pared del vaso; sin embargo este hecho no se ha demostrado clínicamente. Recientemente se ha demostrado eficacia de dosis tan bajas como 250 mg/día en la prevención de TVP en cirugía de cadera^{106, 107}.

Otros fármacos que alteran la función plaquetar

Existen otros fármacos que han sido evaluados en la prevención de la enfermedad tromboembólica postoperatoria. Entre ellos están el dipiridamol, la sulfipirazona, la hidroxycloquina, el flubiprofeno, el triflusal y la combinación aspirina-dipiridamol^{90, 94, 102, 110-119}. Los resultados obtenidos con todos ellos son aún escasos, lo que no permite disponer de conclusiones valorables acerca de la utilidad de los mismos en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

Drogas que impiden la activación del mecanismo de coagulación

El empleo de agentes que interfieren en los mecanismos de coagulación ha constituido un avance muy importante en

la prevención de la enfermedad tromboembólica postoperatoria, habiéndose empleado dos grandes grupos de fármacos, los anticoagulantes orales y la heparina. Más recientemente se ha evaluado también la utilidad de la combinación heparina-dihidroergotamina, así como algunos análogos semisintéticos de la heparina y diversos preparados de heparina de bajo peso molecular.

Anticoagulantes orales

Actúan por una acción antagonista de la vitamina K en el hígado, con lo que se impide la carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores de coagulación II, VII, IX y X, sin la que dichos factores no intervienen en la activación del mecanismo de coagulación.

Existen diversos estudios que demuestran su eficacia en la prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes de alto riesgo, pero sólo algunos de ellos (Tabla V) son valorables por utilizar simultáneamente un grupo control y un método de diagnósticos objetivo. En cuanto a la incidencia de TVP hay una clara discordancia entre los estudios que han empleado la flebografía y aquellos que utilizaron el fibrinógeno I¹²⁵ como método diagnóstico, con una eficacia marcada en los primeros que no era confirmada en los otros. Este hecho puede ser debido a la incapacidad de los anticoagulantes orales, que comienzan a administrarse en el momento de la cirugía, para prevenir los pequeños trombos que se producen durante la intervención, o inmediatamente después, y que pueden ser detectados con el test del fibrinógeno marcado. Sin embargo los resultados de la flebografía y de la autopsia sugieren que este tipo de tratamiento previene la formación de trombos con significado clínico. Además parece clara la protección contra la progresión del trombo y, lo que es más importante, contra el desarrollo de embolismo pulmonar fatal.

Un inconveniente importante es la frecuencia de complicaciones hemorrágicas, significativamente elevada en la mayoría de los estudios realizados. La frecuencia de hemorragias fatales en pacientes que reciben profilaxis con warfarina se ha evaluado en un 0,3 %⁷⁵. Para minimizar este riesgo es necesario realizar un control de laboratorio cuidadoso para mantener el tiempo de protrombina en los niveles adecuados.

A la vista de lo expuesto, se puede concluir que, aunque los anticoagulantes orales constituyen un método eficaz de profilaxis, el aumento de complicaciones hemorrágicas y la necesidad de una monitorización de laboratorio frecuente, hacen que este tipo de tratamiento deba ser reservado para aquellos pacientes de riesgo muy alto en los que otros métodos profilácticos sean ineficaces.

Tabla V. PROFILAXIS CON ANTICOAGULANTES ORALES EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA EN CIRUGIA DE CADERA

Autores	Control		Tratamiento	
	TVP	EP fatal	TVP	EP fatal
Sewit y Gallagher, 1959 ¹²⁰		15/150 (10 %)		2/150 (1 %)
Esqueland y cols, 1966 ⁷		7/100 (7 %)		1/100 (1 %)
Morris y Mitchell, 1976 ¹²¹		6/74 (8 %)		0/75 (0 %)
Borgstrom y cols, 1965 ¹²²	16/29 (56 %)		3/29 (10 %)	
Hamilton y cols, 1970 ¹²³	19/38 (50 %)		10/38 (26 %)	
Pinto, 1970 ¹²⁴	8/25 (32 %)		9/25 (36 %)	
Hume y cols, 1973 ¹²⁵	8/19 (42 %)		10/17 (59 %)	

Heparina

El uso profiláctico de heparina fue iniciado por Sharnoff¹²⁶ que demostró la existencia de un aumento de la coagulación sanguínea durante y después de la cirugía y relacionó este hecho con la formación del trombo. Más tarde, comprobó que esta alteración podía ser evitada con la administración de un régimen profiláctico con heparina¹²⁷. Desde entonces son múltiples los trabajos en los que se ha utilizado este tipo de tratamiento, siendo la dosis más empleada la de 5.000 UI cada 8-12 horas, administradas por vía subcutánea, comenzando la primera dosis 2 horas antes de la intervención. La heparina puede administrarse en forma de sal cálcica o sódica y existe controversia respecto a la eficacia de cada una de ellas. La sal sódica parece aboserberse más rápidamente por vía subcutánea, pero el significado clínico de esta diferencia no ha sido bien evaluado. Este tratamiento no exige ninguna monitorización de laboratorio, lo que facilita en gran medida su utilización en gran escala.

En cuanto al mecanismo de acción de la heparina, hoy se sabe que se fija en un primer paso a los residuos de lisina de la antitrombina III induciendo un cambio conformacional que hace más accesible el centro arginina de la misma al centro activo serina de la trombina¹²⁸. La heparina acelera el grado de inhibición de la antitrombina III sobre varias serinproteasas de la cascada de la coagulación, y en particular del factor X_a y la trombina¹²⁹⁻¹³¹. La inhibición del factor X_a por antitrombina III se ve acelerada por bajas concentraciones de heparina, habiéndose demostrado que dicha acción es más importante en el contexto de la profilaxis que la capacidad de la antitrombina III para neutralizar la trombina¹³², constituyendo este hecho la base para el uso profiláctico de dosis bajas de heparina. Aunque el mecanismo de acción exacto de esta forma de profilaxis está aún por dilucidar, existen diversos hechos que hacen pensar que la heparina actúa en lugares muy diversos dentro del mecanismo de la hemostasia.

Un gran número de ensayos clínicos han demostrado la eficacia del tratamiento con bajas dosis de heparina (Tabla VI) en la prevención de trombosis venosa profunda

Tabla VII. HEPARINA A DOSIS BAJAS EN LA PREVENCIÓN DE TVP DETECTADA POR EL TEST DE FIBRINOGENO I²⁵ EN CIRUGIA ORTOPEDICA

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Heparina
Kakkar, 1972 ¹³⁵	7/18 (39 %)	4/15 (27 %)
Gallus, 1973 ¹³⁹	11/23 (48 %)	3/23 (13 %)
Evarts y Alfidi, 1973 ¹⁵²	—	7/25 (28 %)
Hume, 1973 ¹⁵³	8/19 (42 %)	6/18 (33 %)
Hampson y cols, 1974 ¹⁵⁴	28/52 (54 %)	22/48 (46 %)
Morris y cols, 1974 ¹⁵⁵	16/32 (50 %)	3/27 (11 %)
Harris, 1974 ¹⁵⁶	—	11/20 (55 %)
DeChavanne y cols, 1975 ⁹⁶	13/27 (48 %)	2/27 (7 %)
VT Study Group, 1975 ¹⁵⁷	11/30 (37 %)	2/38 (5 %)
Sagar y cols, 1976 ¹⁵⁸	22/32 (69 %)	8/25 (32 %)
Mannucci y cols, 1976 ¹⁵⁹	22/51 (45 %)	9/45 (20 %)
Morris y Mitchell, 1977 ¹⁰¹	16/24 (67 %)	12/24 (50 %)
Moscovitz y cols, 1978 ¹⁶⁰	19/32 (59 %)	8/35 (23 %)
Xabregas y cols, 1978 ¹⁶¹	12/25 (48 %)	0/25 (0 %)
Leyvraz y cols, 1983 ¹⁶²	—	16/41 (39 %)
Bergqvist, 1985 ¹⁶³	—	11/190 (6 %)

tras cirugía general electiva. En muchos de estos estudios fueron incluidos pacientes que eran sometidos a cirugía por procesos neoplásicos, y por tanto de alto riesgo; el tratamiento en estos pacientes demostró también una alta eficacia. Incluso, se han publicado buenos resultados en cirugía general con dosis ultrabajas de heparina administradas por vía intravenosa; concretamente la administración de 1 UI/kg/hora de heparina, durante la intervención y a lo largo de 3-5 días durante el postoperatorio, redujo la incidencia de TVP de un 22 % en el grupo control a un 4 % en el grupo tratado¹⁵⁰. Posiblemente estas dosis ultrabajas actúen liberando glucosaminoglicanos, con efecto anticoagulante, del endotelio vascular^{150, 151}.

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica, fundamentalmente de cadera, los resultados (Tabla VII) han sido mucho menos satisfactorios, y junto a algunos que muestran beneficios otros encuentran una ausencia total de eficacia. Es necesario advertir que en muchos casos no se utilizó la flebografía como método diagnóstico, único capaz de detectar las trombosis femorales aisladas que son muy frecuentes en este tipo de intervención. De aquí la necesidad de tener precaución en la interpretación de estos resultados.

También existe discusión acerca de la eficacia de la heparina a dosis bajas en la cirugía prostática; mientras en un estudio¹⁶⁵ había una reducción significativa de TVP, en otros dos el tratamiento era ineficaz^{52, 158}.

La mayoría de los trombos venosos, en pacientes sometidos a intervenciones de cirugía general, se producen en las venas de las pantorrillas, y una tercera parte sufren una extensión proximal, siendo en estos casos en los que se produce el embolismo pulmonar. De aquí la importancia del efecto de cualquier método profiláctico sobre la extensión proximal del trombo cuando este se produce. El mismo se ha evaluado, al menos, en 4 estudios^{14, 137, 139, 142}, habiéndose comprobado una clara reducción de su incidencia en los pacientes tratados con dosis bajas de heparina respecto al grupo control.

Un último aspecto a valorar es la prevención del embolismo pulmonar, sobre todo del embolismo fatal. El trabajo más importante realizado en este sentido es el llevado a cabo por el International Multicentre Trial¹⁴ en el que se incluyeron 2.074 pacientes en el grupo control y 2.045 en el grupo que recibió tratamiento con heparina a dosis bajas. De los pacientes fallecidos en el periodo postoperatorio, se pudo comprobar mediante necropsia que la causa de la muerte fue un embolismo pulmonar masivo en 16 casos del

Tabla VI. HEPARINA A DOSIS BAJAS EN LA PROFILAXIS DE TVP DETECTADA POR EL TEST DEL FIBRINOGENO I²⁵ EN CIRUGIA GENERAL

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Heparina
Kakkar y cols, 1971 ¹³³	7/27 (26 %)	1/26 (42 %)
Williams, 1971 ¹³⁴	12/29 (41 %)	4/27 (15 %)
Kakkar y cols, 1972 ¹³⁵	17/39 (42 %)	3/29 (8 %)
Gordon-Smith y cols, 1972 ¹³⁶	21/50 (42 %)	4/48 (8 %)
Nicolaidis y cols, 1972 ¹³⁷	29/122 (29 %)	1/122 (1 %)
Ballard y cols, 1973 ¹³⁸	16/55 (29 %)	2/55 (4 %)
Gallus y cols, 1973 ¹³⁹	19/118 (16 %)	2/108 (2 %)
McCarthy y cols, 1974 ¹⁴⁰	47/128 (37 %)	15/128 (12 %)
Lahnborg y cols, 1974 ¹⁴¹	11/54 (20 %)	3/58 (5 %)
Scottish Study, 1974 ⁶⁷	47/128 (37 %)	15/128 (12 %)
Corrigan y cols, 1974 ¹⁴²	121/434 (28 %)	22/320 (7 %)
Rosenberg y cols, 1974 ¹⁴³	30/71 (42 %)	3/46 (7 %)
International Multicentre Trial, 1975 ¹⁴	164/667 (25 %)	48/625 (8 %)
Rem y cols, 1975 ¹⁴⁴	34/95 (36 %)	11/83 (13 %)
Covey y cols, 1975 ¹⁴⁵	5/52 (10 %)	4/53 (7 %)
Gallus y cols, 1976 ¹⁴⁶	66/412 (16 %)	13/362 (4 %)
Gruber y cols, 1977 ¹⁴⁷	36/100 (36 %)	12/94 (13 %)
Kiil y cols, 1978 ¹⁴⁸	27/657 (4 %)	13/643 (2 %)
Coe y cols, 1978 ⁵²	6/24 (25 %)	6/28 (21 %)
Groote-Schuur Hospital, 1979 ¹⁴⁹	27/99 (27 %)	12/100 (12 %)

grupo control y sólo en 2 de los pacientes tratados, con diferencias claramente significativas. Este mismo hecho ha sido posteriormente confirmado en otros ensayos clínicos^{158, 167}.

Potencialmente, el mayor problema de la profilaxis con dosis bajas de heparina es la posible aparición de complicaciones hemorrágicas en los pacientes quirúrgicos. Se ha realizado una evaluación de las complicaciones hemorrágicas en ocho ensayos clínicos, sin que en ningún caso se presentase una hemorragia fatal que pudiese ser atribuida a la heparina, o existiese un aumento de los requerimientos transfusionales. En cuanto a la incidencia de hematoma en la zona quirúrgica existen tres trabajos en los que se ha demostrado un aumento de la misma^{14, 146, 168}, mientras que en otros cinco^{67, 135-137, 148} no se encontraron estas diferencias. Es necesario advertir que el único de los ensayos que fue de tipo doble ciego¹⁴⁸ no mostró diferencias en la incidencia de hematomas y en los otros los resultados pueden ser fácilmente criticados por este hecho. Considerando globalmente los diversos estudios parece existir un pequeño, pero significativo, aumento de la incidencia de hemorragias en los pacientes que reciben un esquema de heparina cada 8 horas, mientras que este riesgo desaparece cuando la dosis se administra cada 12. Parece claro que, aunque el riesgo hemorrágico es mínimo, pueden aparecer complicaciones serias en pacientes que reciben bajas dosis de heparina y tienen previamente algún defecto de hemostasia desconocido.

A la vista de todo lo expuesto, se puede concluir que la administración de heparina a dosis bajas es un método eficaz y económico en la prevención de la enfermedad tromboembólica, en pacientes sometidos a cirugía electiva abdominal y torácica, con escaso riesgo de complicaciones hemorrágicas. En neurocirugía la eficacia es alta pero la incidencia de complicaciones hemorrágicas es elevada. Sin embargo, en cirugía ortopédica y prostática los resultados son inciertos y ello ha obligado a buscar pautas alternativas que aporten una mayor seguridad.

Combinación de heparina y dihidroergotamina

Dado que diversos cambios en la coagulación sanguínea y el estasis circulatorio se consideran factores de riesgo en la patogénesis del tromboembolismo venoso, es lógico pensar en el efecto beneficioso de métodos que traten de eliminarlos. La asociación de heparina con un potente vasoconstrictor como es la dihidroergotamina, teóricamente sería capaz de minimizar ambos factores. Estudios experimentales han demostrado que la dihidroergotamina produce un incremento importante y persistente del tono basal de las venas aisladas, incluso a dosis bajas¹⁶⁹⁻¹⁷³, probablemente debido a un efecto sobre los receptores alfa-adrenérgicos¹⁷¹. También se sabe que las venas varicosas humanas tienen una especial sensibilidad a la dihidroergotamina, por aumentar ésta el retorno venoso en las mismas^{169, 172}. En un estudio reciente¹⁷⁴, se ha comprobado que este fármaco produce una marcada constricción de las venas de las extremidades inferiores, e induce simultáneamente una serie de modificaciones importantes de la hemostasia.

Se han publicado en los últimos años diversos trabajos que demuestran la eficacia de la combinación heparina-dihidroergotamina^{8, 31, 92, 175-182} en pacientes sometidos a intervenciones de cirugía general, pero la reducción de la incidencia de TVP en comparación con el empleo exclusivo de heparina no parece ser importante en la mayoría de los casos al comparar ambas pautas de tratamiento.

Sin embargo, en los grupos de pacientes con riesgo muy elevado, concretamente en la cirugía ortopédica de cadera, esta combinación sí ha aportado un claro beneficio sobre el

Tabla VIII. HEPARINA-DIHIROERGOTAMINA EN LA PREVENCIÓN DE TVP EN CIRUGIA DE CADERA

Autores	Incidencia TVP	
	Control	Tratamiento
Sagar y cols, 1976 ¹⁵⁸	22/32 (69 %)	4/25 (16 %)
Tsecherne y cols, 1978 ¹⁸³	161/323 (50 %)	81/323 (25 %)
Kakkar y cols, 1979 ⁸	—	20/100 (20 %)
Schondorf y Weber, 1980 ¹⁸⁴	22/162 (14 %)	6/162 (4 %)
Lahnborg, 1980 ¹⁸⁵	74/190 (39 %)	30/190 (16 %)
Comerota y cols, 1985 ¹⁸⁶	14/40 (35 %)	4/39 (10 %)
Kakkar y cols, 1985 ¹⁸⁷	—	131/500 (26 %)
Alfaro y cols, 1986 ¹⁶⁴	11/30 (36 %)	6/30 (20 %)

empleo de heparina de manera aislada (Tabla VIII), aunque en ningún caso se ha logrado una reducción en la incidencia de TVP similar a la obtenida en la cirugía abdominal.

Análogos semisintéticos de la heparina

Se ha usado un análogo de heparina aislado de las vías respiratorias del ganado vacuno. El producto, denominado SSHA, tiene un peso molecular de aproximadamente 7.000, por tanto sensiblemente inferior al de la mayoría de las heparinas comerciales existentes. Aunque es prácticamente inactivo "in vitro", tiene una marcada capacidad de potenciar la acción anti-factor X_a "in vivo" con un efecto inhibitorio muy pequeño sobre el mecanismo de coagulación¹⁸⁸⁻¹⁹³. Es posible que el SSHA actúe liberando heparan sulfato de las células endoteliales¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

Los ensayos clínicos, en grupos amplios de enfermos, realizados hasta el momento^{197, 198}, han demostrado que el SSHA es tan eficaz como la heparina a dosis bajas en la prevención de TVP postoperatoria en cirugía general y ginecológica. La principal utilidad esperada de este preparado era la posible reducción de las complicaciones hemorrágicas, respecto al tratamiento con heparina, sin embargo en los ensayos realizados la incidencia de estas complicaciones ha sido similar con ambos tipos de tratamiento.

También se ha utilizado otro análogo semisintético de heparina denominado SP54, con un peso molecular aproximado de 6.000. Al igual que el SSHA, el SP54 tiene muy escasa actividad "in vitro", pero posee un potente efecto inhibitorio sobre el factor X_a "in vivo"^{199, 200}, habiéndose demostrado su eficacia en un ensayo clínico²⁰¹.

Heparina de bajo peso molecular

Desde que en 1976²⁰² se describió por primera vez que una heparina de bajo peso molecular producía en el hombre niveles más elevados de anti-factor X_a que la heparina no fraccionada, han sido muy numerosas las investigaciones realizadas sobre este tipo de preparados tanto "in vivo" como "in vitro". En contraposición a lo que ocurre con la heparina no fraccionada, los preparados de bajo peso molecular muestran una falta de correlación entre los ensayos "in vitro" y su efecto "in vivo", lo que complica en gran medida el correcto entendimiento de su acción antitrombótica²⁰³.

Hoy se sabe que existen dos tipos de heparina, una con alta y otra con baja afinidad por la antitrombina III. Esta tiene muy poca actividad "in vitro", mientras que aquella posee una actividad específica dos veces mayor que la de la heparina no fraccionada²⁰⁴. Sin embargo, la heparina no

fraccionada es más eficaz que la de alta afinidad para inhibir experimentalmente trombosis venosa después de periodos de estasis, lo que sugiere que la fracción de baja afinidad es responsable de una parte de la acción antitrombótica de la heparina^{205, 206}.

Las preparaciones de heparina de bajo peso molecular tienen un peso molecular que varía de 4.000 a 9.000 daltons y muestran una marcada acción anti factor X_a, con escaso efecto sobre la inhibición de la trombina. Poseen propiedades antitrombóticas sobre diversos modelos animales de experimentación²⁰⁷⁻²⁰⁹. Cuando se inyectan a voluntarios se alcanzan niveles de actividad anti-factor X_a más altos y prolongados que los obtenidos con una dosis equivalente de heparina no fraccionada^{210, 211}, pero esta acción no correlaciona con los datos obtenidos por los estudios "in vitro".

Pese a que se ha especulado con una posible acción fibrinolítica de la heparina de bajo peso molecular, por liberación de activador tisular del plasminógeno del endotelio, que podría ser la responsable de la actividad antitrombótica de la misma, éste hecho no ha podido ser demostrado hasta la actualidad.

Partiendo de estos hechos son ya varios los ensayos clínicos realizados en los que se ha comparado la eficacia de una pauta clásica de heparina no fraccionada, con otra en la que se utilizaba un preparado de bajo peso molecular. En todos ellos, se ha demostrado que estos últimos son, al menos, tan eficaces como aquella en la prevención de TVP en el postoperatorio de cirugía general^{163, 212-216}. En la actualidad sigue existiendo una gran controversia sobre si la heparina de bajo peso molecular aumenta la incidencia de complicaciones hemorrágicas, pues mientras algunos no han demostrado este hecho²¹²⁻²¹⁶, otros sí han encontrado un claro aumento de las mismas^{163, 217-220}.

A la vista de lo expuesto, parece claro que es necesario esperar a los resultados de nuevos estudios, en marcha en la actualidad, para establecer de una manera definitiva la relación beneficio/riesgo de las heparinas de bajo peso molecular y, por tanto, su utilidad en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

Sustancias capaces de activar el mecanismo fibrinolítico

Desde hace algunos años se sabe que hay un descenso de la actividad fibrinolítica a lo largo del postoperatorio que es más intenso el día después de la cirugía. Algunos trabajos han descrito que este descenso es mayor en los pacientes que desarrollan TVP^{17, 221}, aunque en otros no se ha confirmado este hecho^{16, 222}. Estas discordancias posiblemente sean debidas a la influencia de otros factores en la actividad fibrinolítica, tales como la existencia de una enfermedad maligna¹⁵ y, sobre todo, a problemas de metodología¹⁹.

Más recientemente se ha visto que los niveles del inhibidor del activador tisular del plasminógeno se elevan considerablemente después de la cirugía y en la enfermedad trombótica^{21, 223-227}, y algunos han encontrado una clara correlación entre este hecho y la aparición de trombosis^{227, 228}. Este aumento del inhibidor podría ser el responsable de la caída de la actividad fibrinolítica a lo largo del postoperatorio.

El conocimiento de estos hechos condujo hace algunos años a la realización de ensayos clínicos administrando una combinación de fenformina y etilestrenol, en las semanas previas a la cirugía, en un intento de reducir la incidencia de TVP postoperatoria. Aunque el tratamiento era capaz de aumentar la actividad fibrinolítica antes de la cirugía no logró reducir la caída postoperatoria de la misma ni la incidencia de TVP^{229, 230}. Sin embargo, esta misma combi-

nación disminuyó la frecuencia de trombosis venosas recurrentes en otro estudio²³¹.

La administración de una simple dosis de estanzolol, por vía intramuscular, en voluntarios sanos, provoca un aumento significativo del activador tisular del plasminógeno y del plasminógeno en las 24-48 horas siguientes a su administración²³². Esta misma dosis única es capaz de evitar el descenso del activador tisular del plasminógeno, así como de aumentar el nivel plasmático de plasminógeno, a las 24 horas de la intervención en un grupo de pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor con alto riesgo de TVP, en comparación con un grupo no tratado de las mismas características²³³. Todo ello sugiere que este fármaco puede ser eficaz en la prevención de TVP postoperatoria. Sin embargo, en el único ensayo clínico realizado hasta el momento²³⁴, pese a que el estanzolol previno la caída de la actividad fibrinolítica postoperatoria, no fue capaz de disminuir la incidencia de TVP tras cirugía abdominal mayor.

Pese a estos fracasos iniciales, la posibilidad de utilizar sustancias capaces de activar el mecanismo fibrinolítico en la prevención de TVP sigue constituyendo una vía atractiva que merece evaluarse más profundamente. Los resultados obtenidos hasta ahora sugieren que es necesario estudiar más a fondo los cambios que se producen en el mecanismo fibrinolítico a lo largo del postoperatorio y su relación con la aparición de TVP. El exacto conocimiento de esta relación haría más racionales los intentos terapéuticos en este sentido.

Resumen final y conclusiones

En la actualidad, nadie discute la importancia de la enfermedad tromboembólica como complicación capaz de producir una alta morbilidad y mortalidad a lo largo del postoperatorio de diversas intervenciones quirúrgicas. Este hecho ha llevado a recomendar el empleo de medidas profilácticas del tromboembolismo venoso en todos los pacientes quirúrgicos de alto riesgo. Sin embargo, el trabajo de Morris¹³ demostró que esta recomendación no es seguida por un buen número de cirujanos. Las razones que expliquen esta discordancia pueden ser dos. De una parte, la poca frecuencia de evidencia clínica de enfermedad tromboembólica y, sobre todo, la escasa mortalidad derivada de esta complicación. De otra, la posible preocupación de que el riesgo de enfermedad tromboembólica sea sustituido por el riesgo de complicaciones hemorrágicas. A nuestro entender, los datos y la experiencia existentes hasta el momento hacen necesaria la generalización de medidas profilácticas en la práctica quirúrgica, capaces de prevenir la enfermedad tromboembólica en general y el embolismo pulmonar fatal en particular.

Una de las principales cuestiones, aún pendientes de solución, es la forma de seleccionar aquellos pacientes que necesitan algún tipo de tratamiento profiláctico. Hasta ahora no se han encontrado índices predictivos que permitan, de una manera satisfactoria, dicha selección. Esto hace que, en general, deba recomendarse la utilización de medidas profilácticas para todos aquellos enfermos, mayores de 40 años, que vayan a ser sometidos a una intervención quirúrgica mayor.

La elección de un método determinado de tratamiento profiláctico debe hacerse en función de obtener la máxima eficacia, con el menor costo económico y los mínimos riesgos. Como bien dice Kakkar¹⁰, básicamente es una cuestión de relación beneficio/riesgo. Hoy hay razones suficientes para aceptar que los beneficios potenciales del tratamiento profiláctico con heparina a dosis bajas, en cirugía general electiva, son mucho más elevados que el

posible riesgo de hemorragias. La evidencia de la eficacia del mismo es suficiente para recomendarlo de una forma general. Esta forma de profilaxis está contraindicada en pacientes con un defecto de hemostasia, historia hemorrágica y úlcera gastroduodenal activa. En estos casos la compresión neumática intermitente podría constituir una medida alternativa.

Los resultados del tratamiento con heparina a dosis bajas no son concluyentes en la cirugía prostática y son deficientes en la de rodilla. En los pacientes neuroquirúrgicos la heparina es eficaz, pero el riesgo de complicaciones hemorrágicas severas es elevado. Es por ello que se ha buscado otros posibles métodos alternativos. Existen datos suficientes para pensar que la compresión neumática intermitente puede alcanzar un alto grado de eficacia en estos casos.

En la cirugía de cadera tampoco ha demostrado ser eficaz. Se han comunicado buenos resultados en estos pacientes con 4 formas de profilaxis: anticoagulantes orales, dextrano, aspirina y combinación de heparina-dihidroergotamina. Los anticoagulantes orales y el dextrano tienen el inconveniente del alto riesgo hemorrágico, además de la complejidad de su utilización derivada de la necesidad de monitorización de laboratorio en el primer caso y de la administración intravenosa en el segundo. La utilización de aspirina o heparina-dihidroergotamina parece lo más conveniente en la actualidad, aunque su eficacia no es total. La alta incidencia de enfermedad tromboembólica en este tipo de cirugía exige continuar la búsqueda de métodos capaces de resolver definitivamente el problema.

En la actualidad, la aplicación de la profilaxis con heparina de bajo peso molecular o análogos semisintéticos de heparina es un tema pendiente de conclusiones definitivas. El resultado de los diversos ensayos terapéuticos en curso permitirá definir el papel de ambas medidas, aunque los datos ya publicados permiten ser optimistas en cuanto a su utilidad.

Un último aspecto a considerar es, la necesidad de un conocimiento más exacto de la posible relación existente entre la enfermedad tromboembólica postoperatoria y el mecanismo fibrinolítico. De dicho conocimiento puede derivar en el futuro la utilización profiláctica de sustancias capaces de activar la fibrinólisis.

En conclusión, parece clara la necesidad de emplear medidas profilácticas de la enfermedad tromboembólica postoperatoria, pero la elección de estas medidas no se puede realizar de una forma dogmática con los datos disponibles y el tema debe seguir abierto a la discusión y a la investigación.

Bibliografía

- Von Strauch M. Zentralbl Gynecol 18: 304, 1894.
- Kakkar VV, Flanc C, Howe CT y cols. Lancet 2: 230, 1969.
- Kakkar VV. Arch Surg 104: 152, 1972.
- Skinner DB y Salzmann EW. Surg Gynecol Obstet 125: 741, 1967.
- Sephard RM, White HA y Shirkey AL. Am J Surg 112: 698, 1966.
- Coventry MB, Nolan DR y Beckenbaugh RD. J Bone Joint Surg 55A: 1.487, 1973.
- Eskeland G, Solheim K y Skjorten F. Acta Chir Scand 131: 16, 1966.
- Kakkar VV, Stamatakis JD, Bentley PG y cols. JAMA 241: 39, 1979.
- Williams JW, Britt LG, Eades T y Sherman RT. Surg Gynecol Obstet 140: 246, 1975.
- Kakkar VV. *Haemostasis and Thrombosis*. Editado por Bloom AL y Thomas DP. Churchill Livingstone, Edinburgo 1981.
- Salen JE y Alpert JS. *Pulmonary Emboli*. Editado por Sarahara AA, Sonnenblick EH y Lesch M. Grune & Stratton, Nueva York 1974.
- Fratatoni J y Wessler S. United States Government Printing Office, DHEW Publication, Washington 1975.
- Morris GK. Lancet 2: 572, 1980.
- International Multicentre Trial. Lancet 2: 45, 1975.
- Browse NL, Gray L y Morland M. Br J Surg 64: 23, 1977.
- Gallus AS, Hirsh J y Gent M. Lancet 2: 805, 1973.
- Mansfield AO. Br J Surg 59: 754, 1972.
- Nilsen DWT, Jeremic M y Weisert OK. Thromb Haemostas 43: 194, 1980.
- Reilly DT, Burden AC y Fossard DP. Br J Surg 67: 66, 1980.
- Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S y cols. Br Med J 2: 223, 1977.
- Páramo JA, Alfaro MJ y Rocha E. Thromb Haemostas 54: 713, 1985.
- Gunn IG. Br J Surg 66: 636, 1979.
- Westerman K, Trents O, Prestschner P y Mellmann J. Int Orthop 4: 253, 1981.
- Lowe GDO, Osborne DH, McArdle BM y cols. Lancet 1: 409, 1982.
- Páramo JA, Rocha E, de Pablos J y Cañadell J. Sangre 30: 881, 1985.
- Páramo JA y Rocha E. Haemostasis 15: 345, 1985.
- Páramo JA y Rocha E. Haemostasis 15: 389, 1985.
- Clayton JK, Anderson JA y McNicol GP. Br Med J 2: 910, 1976.
- Rakoczi I, Chamone D, Collen D y Verstraete M. Lancet 1: 509, 1978.
- Kjaergaard J, Esbensen K, Wille-Jorgensen P y cols. Thromb Haemostas 54: 409, 1985.
- Verth G, Meuwissen OJA, van Howelingen HC y Sixma JJ. Thromb Haemostas 54: 570, 1985.
- Rosengarten DS y Laird J. Br J Surg 58: 182, 1971.
- Browse NL, Jackson BT, Mayo ME y cols. Br J Surg 61: 219, 1974.
- Flanc C, Kakkar VV y Clarke MB. Lancet 1: 477, 1969.
- Rosengarten DS, Laird J, Jeyasingh K y Martín P. Br J Surg 57: 296, 1970.
- Tsapogas MJ, Goussous H y Peabody RA. Arch Surg 103: 561, 1971.
- Holford CP. Br Med J 2: 969, 1976.
- Lewis CE, Antoine J, Mueller C y cols. Am J Surg 132: 739, 1976.
- Scurr JH, Ibrahim SZ y Faber RG. Br J Surg 64: 371, 1977.
- Ohlund C, Frausson SG y Starck SA. Acta Orthop Scand 54: 896, 1983.
- Browse NL y Negus D. Br Med J 3: 615, 1970.
- Nicolaidis AN, Kakkar VV, Field ES y cols. Br Med J 3: 756, 1972.
- Becker J y Schampi B. Acta Chir Scand 139: 357, 1973.
- Rosenberg IL, Evans M y Pollock AV. Br Med J 1: 649, 1975.
- Sabri S, Roberts VC y Cotton LT. Br J Surg 59: 219, 1972.
- Hills NH, Pflug JJ, Jeyasingh K y cols. Br Med J 1: 131, 1972.
- Roberts VC y Cotton LT. Br Med J 1: 358, 1974.
- Clark WB, McGregor AB, Prescott RJ y cols. Lancet 2: 5, 1974.
- Knight MTN y Dawson R. Lancet 2: 1.265, 1976.
- Turpie AGG, Gallus A, Beattie WS y Hirsh J. Neurology 27: 435, 1977.
- Pedegana LP, Burgess EM, Moore AJ y cols. Clin Orth Rel Res 128: 190, 1977.
- Coe NP, Collins REC, Klein LA y cols. Surgery 83: 230, 1978.
- Skillman JJ, Collins REC y Coe NP. Surgery 83: 354, 1978.
- Hull R, Delmore TJ, Hirsh J y cols. Thromb Res 16: 37, 1979.
- Mckenna R, Galante J, Bachman F y cols. Br Med J 280: 514, 1980.
- Gallus A, Raman K y Darby T. Br J Surg 70: 17, 1983.
- Allenby F, Boardman L, Pflug JJ y cols. Lancet 2: 1.412, 1973.
- Bygdeman G, Thiesinger W, Oechsler H y Hor G. Deuts Med Woch 100: 2.065, 1975.
- Cronberg S, Robertson B, Nilsson IM y Nilehn JE. Thromb Diath Haemorrh 16: 384, 1966.
- Aberg M, Hedner U y Bergentz SE. Ann Surg 193: 154, 1981.
- Mazaffar TZ, Bryce WAJ y Dhall DP. Thromb Diath Haemorrh 35: 737, 1972.
- Tangen G, Wik KO, Almquist IAM y cols. Thromb Res 1: 487, 1972.
- Aberg M, Bergentz SE y Hedner U. Ann Surg 181: 342, 1975.

64. Bonnar J y Walsh J. *Lancet* 1: 614, 1972.
65. Bonnar J, Walsh JJ y Haddon M. *Proc 4th Congr Int Soc Thromb Haemostas, Viena 1973*, p. 278A.
66. Carter AE y Eban R. *Br J Surg* 60: 681, 1973.
67. Scottish Study. *Lancet* 2: 118, 1974.
68. Kline A, Hughes LE y Campbell H. *Br Med J* 2: 109, 1975.
69. Ahlberg A, Nylander G, Robertson B y cols. *Acta Chir Scand (supp.)* 387: 83, 1968.
70. Johnsson JR, Bygdeman S y Eliasson R. *Acta Chir Scand (supp.)* 387: 80, 1968.
71. Myhre HO y Holen A. *Nord Med* 82: 1.534, 1969.
72. Evarts CM y Feil EJ. *J Bone Joint Surg* 53: 1.271, 1971.
73. Bygdeman S, Svensjo E y Tollerz G. *Lancet* 2: 419, 1970.
74. Gruber UF, Saldeen T, Brokop T y cols. *Br Med J* 280: 69, 1980.
75. Salzman EW y Davies G. *Ann Surg* 191: 207, 1980.
76. Levy G. *Pediatrics* 62: 867, 1978.
77. Roth GJ, Stanford N y Majerus PW. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 72: 3.073, 1975.
78. De Gaetano G, Cerletti C y Beretele V. *Lancet* 2: 974, 1982.
79. Tsao C. *Am J Path* 59: 327, 1970.
80. Loew D y Vinazzer H. *Haemostasis* 5: 239, 1976.
81. Menon IS. *Lancet* 1: 364, 1974.
82. Moroz LA. *N Engl J Med* 296: 525, 1977.
83. Ratnoff OD. *N Engl J Med* 296: 566, 1977.
84. Jobin F. *Sem Thromb Hemost* 4: 199, 1978.
85. Joung VP, Giles AR, Pater J y cols. *Thromb Res* 20: 705, 1980.
86. O'Brien JR, Tulevski V y Etherington M. *Lancet* 1: 399, 1971.
87. O'Sullivan EF y Renney JTG. *Proc 3rd Congr Int Soc Thromb Haemostas Washington 1972*, p. 438.
88. Medical Research Council. *Lancet* 2: 441, 1972.
89. Clagett GP y Salzman EW. *Progress in Vascular Diseases*, vol XVIII, Grune & Stratton, Nueva York 1975.
90. Renney JTG, O'Sullivan EF y Burke PF. *Br Med J* 1: 992, 1976.
91. Loew D, Brucke P, Simma W y cols. *Thromb Res* 1: 81, 1977.
92. Buttermann G, Theisinger W, Weidenbach A y cols. *Med Klin* 72: 1.624, 1977.
93. Plante J, Boneu B, Vaysse C y cols. *Thromb Res* 14: 399, 1979.
94. Salzman EW, Harris WH y DeSanctis RW. *N Engl J Med* 284: 1.287, 1971.
95. Soreff J, Johnsson H, Diener L y Goransson L. *Acta Orthop Scand* 46: 246, 1975.
96. Dechavanne M, Ville D, Viala JJ y cols. *Haemostasis* 4: 94, 1975.
97. Schondorf TH y Hey D. *Haemostasis* 5: 250, 1976.
98. Jennings JJ, Harris WH y Sarmiento A. *J Bone Joint Surg* 58-A: 926, 1976.
99. McKenna R, Bachman F y Kaushal SD. *J Bone Joint Surg* 58-A: 928, 1976.
100. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis CA y cols. *N Engl J Med* 297: 1.246, 1977.
101. Morris GK y Mitchell JRA. *Br Med J* 1: 535, 1977.
102. Hume M, Bierbaum B, Kuriakose TX y Suprenant J. *Am J Surg* 133: 420, 1977.
103. Tscherne H, Westermann K, Trentz O y cols. *Unfallheilkunde* 81: 178, 1978.
104. Stamatakis JD, Kakkar VV, Lawrence D y cols. *Br Med J* 1: 1.031, 1978.
105. Hume M, Donaldson WR y Suprenant J. *Orthop Clin North Am* 3: 761, 1978.
106. Rocha E, Alfaro MJ, Páramo JA y cols. *Thromb Haemostas* 54: 100, 1985.
107. Alfaro MJ, Páramo JA y Rocha E. *Thromb Haemostas*, 56: 53, 1986.
108. Canadian Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 299: 53, 1978.
109. Burch JW, Stanford N y Majerus PW. *J Clin Invest* 61: 314, 1978.
110. Browse NL y Hall JH. *Lancet* 2: 718, 1969.
111. Steele P, Ellis J y Genton E. *Am J Med* 64: 441, 1978.
112. Carter AE, Eban R y Perrett RD. *Br Med J* 1: 312, 1971.
113. Carter AE y Eban R. *Br Med J* 3: 94, 1974.
114. Chrisman OD, Snook GA y Wilson TC. *J Bone Joint Surg* 7: 918, 1976.
115. Wu TK, Tsapogas MJ y Jordan FR. *Surg Gynecol Obstet* 145: 714, 1977.
116. Cooke ED, Dawson MHO, Ibbotson RM y cols. *J Bone Joint Surg* 59: 496, 1977.
117. Silvergleid AJ, Berstein R, Burton DS y cols. *Thromb Diath Haemorrh* 38: 166, 1977.
118. Encke A, Stock D y Dunke HO. *Chirurg* 47: 670, 1976.
119. Martí Massó R, Rocha E, Narvaiza JM y cols. *Current Ther Res* 25: 791, 1979.
120. Sevti S y Gallagher NG. *Lancet* 2: 981, 1959.
121. Morris GK y Mitchell JR. *Lancet* 2: 869, 1976.
122. Borgstrom S, Greitz T, Vander Linden W y cols. *Acta Chir Scand* 129: 500, 1965.
123. Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH y Wiley AM. *J Bone Joint Surg* 52: 268, 1970.
124. Pinto DJ. *Br J Surg* 57: 349, 1970.
125. Hume M, Kuriakose T, Xabier ZL y Turner RH. *Arch Surg* 107: 803, 1973.
126. Sharnoff JG. *Surg Gyn Obst* 123: 303, 1966.
127. Sharnoff JG y de Blasio G. *Lancet* 2: 1.006, 1970.
128. Rosenberg RD y Damus PS. *J Biol Chem* 248: 6.490, 1973.
129. Yin ET y Wessler S. *Biochem Biophys Acta* 201: 387, 1970.
130. Yin ET. *Thromb Diath Haemorrh* 33: 43, 1974.
131. Rosenberg RD. *Heparin Chemistry and Clinical Usage*. Editado por Kakkar VV y Thomas DP. London Academic, Londres 1976.
132. Yin ET, Wessler S y Stoll PJ. *J Biol Chem* 246: 3.712, 1971.
133. Kakkar VV, Field ES, Nicolaides AN y cols. *Lancet* 2: 669, 1971.
134. Williams HT. *Lancet* 2: 950, 1971.
135. Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J y cols. *Lancet* 2: 101, 1972.
136. Gordon-Smith IC, Le Quesne LP y Grundy DJ. *Lancet* 1: 1.133, 1972.
137. Nicolaides AN, Dupont PA, Desai S y cols. *Lancet* 2: 890, 1972.
138. Ballard RM, Bradley-Watson PJ y Johnstone FD. *J Obstet Gynaec* 80: 469, 1973.
139. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ y cols. *N Engl J Med* 288: 545, 1973.
140. McCarthy TG, McQueen J y Johnstone FD. *J Obstet Gynaec* 81: 486, 1974.
141. Lahnberg G, Friman L y Bergstrom K. *Lancet* 1: 329, 1974.
142. Corrigan TP, Kakkar VV y Fossard DP. *Br J Surg* 61: 320, 1974.
143. Rosenberg IL, Evans M y Pollock AV. *Br Med J* 1: 153, 1974.
144. Rem J, Duckert F, Friedrich R y cols. *Schw Med Wochenschr* 105: 827, 1975.
145. Covey TH, Sherman L y Baue AE. *Arch Surg* 110: 1.021, 1975.
146. Gallus AS y Hirsh J. *Sem Thromb Hemost* 2: 291, 1976.
147. Gruber VF, Friedrich R, Duckert F y cols. *Lancet* 1: 207, 1977.
148. Kiil J, Axelsen F, Kiil J y Anderson D. *Lancet* 1: 1.115, 1978.
149. Groote Schuur Hospital Thromboembolism Study Group. *Br Med J* 1: 1.447, 1979.
150. Negus D, Cox SJ, Friedgood A y cols. *Lancet* 1: 891, 1980.
151. Editorial. *Lancet* 1: 907, 1980.
152. Evarts CM y Alfidi RJ. *JAMA* 225: 515, 1973.
153. Stenflo J, Fernlund P, Egan W y cols. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 71: 2.730, 1974.
154. Hampson WGJ, Harris FC, Lucas HK y cols. *Lancet* 2: 795, 1974.
155. Morris GK, Henry APJ y Preston BJ. *Lancet* 2: 797, 1974.
156. Harris WH, Salzman EW, Athanasoulis C y cols. *J Bone Joint Surg* 56A: 1.522, 1974.
157. Venous Thrombosis Clinical Study Group. *Br J Surg* 62: 348, 1975.
158. Sagar S, Stamatakis JD, Newin D y cols. *Lancet* 1: 1.151, 1976.
159. Mannucci PM, Citterio LE y Panajotopoulos N. *Thromb Haemostas* 36: 157, 1976.
160. Moscovitz PA, Ellenberg SS, Feffer HL y cols. *J Bone Joint Surg* 60: 1.065, 1978.
161. Xabregas A, Gray L y Ham JM. *Med J Austral* 1: 620, 1978.
162. Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F y cols. *N Engl J Med* 309: 954, 1983.

163. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J y cols. *Thromb Haemostas* 54: 234, 1985.
164. Alfaro MJ, Páramo JA, de Pablos J y cols. *Sangre* 31: 145, 1986.
165. Kutnowske M, Vandendris M, Steinberger R y cols. *Urol Res* 5: 123, 1977.
166. Becker J, Borgstrom S, Salzman GF. *Acta Chir Scand* 136: 167, 1970.
167. Gruber UF, Saldeen T, Brokop T y cols. *Br Med J* 280: 69, 1980.
168. Pachter HL y Riles TS. *Ann Surg* 186: 669, 1977.
169. Mellander S y Nordenfelt I. *Clin Sci* 39: 183, 1970.
170. Chu D, Owen DDA y Sturmer E. *Postgrad Med J* 52 (supp. 1): 32, 1976.
171. Boissier JR. *Pharmacology* 16 (supp. 1): 12, 1978.
172. Milavez-Kriznan M y Wagner H. *Biochem Pharmacol* 27: 2.305, 1978.
173. Stamatakis JD. *Br J Surg* 64: 294, 1977.
174. Kakkar VV, Weizel D, Murray WJG y cols. *Am J Surg* 150: 33, 1985.
175. Hor G, Buttermann B, Theisinger W y cols. *Eur J Nucl Med* 1: 197, 1976.
176. Koppenhagen K, Wiechmann A, Frey E y cols. *Dtsch Med Wschr* 39: 1.374, 1977.
177. Adolf S, Buttermann G, Weidenbach A y cols. *Beguztsh V Fzquenkeik* 38: 98, 1978.
178. Kunz S y Briel RC. *Thromb Haemost* 42: 303, 1979.
179. Pedersen B y Chirstiansen J. *Am J Surg* 145: 788, 1983.
180. Multicentre Trial Committee. *JAMA* 251: 2.960, 1984.
181. Rajah SM, Davies GA, Salter MCP y cols. *Thromb Haemostas* 54: 101, 1985.
182. Multicentre Trial Committee. *Am J Surg* 150: 25, 1985.
183. Tsecherne H, Westermann K, Treatz O y cols. *Undfallheinkunde* 81: 178, 1978.
184. Schondorf TH y Weber M. *Scand J Haemat* 25 (supp.): 126, 1980.
185. Lahnborg G. *Acta Chir Scand* 146: 319, 1980.
186. Comerota AJ, Diserio FJ y Sasahara AA. *Thromb Haemostas* 54: 99, 1985.
187. Kakkar VV, Fok PJ, Murray WJG y cols. *J Bone Joint Surg* 67: 538, 1985.
188. Michalski R, Lane DA y Kakkar VV. *Br J Haemat* 37: 247, 1977.
189. Lane DA, Michalski R, Van Ross ME y Kakkar VV. *Br J Haemat* 37: 239, 1977.
190. Thomas DP, Lane DA, Michalski R y cols. *Lancet* 1: 120, 1977.
191. Schmitz-Huebner V, Asbeck F y Van de Loo J. *Tromb Haemostas* 46: 617, 1981.
192. Thomas DP, Barrowcliffe TW, Merton RE y cols. *Thromb Res* 17: 831, 1980.
193. Torngren S, Norem I, Forsskahl B y Sipila H. *Thromb Res* 30: 527, 1983.
194. Thomas DP, Barrowcliffe TV, Johnson EA y cols. *Thromb Haemostas* 4: 418, 1977.
195. Kraemer PM. *Biochem Biophys Res Commun* 78: 1.334, 1977.
196. Thomas DP, Merton RE, Barrowcliffe TW y cols. *Thromb Res* 14: 501, 1979.
197. Kakkar VV, Lawrence D, Bentley P y cols. *Thromb Res* 13: 111, 1978.
198. Torngren S, Kettunen K, Lahtinen J y cols. *Br J Surg* 71: 817, 1984.
199. Fischer AM, Barrowcliffe TW y Thomas DP. *Thromb Haemostas* 47: 104, 1982.
200. Fischer AM, Merton RE, Marsh NA y cols. *Thromb Haemostas* 47: 109, 1982.
201. Joffe S. *Arch Surg* 111: 37, 1976.
202. Johnson EA, Kirkwood TBL, Stirling Y y cols. *Thromb Haemostas* 35: 586, 1976.
203. Thomas DP. *Br J Haematol* 58: 385, 1984.
204. Lam LH, Silber JE y Rosenberg RD. *Biochem Biophys Res Commun* 69: 570, 1976.
205. Merton RE, Thomas DP, Havercroft SJ y cols. *Thromb Haemostas* 51: 254, 1984.
206. Barrowcliffe TW, Merton RE, Havercroft SJ y cols. *Thromb Res* 34: 125, 1984.
207. Holmer E, Mattson C y Nilsson S. *Thromb Res* 25: 475, 1982.
208. Ockelford PA, Carter CJ, Mitchell L y Hirsh J. *Thromb Res* 28: 401, 1982.
209. Thomas DP, Merton RE, Lewis WE y Barrowcliffe TW. *Thromb Haemostas* 45: 214, 1981.
210. Thomas DP y Merton RE. *Thromb Res* 28: 343, 1982.
211. Aiach M, Michaud A, Balian JL y cols. *Thromb Res* 31: 611, 1983.
212. Kakkar VV, Djaazeri B, Fok y cols. *Br Med J* 284: 375, 1982.
213. Kakkar VV. *Nouv Rev Fr Hematol* 26: 277, 1984.
214. Haas S, Fritsche HM, Hosner F y cols. *Thromb Haemostas* 54: 92, 1985.
215. Onarheim H, Lund T, Heimdol A y Ulrik NM. *Thromb Haemostas* 54: 93, 1985.
216. Kakkar VV y Murray WJG. *Br J Surg* 72: 786, 1985.
217. Schmitz-Huebner V, Freise G, Reers B y cols. *Thromb Haemostas* 50: 10, 1983.
218. Koller M, Schoch U, Largiader F y Felten AV. *Thromb Haemostas* 54: 92, 1985.
219. Schmitz-Huebner V, Bunte H, Freise G y cols. *Klin Wochens* 62: 349, 1984.
220. Melisari E, Scully MF, Paes T y Kakkar VV. *Thromb Res* 37: 115, 1985.
221. Gordon-Smith IC, Hickman JA y Lequesne LP. *Br J Surg* 61: 213, 1974.
222. Macintyre IMC, Werber RG, Crispin JR y cols. *Br J Surg* 63: 694, 1976.
223. Kluff C, Verheijen JH, Cooper P y cols. *Haemostasis* 14: 26, 1984.
224. Juhan-Vague I, Moerman B, de Cock F y cols. *Thromb Res* 33: 523, 1984.
225. Kluff C, Verheijen JH, Jie AFH y cols. *Scand J Clin Lab Invest* 45: 605, 1985.
226. Páramo JA, De Boer A, Colucci M y cols. *Thromb Haemostas* 54: 725, 1985.
227. Páramo JA, Colucci M, Collen D y Van de Werf F. *Br Med J* 291: 555, 1985.
228. Nilsson IM, Ljunger H y Tengborn L. *Br Med J* 290: 1.453, 1985.
229. Allenby F, Jeyasingh K y Calnan J. *Lancet* 2: 38, 1973.
230. Fossard DP, Freund JR, Field ES y cols. *Lancet* 1: 9, 1974.
231. Nilsson IM, Hedner U e Isacson S. *Acta Med Scand* 198: 107, 1975.
232. Small M, McArdle BM, Lowe GDO y cols. *Thromb Res* 28: 27, 1982.
233. Blamey SL, McArdle BM, Burns P y cols. *Thromb Res* 31: 451, 1983.
234. Blamey SL, McArdle BM, Burns P y cols. *Thromb Haemostas* 51: 71, 1984.