

**Enfermedad tromboembólica y modificaciones de la coagulación
tras artroplastia total de cadera**

Acción de la profilaxis con ácido acetilsalicílico o
heparina-dihidroergotamina

M. ALFARO*, J.A. PARAMO*, J. DE PABLOS**, J. CAÑADELL**, E. ROCHA*

SANGRE, 31 (2): 145-155, 1986

Alfaro, M.; Páramo, J.A.; De Pablos, J.; Cañadell, J.; Rocha, E.

ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA Y MODIFICACIONES DE LA COAGULACION TRAS ARTROPLASTIA TOTAL DE CADERA. (*Thromboembolic disease and coagulation changes after total arthroplasty. Effect of acetylsalicylic acid or heparin-dihydroergotamine prophylaxis*).

The efficacy of acetylsalicylic acid or heparin-dihydroergotamin with regard to the incidence of thromboembolism and postoperative coagulation changes was assessed in a group of 90 patients subjected to total hip prosthesis, who were compared to a control group. The incidence of deep venous thrombosis was significantly lower in the aspirin-treated patients than in the controls ($p < 0.004$), whereas heparin-dihydroergotamin combination failed to achieve such results. No haemorrhagic complications were seen with either prophylactic measure. Increased values of fibrinogen, F VIII and fibrin monomers were seen in the control group during the postoperative period; aspirin or dihydroergotamine prophylaxis induced no changes in those values except for fibrin monomers, which were not increased in either of the groups of treated patients. No correlation was found between the biological postoperative changes and the incidence of deep venous thrombosis.

Correspondencia: Dr. Rocha, Servicio Hematología y Hemoterapia, Clínica Universitaria, Apartado 192, Pamplona.

INTRODUCCION

La enfermedad tromboembólica es una de las complicaciones más frecuentes, y la causa principal de muerte, en el postoperatorio de artroplastia total de cadera (27, 36, 38, 41). Se han utilizado muchos esquemas terapéuticos en un intento de minimizar este hecho, pero sólo la aspirina y la combinación de heparina y dihidroergotamina han demostrado su eficacia en este tipo de cirugía, aunque los resultados obtenidos hasta ahora muestran grandes discordancias (5, 6, 10, 12, 13, 25, 35).

En el postoperatorio de intervenciones quirúrgicas se ha demostrado la existencia de alteraciones de algunos de los componentes del mecanismo hemostático (8, 15), pero la relación entre las mismas y la aparición de trombosis venosa profunda (TVP) no parece clara (20, 29, 30, 31).

* Servicio de Hematología y Hemoterapia. ** Departamento de Cirugía Ortopédica. Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona.

Recibido para publicación en 23 de octubre de 1985.

En este trabajo nosotros comparamos la eficacia de la administración de aspirina y heparina-dihidroergotamina en la profilaxis de TVP tras artroplasia total de cadera en un grupo de 90 pacientes. Simultáneamente evaluamos la acción de ambas terapéuticas sobre las modificaciones del mecanismo de coagulación que aparecen en el curso del postoperatorio.

PACIENTES Y METODOS

El estudio fue realizado en 90 pacientes consecutivos, de edad superior a 40 años, que eran admitidos al hospital para ser sometidos a una prótesis total de cadera. Fueron excluidos del estudio aquellos enfermos con historia sugestiva de úlcera gastroduodenal, episodios previos de hemorragias digestivas, anomalías congénitas o adquiridas de la hemostasia y antecedentes de sensibilidad a los salicilatos. Asimismo, fueron excluidos los pacientes que habían ingerido aspirina, o cualquier otro fármaco con acción antiplaquetar conocida, durante la semana previa a la intervención quirúrgica. Todos los pacientes dieron su consentimiento para ser incluidos en el estudio.

Tratamiento profiláctico

Los 90 enfermos fueron randomizados en tres grupos de 30 pacientes, que fueron tratados de la forma siguiente:

1.— Grupo control: no recibió ningún tratamiento profiláctico. La media de edad de este grupo era de 62 años y estaba compuesto por 19 varones y 11 mujeres.

2.— Grupo aspirina: fue tratado con 400 mg de aspirina cada 12 horas, comenzando el tratamiento 12 horas antes de la intervención y finalizándolo el séptimo día del postoperatorio. La media de edad era de 66 años y el grupo estaba formado por 17 varones y 13 mujeres.

3.— Grupo heparina-dihidroergotamina: recibió como profilaxis una combinación de 5.000 UI de heparina sódica (Roche®) y 0,5 mg de dihidroergotamina (Sandoz®), cada 12 horas por vía subcutánea. El tratamiento se inició dos horas antes de la cirugía y fue mantenido hasta el séptimo día del postoperatorio. Este grupo incluía 14 varones y 16 mujeres, con una media de edad de 58 años.

Los tres grupos eran homogéneos, sin diferencias significativas entre ellos, en cuanto a los diferentes factores de riesgo asociados a TVP (36, 32) que fueron evaluados pre y peroperatoriamente: porcentaje de sobrepeso, tromboembolismo previo, presencia de venas varicosas, reintervención quirúrgica, cardiopatías, neoplasias, inmovilización previa a la intervención, duración de la misma e índice de Clayton (4).

A lo largo del postoperatorio fue controlada la aparición de hematomas en la zona quirúrgica, así como las complicaciones hemorrágicas locales o generales y otras posibles complicaciones o efectos secundarios del tratamiento profiláctico. También se evaluaron las pérdidas sanguíneas intra y postoperatorias, así como los requerimientos transfusionales.

Diagnóstico de TVP y embolismo pulmonar

Cada paciente recibió 100 μ Ci de fibrinógeno- 125 inmediatamente después de la cirugía, procediendo diariamente al rastreo de las extremidades inferiores con un contador (Mini Assay tipo G-20) durante los siete primeros días del postoperatorio siguiendo la técnica de Kakkar (17). El diagnóstico de TVP era establecido cuando el conteo en una zona era, como mínimo, un 20 por ciento superior al del punto adyacente en la misma extremidad o al del mismo punto en la extremidad opuesta, persistiendo esta diferencia 24 horas o más. En los enfermos en que se detectó TVP por esta técnica se realizó flebografía ascendente para confirmar el diagnóstico.

En los enfermos que presentaron signos y síntomas sugestivos de embolismo pulmonar se realizó electrocardiograma, determinación de gases en sangre y gammagrafía pulmonar de perfusión.

CUADRO I
INCIDENCIA DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

	Test fibrinógeno I ¹²⁵ positivo		Flebografía positiva	
	Número	%	Número	%
Grupo control	11	36,6	9	30,0
Grupo aspirina	2*	6,6	1*	3,3
Grupo heparina-dihidroergotamina . .	6	20,0	5	16,6

* $p < 0,005$ respecto al grupo control.

Métodos de laboratorio

Se obtuvieron muestras de sangre venosa el día antes de la intervención y los días 1, 3 y 7 del postoperatorio. La sangre era mezclada en proporción 9: 1 con citrato trisódico al 3,8 por ciento y el plasma se obtenía mediante centrifugación a 2.400 rpm, durante 20 minutos, a 4° C, y era almacenado a -70° C, en alícuotas, hasta el momento de su uso. El suero, obtenido por los procedimientos habituales, era almacenado en alícuotas, a -20° C, hasta su uso. Todas las determinaciones eran realizadas en un plazo máximo de dos semanas desde el momento de la extracción.

La concentración de fibrinógeno era medida por el método de Clauss (3); factor Xa siguiendo el método de Aurell y colab. (2), usando el substrato cromogénico S-2337 (Kabi Diagnostica); factor VIII: C por la técnica de Hardisty y MacPherson (11); factor VIII: Ag por el método de Laurell (21); la actividad antifactor Xa era medida siguiendo la técnica de Odegard y colab. (28), usando el substrato cromogénico S-2222 (Kabi Diagnostica); antitrombina III (AT III) por el método de Abilgaard y colab. (1), usando el substrato cromogénico S-2338 (Kabi Diagnostica); la concentración de monómeros de fibrina era medida por el método de Matthias y colab. (23).

Análisis estadístico

Los datos eran analizados estadísticamente usando los valores medios, desviaciones estándar, test de la t de Student y test de chi cuadrado.

El test de la t de Student era usado para la comparación entre los distintos grupos, mientras que la valoración de los datos obtenidos los diferentes días dentro de cada grupo se hizo mediante el test de la t de Student para pares de valores.

Todos los datos fueron procesados en un ordenador IBM 4341 y se utilizó un programa BMDP (7) para realizar el análisis estadístico.

RESULTADOS

1.- Incidencia de TVP y embolismo pulmonar

La incidencia de TVP, valorada por el test del fibrinógeno-I¹²⁵ (cuadro I), fue de 2 casos (6,6 por ciento) entre los pacientes tratados con aspirina, 6 (20 por ciento) en el grupo que recibió heparina-dihidroergotamina y 11 (36,6 por ciento) en el grupo control. Existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,004$) entre los pacientes tratados con aspirina y los del grupo control; mientras que la combinación de heparina y dihidroergotamina no reducía de manera significativa la incidencia de TVP. Como se

CUADRO II
 PERDIDAS SANGUINEAS Y REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES

	Pérdidas sanguíneas intraoperatorias (ml)	Pérdidas sanguíneas postoperatorias (ml)	Requerimientos transfusionales (ml)
Grupo control	820 ± 320	760 ± 320	850 ± 390
Grupo aspirina	770 ± 270	790 ± 431	830 ± 530
Grupo heparina-dihidroergotamina	670 ± 320	830 ± 530	640 ± 360

observa en el cuadro I, existía una buena correlación entre los resultados obtenidos por el test del fibrinógeno-I¹²⁵ y aquéllos de la flebografía ascendente.

Sólo un paciente del grupo control y uno de los tratados con heparina-dihidroergotamina desarrollaron un cuadro de embolia pulmonar, diagnosticado mediante gammagrafía pulmonar de perfusión, por lo que no existían diferencias entre los tres grupos en este sentido.

El análisis de los datos en relación al sexo demostró la existencia de TVP en 6 (31,6 por ciento) de los 19 varones del grupo control y en 2 (14,3 por ciento) de los 14 del grupo heparina-dihidroergotamina, sin que existieran diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, en ninguno de los 17 varones tratados con aspirina se detectó TVP, con claras diferencias respecto al grupo control ($p < 0,01$). La incidencia en mujeres fue de 5 (45,5 por ciento) de las 11 del grupo control, 2 (15,4 por ciento) de las 13 tratadas con aspirina y 4 (25 por ciento) de las 16 incluidas en el grupo heparina-dihidroergotamina, sin que existiesen diferencias significativas entre los tres grupos.

2.— Complicaciones del tratamiento profiláctico

No existieron diferencias significativas (cuadro II) entre los tres grupos de enfermos en cuanto a las pérdidas sanguíneas intra o postoperatorias, ni en cuanto a los requerimientos transfusionales. Un paciente del grupo aspirina y otro del grupo heparina-dihidroergotamina presentaron un hematoma en la zona operada que requirió inmovilización prolongada, pero en ningún caso fue necesaria la reintervención quirúrgica.

No existieron hemorragias gastrointestinales ni de otra localización en ninguno de los 90 enfermos estudiados. Solamente dos pacientes del grupo aspirina presentaron molestias gástricas que no exigieron la interrupción del tratamiento.

El dolor local en la zona de inyección de la combinación heparina-dihidroergotamina fue un hecho señalado por la mayoría de los enfermos, pero en ningún caso fue preciso suspender esta terapéutica; tampoco se observaron modificaciones en las cifras de tensión arterial de los pacientes que recibieron dicha pauta profiláctica.

3.— Cambios biológicos postoperatorios

Los valores basales de los diferentes parámetros biológicos evaluados fueron similares en los tres grupos, sin diferencias significativas para ninguno de ellos.

A lo largo del postoperatorio (figura 1) se observó un marcado incremento de la concentración plasmática de fibrinógeno en el grupo control ($p < 0,0005$), mientras que en los grupos aspirina y heparina-dihidroergotamina el aumento no fue significativo el primer día, pero alcanzó valores similares a los del grupo control los días 3 y 7. La concentración de factor Xa disminuyó significativamente ($p < 0,007$) el día 1 en el grupo control y los días 1 y 3 en el grupo aspirina, mientras que no sufrió modificaciones en el otro grupo.

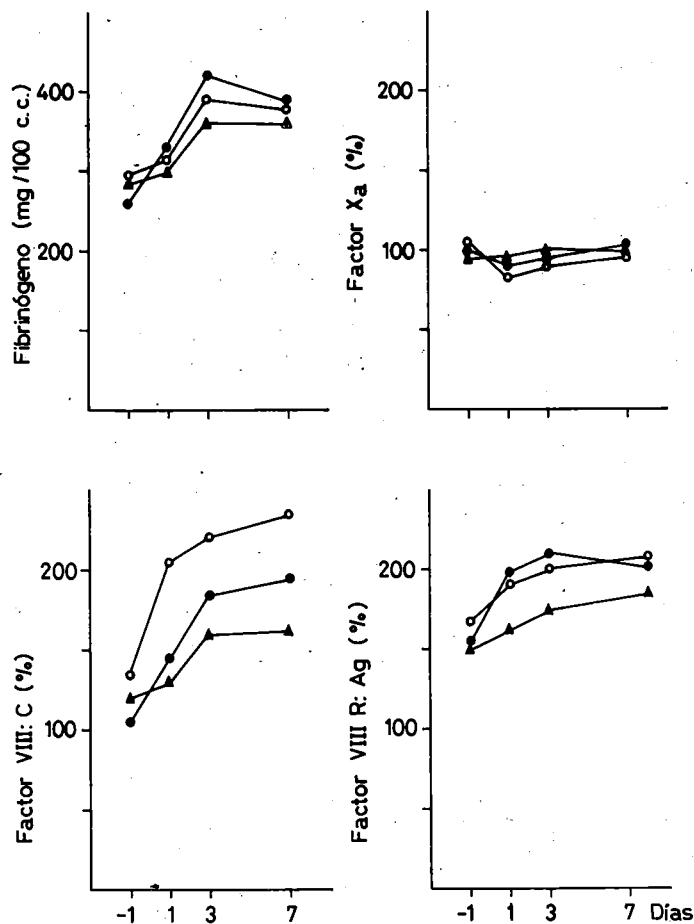


Figura 1.—Evolución a lo largo del postoperatorio de la concentración plasmática de fibrinógeno, factor Xa, VIII:C y VIII R:Ag, en los enfermos de los grupos control (●—●), aspirina (○—○) y heparina-dihidroergotamina (▲—▲).

El comportamiento del factor VIII: C y VIII R: Ag fue similar en los tres grupos, con un incremento significativo a lo largo del postoperatorio ($p < 0,005$).

En ninguno de los 3 grupos (figura 2) se observaron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de AT III o actividad antifactor Xa, mientras que la concentración de monómeros de fibrina mostró un progresivo incremento a lo largo del postoperatorio en el grupo control ($p < 0,002$) sin que aparecieran modificaciones significativas en ninguno de los dos grupos tratados profilácticamente.

4.— Correlación entre los cambios biológicos postoperatorios y la incidencia de TVP

En 19 de los 90 enfermos incluidos en el estudio se detectó, a lo largo del postoperatorio, una TVP mediante el test del fibrinógeno-1²⁵. Los valores basales de los diferentes parámetros biológicos evaluados y las modificaciones sufridas a lo largo del postoperatorio

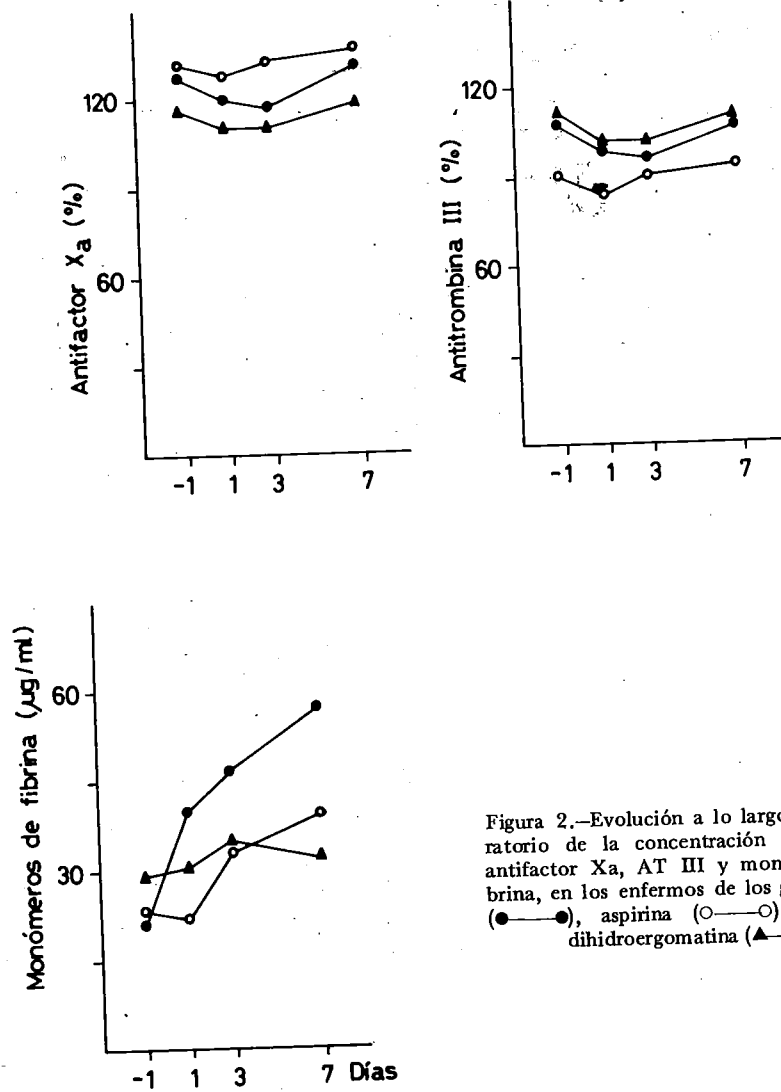


Figura 2.—Evolución a lo largo del postoperatorio de la concentración plasmática de antifactor Xa, AT III y monómeros de fibrina, en los enfermos de los grupos control (●—●), aspirina (○—○) y heparina-dihidroergomatina (▲—▲).

peratorio por los mismos (figuras 3 y 4) fueron similares en los 19 pacientes con TVP y en los 71 que no sufrieron esta complicación, sin que existiesen en ningún caso diferencias significativas.

DISCUSION

La aspirina y la combinación de heparina-dihidroergotamina han sido los únicos fármacos que hasta ahora han demostrado utilidad en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica después de artroplastia total de cadera (5, 12, 35), pero los resultados obtenidos hasta ahora muestran grandes variaciones.

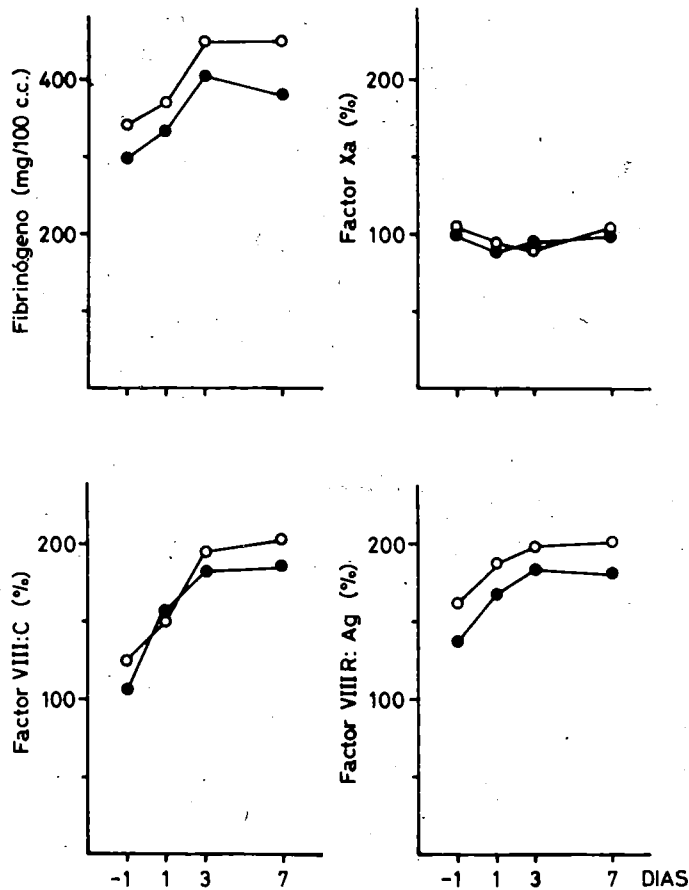


Figura 3.—Evolución a lo largo del postoperatorio de la concentración plasmática de fibrinógeno, factor Xa, VIII:C y VIII:Ag, en los enfermos que tuvieron (●—●) y en los que no tuvieron (○—○) TVP.

Nuestros datos demuestran que la aspirina es un agente eficaz para reducir la incidencia de TVP en el postoperatorio de prótesis total de cadera, de manera similar a lo descrito por algunos autores (13, 16, 24, 34, 42), aunque en contradicción con los resultados obtenidos por otros (37, 40).

Un dato de interés, que coincide con los hallazgos del estudio de Harris y colab. (13), es la disminución de eficacia de la aspirina en las mujeres. Este hecho sugiere una diferencia de acción de este fármaco en relación al sexo, cuya explicación no ha sido encontrada todavía, que pudiera estar en relación con factores hormonales.

Por el contrario, no hemos encontrado que la combinación heparina-dihidroergotamina reduzca la incidencia de TVP en el postoperatorio de artroplastia total de cadera, como ha sido sugerido por diversos autores (5, 9, 18, 35). La incidencia de TVP encontrada por nosotros en los pacientes tratados con esta modalidad de profilaxis, es similar a la descrita por Kakkar y colab. en un trabajo muy reciente (19).

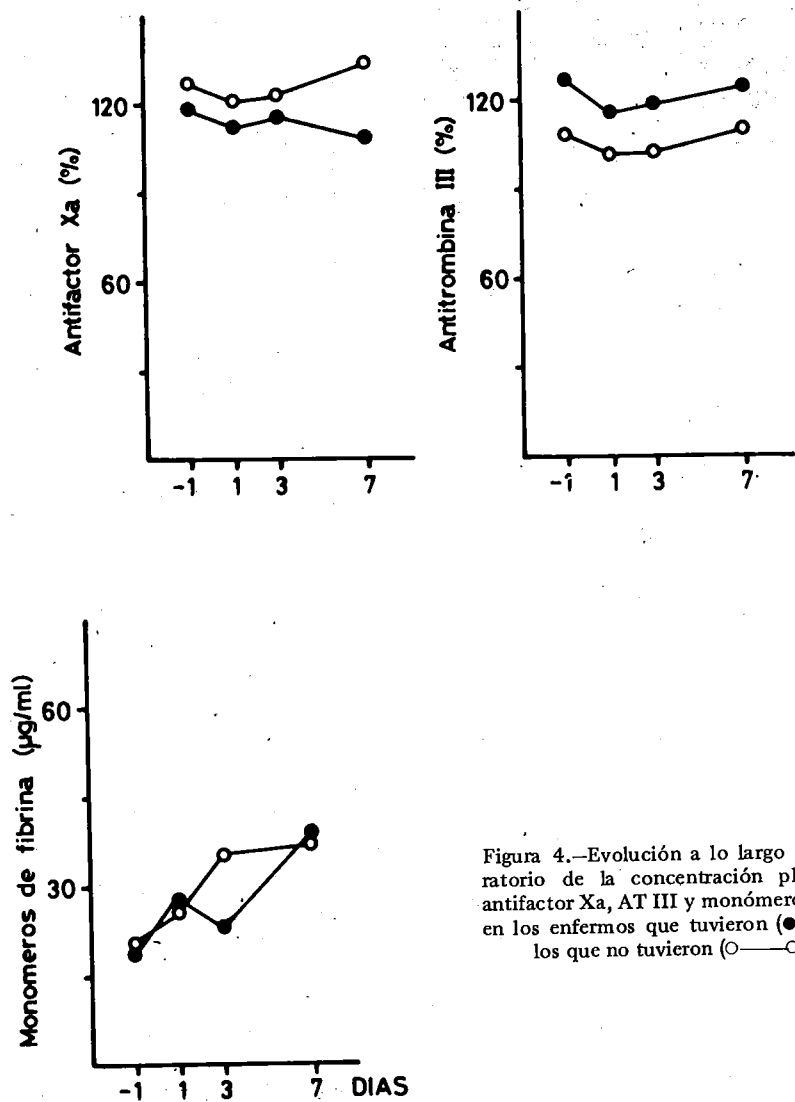


Figura 4.—Evolución a lo largo del postoperatorio de la concentración plasmática de antifactor Xa, AT III y monómeros de fibrina, en los enfermos que tuvieron (●—●) y en los que no tuvieron (○—○) TVP.

Con ninguno de los dos regímenes profilácticos utilizados en este estudio se ha producido un aumento de las complicaciones hemorrágicas, o de otro tipo, que desaconseje su uso. Sólo apareció un mínimo aumento de hematoma local en la zona quirúrgica, en los pacientes que recibieron tratamiento.

Parece escasa la influencia de la terapéutica profiláctica sobre los cambios biológicos que, inducidos por la cirugía, aparecen a lo largo del postoperatorio (14). La evolución de los diferentes parámetros evaluados por nosotros fue similar en los pacientes trata-

dos y no tratados, excepto la concentración de monómeros de fibrina que no se modificó a lo largo del postoperatorio en los enfermos tratados con heparina-dihidroergotamina y aumentó en menor medida en el grupo aspirina que en el control. La acción de la heparina sobre los mecanismos de coagulación al potenciar el efecto inhibitorio de la AT III sobre la trombina y el factor Xa puede explicar este hecho. En el caso de la aspirina es más difícil de entender, aunque es un hecho indudable que este fármaco, a dosis de 1-2 g, es capaz de actuar sobre el sistema de coagulación (22).

Las alteraciones biológicas del mecanismo de coagulación aparecidas a lo largo del postoperatorio no correlacionan con la incidencia de TVP, hecho que ya previamente había sido descrito por nosotros mismos (31).

Los resultados de nuestro trabajo sugieren que la aspirina es una droga más eficaz que la combinación heparina-dihidroergotamina en la reducción de la enfermedad tromboembólica asociada a prótesis total de cadera. El uso profiláctico de aspirina en este tipo de cirugía se basa en la demostración de que las plaquetas pueden jugar un papel importante en la patogenia de la TVP tras cirugía de cadera, como consecuencia de la injuria tisular por la torsión de la vena femoral y la subsiguiente adhesión de plaquetas a las estructuras subendoteliales (38, 39). Estos hechos estarían en relación con la aparición de diversos cambios biológicos plaquetares en el postoperatorio de cirugía de cadera (30). La aspirina puede servir para prevenir estos fenómenos tromboembólicos por su capacidad de bloquear diversas funciones plaquetares, y este efecto puede lograrse, incluso, con dosis de aspirina mucho más bajas de las utilizadas en este estudio (33).

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (beca N° 1414-82) del Ministerio de Educación y Ciencia. Agradecemos la colaboración técnica de la Srta. I. Paz.

RESUMEN

En un grupo de 90 pacientes sometidos a prótesis total de cadera se estudió la eficacia de la administración de ácido acetil salicílico o heparina-dihidroergotamina, respecto a un grupo control, en cuanto a la incidencia de enfermedad tromboembólica y a los cambios en los parámetros de coagulación observados a lo largo del postoperatorio. La incidencia de trombosis venosa profunda fue significativamente menor ($p < 0,004$) en los pacientes tratados con aspirina que en los del grupo control, mientras que la combinación de heparina-dihidroergotamina no fue capaz de disminuir esta complicación. No existieron complicaciones hemorrágicas con ninguna de las dos pautas profilácticas utilizadas. A lo largo del postoperatorio se observó en el grupo control un aumento marcado de fibrinógeno, factor VIII y monómeros de fibrina, sin que la administración de aspirina o heparina-dihidroergotamina modificasen estos cambios salvo en lo referente al aumento de monómeros de fibrina que no apareció en ninguno de los dos grupos de pacientes tratados. No encontramos correlación entre los cambios biológicos postoperatorios y la incidencia de trombosis venosa profunda.

REFERENCIAS

1. Abilgaard, U.; Lie, M.; Odegard, O.R.: "Antithrombin (heparin cofactor assay with new chromogenic substrates (S-2238 and chromozym TH)". *Thromb. Res.*, 11: 549, 1977.
2. Aurell, L.; Friberger, P.; Karlsson, G.; Claesson, G.: "A new sensitive and highly specific chromogenic peptide substrate for factor Xa". *Thromb. Res.*, 11: 595, 1977.
3. Clauss, A.: "Gerrinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens". *Acta Haemat.*, 17: 237, 1957.

4. Clayton, J.K.; Anderson, J.A.; McNicol, G.P.: "Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis". *Br. Med. J.*, 2: 910, 1976.
5. Comerota, A.J.; Diserio, F.J.; Isahara, A.A.: "Dihydroergotamine-heparin prophylaxis of DVT in total hip replacement patients: A multicentre trial". *Thrombos. Haemostas.*, 54: 99, 1985.
6. Cooke, E.D.; Dawson, M.H.O.; Ibbotson, R.M.; Path, M.R.C.; Bowcock, S.D.; Ainsworth, M.E.; Pilcher, M.F.: "Failure of orally administered hydroxychloroquine sulphate to prevent venous thromboembolism following elective hip operations". *J. Bone Joint Surg.*, 59A: 496, 1977.
7. Dixon, W.J.: "BMDP statistical software". University of California, Los Angeles, 1981.
8. Donati, M.B.; Vanderberghe, K.; Molla, A.; De Roo, M.; Verstraete, M.: "Postoperative anti-thrombin III". *Lancet*, 1: 726, 1973.
9. Gruber, V.F.: "Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by heparin dihydroergotamine or dextran 70". *Br. J. Surg.*, 69 (suppl): 54, 1982.
10. Hampson, W.H.; Harris, F.C.; Lucas, H.K.; Roberts, P.H.; McCall, I.W.; Jackson, N.C.; Powell, N.L.; Staddon, G.E.: "Failure of low dose heparin to prevent deep vein thrombosis after total hip replacement arthroplasty". *Lancet*, 2: 795, 1974.
11. Hardisty, R.M.; MacPherson, J.C.: "A one stage factor VIII (antihaemophilic globulin) assay and its use on venous and capillary plasma". *Thrombos. Diath. Haemorrh.*, 7: 215, 1962.
12. Harris, W.H.; Salzman, E.A.; Athanasoulis, C.: "Comparison of warfarin, low molecular weight dextran, aspirin and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement". *J. Bone Joint Surg.*, 50: 1.552, 1974.
13. Harris, W.H.; Salzman, E.W.; Athanasoulis, C.A.; Waltman, A.C.; De Sanctis, R.W.: "Aspirin prophylaxis of venous thromboembolism after total hip replacement". *N. Engl. J. Med.*, 297: 1.246, 1977.
14. Hedlung, P.O.; Blomback, M.: "The effect of prophylaxis with low dose heparin on blood coagulation parameters. A double blind study with transvesical prostatectomy". *Thrombos. Haemostas.*, 41: 337, 1979.
15. Houghton, G.R.; Papadakis, E.G.; Rizza, C.R.: "Changes in blood coagulation during total hip replacement". *Lancet*, 1: 1.336, 1978.
16. Jennings, J.J.; Harris, W.H.; Sarmiento, A.: "A clinical evaluation of aspirin prophylaxis of thromboembolic disease after total hip arthroplasty". *J. Bone Joint Surg.*, 58A: 926, 1976.
17. Kakkar, V.V.: "The diagnosis of deep vein thrombosis using the ¹²⁵I-fibrinogen test". *Arch. Surg.*, 104: 152, 1972.
18. Kakkar, V.V.; Stamatakis, J.D.; Bentley, P.G.; Lawrence, D.; Haas, H.A.; Ward, V.P.: "Prophylaxis for postoperative deep vein thrombosis. Synergistic effect of heparin and dihydroergotamine". *JAMA*, 241: 39, 1979.
19. Kakkar, V.V.; Fok, P.J.; Murray, W.J.G.; Paes, T.; Merenstein, D.; Dodds, R.; Farrell, R.; Crellin, R.Q.; Thomas, E.M.; Morley, T.R.; Price, A.J.: "Heparin and dihydroergotamine prophylaxis against thromboembolism after hip arthroplasty". *J. Bone Joint Surg.*, 67B: 538, 1985.
20. Korvald, E.; Abilgaard, V.; Fagerhol, M.K.: "Major operations, hemostatic parameters and venous thrombosis". *Thromb. Res.*, 4: 147, 1974.
21. Laurell, C.B.: "Quantitative estimation of protein by electrophoresis in agarose gel containing antibodies". *Ann. Biochem.*, 15: 45, 1966.
22. Loew, D.; Vinazzer, H.: "Dose-dependent influence of acetylsalicylic acid on platelet function and plasmatic coagulation factor". *Haemostasis*, 5: 239, 1976.
23. Mathias, F.R.; Reinicke, R.; Heene, D.L.: "Affinity chromatography and quantitation of soluble fibrin from plasma". *Thromb. Res.*, 19: 365, 1977.
24. McKenna, R.; Galantes, J.; Bachmann, F.; Wallace, D.W.; Kanshal, S.P.; Meredith, P.: "Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high-dose aspirin or intermittent calf and thigh compression". *Br. Med. J.*, 280: 514, 1980.
25. Morris, C.G.; Mitchell, J.R.A.: "Preventing venous thromboembolism in elderly patients with hip fractures. Studies of low dose heparin, dipyridamole, aspirin and plurbiprofen". *Br. Med. J.*, 1: 535, 1977.
26. Morris, G.K.: "Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis". *Thromb. Haemostas.*, 41: 27, 1979.
27. Nillius, A.S.; Nylander, Y.G.: "Deep vein thrombosis after total hip replacement: a clinical and phlebographic study". *Br. J. Surg.*, 66: 324, 1979.
28. Odegard, O.R.; Lie, M.; Abilgaard, U.: "Antifactor Xa activity measured with amidolytic methods". *Haemostasis*, 5: 265, 1976.
29. Páramo, J.A.; Alfaro, M.J.; Rocha, E.: "Postoperative changes in the plasmatic levels of tissue-type plasminogen activator and its fast-acting inhibitor. Relationship to deep vein thrombosis and influence of prophylaxis". *Thrombos. Haemostas.*, 54: 713, 1985.
30. Páramo, J.A.; Rocha, E.: "Deep vein thrombosis and related platelet changes after total hip replacement". *Haemostasis*, 15: 389, 1985.
31. Páramo, J.A.; Rocha, E.: "Changes in coagulation and fibrinolysis after total hip replacement and their relations with deep vein thrombosis". *Haemostasis*, 15: 345, 1985.
32. Páramo, J.A.; Rocha, E.; de Pablos, J.; Cañadell, J.: "Enfermedad tromboembólica en el postoperatorio de artroplastia total de cadera: valor predictivo de ciertas variables clínicas y parámetros de laboratorio". *Sangre*, 30: 881, 1985.

33. Rocha, E.; Alfaro, M.J.; Páramo, J.A.; Cuesta, B.; Campbell, W.; Fernández, J.: "Prophylaxis of deep venous thrombosis after total hip replacement with acetylsalicylic acid and its action on the postoperative primary hemostatic changes". *Thrombos. Haemostas.*, 54: 100, 1985.
34. Salzman, E.W.; Harris, W.H.; DeSanctis, R.W.: "Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function". *N. Engl. J. Med.*, 284: 1.287, 1971.
35. Schondorf, T.H.; Weber, U.: "Heparin prophylaxis combined with DHE or dextran in hip operations". *Thrombos. Haemostas.*, 42: 249, 1979.
36. Sikorski, J.M.; Hampson, W.G.; Staddon, G.E.: "The natural history and etiology of deep vein thrombosis after total hip replacement". *J. Bone Joint Surg.*, 63B: 171, 1981.
37. Soreff, J.; Johnson, H.; Deiner, L.; Goransson, J.: "Acetyl salicylic acid in a trial to diminish thromboembolic complications after elective hip surgery". *Acta Orth. Scand.*, 46: 246, 1975.
38. Stamatakis, J.D.; Kakkar, V.V.; Sagar, S.; Lawrence, D.; Nairn, D.; Bentley, P.G.: "Femoral vein thrombosis and total hip replacement". *Br. Med. J.*, 2: 223, 1977.
39. Stamatakis, J.D.; Kakkar, V.V.; Lawrence, D.; Bentley, P.G.: "The origin of thrombin in the deep veins of the lower limb: a venographic study". *Br. J. Surg.*, 65: 449, 1978.
40. Stamatakis, J.D.; Kakkar, V.V.; Lawrence, D.; Bentley, P.G.; Nairn, D.; Ward, V.: "Failure of aspirin to prevent postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing total hip replacement". *Br. Med. J.*, 1: 1.031, 1978.
41. Westermann, K.; Trents, O.; Prestschner, P.; Mellmann, J.: "Thromboembolism after hip surgery". *Int. Orthop.*, 4: 253, 1981.
42. Zeckert, F.; Kohn, F.; Vormittag, E.: "Prophylaxis of thromboembolic disease in traumatological patients". *Proc. IV Intern. Congr. Soc. Haemostas. Thrombos. Vienna, 1973.*