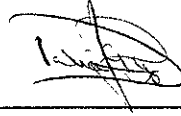
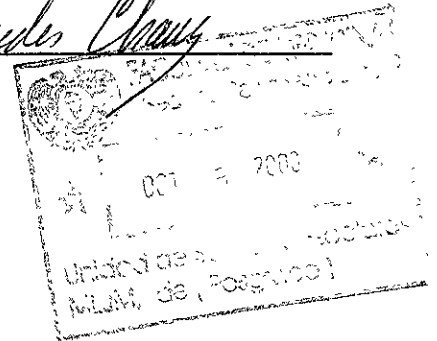


Dra Dalia G. Pliego Figueroa
Jefe del servicio de Anestesiología



Dra. Nieves Mercedes Chavez Lopez
Titular del curso y asesor de tesis



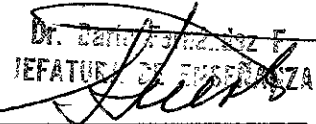
285334

I. S. S. T. E.
SUB-DIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL

★ OCT 30 2000 ★

Dr. Sigfrido Huerta Alvarado
Coordinador de enseñanza e investigación

Dr. Daniel Hernández F.
JEFE DE ENFERMERIA





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

11202
65

Estudio comparativo de 40 pacientes utilizando Heparina VS Enoxaparina como profilaxis de tromboembolismo en pacientes con fractura de huesos largos del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro".

Martínez Espinosa Susana*, Nieves Mercedes Chávez López**, Sigfrido Huerta Alvarado***;

RESUMEN

En nuestro estudio comparamos el efecto de la Heparina VS Clexane en 40 pacientes del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" del servicio de ortopedia con diagnóstico de fractura de huesos largos (fémur, tibia, peroné), candidatos a tratamiento quirúrgico, con clasificación ASA I-II, teniendo como variables TP y Plaquetas a su ingreso a urgencias previas a la aplicación de Heparina n=20 5000 UI vía subcutánea y Enoxaparina (Clexane) n=20 40mgs. vía subcutánea como medida antitrombótica, clasificándose como grupo I y II, respectivamente, siguiendo el esquema para el grupo I 5000 UI SC cada 12 horas, para el grupo II 40mgs SC cada 12 horas, aplicándose una dosis del esquema 2 horas antes de la cirugía, para ambos grupos, reanudándose en el período postoperatorio, comándose nuevo control a las 72 horas posteriores a.

la realización de la cirugía, los resultados en frecuencia de sexo para el grupo I fue de paciente masculinos 15, femeninos 5, con tipos de lesión fractura de fémur 13, tibia y peroné 5, bilateral 2= 20, grupo II masculinos 12, femeninos 8, por tipo de lesión, fractura de fémur 10, tibia y peroné 6, fractura bilateral 4= 20. En los resultados de TP preoperatorios para el grupo I se tuvo una media de 92 %, plaquetas 239.700 x mm³, en resultados postoperatorios, TP media de 88 %, plaquetas de 225.300x mm³. En el grupo II TP preoperatorio con media de 89.3%, plaquetas de 238.850xmm³, en el TP con media de 98.7 %, plaquetas con media de 244.700xmm³, con significancia estadística de p<0.001. En todos nuestros rubros los resultados sugieren una diferencia estadística importante en el uso de medicamentos antitrombóticos, siendo la Enoxaparina quien tenga la posibilidad de aumentar y mejorar la profilaxis de los accidentes tromboembólicos venosos; en nuestro estudio no se detectó ningún accidente tromboembólico

SUMMARY

In our study we compared the effect of the Heparin VS Clexane in 40 patients of the General Hospital Dr "Darío Fernández Fierro" of the orthopedics service with diagnosis of long bones' fracture (femur, lukewarm, fibula), which are candidates to receive a surgical treatment: with classification ASA I-II, it was used TP and Platelet variables to their entrance to previous urgencies to the application of Heparin n=20 5000 UI subcutaneous track and Enoxaparin (Clexane) n=20 40mgs, track subcutaneous as measured antithrombotic, classifying as group I and II, respectively, following the outline for the group I 5000 UI SC every 12 hours, for the group II 40mgs, SC every 12 hours, being applied a dose of the outline 2 hours before the surgery, for each groups, and being renewed in the postoperative period, taking new control at 72 later hours to the realization of the surgery. The results in sex frequency for the group I was of patient

male 15, female 5, with lesion types femur fracture 13, lukewarm and fibula 5, fracture bilateral 2 = 20, group II: male 12, female 8, for lesion type, femur fracture 10, lukewarm and fibula 6, fractures bilateral 4 = 20. In the results of TP preoperative for the group I one had a mean of 92%, platelet 239.700 x mm³, in postoperative results, half TP of 88%, platelet of 225.300x mm³. In the group II, TP preoperative with mean of 89.3%, platelet of 238.850xmm³, in the postoperative one, TP with stocking of 98.7%, platelet with mean of 244.700xmm³, with statistical outstanding of p < 0.001. In all our items the results suggested an important statistical difference in the medications use antithrombotic, being the Enoxaparin who has the possibility to increase and to improve the prevention of the accidents thrombotics veined, in our study any accident wasn't detected.

*residente del 3^{er} año de la especialidad de Anestesiología en el Hospital "Dr. Darío Fernández Fierro" ISSSTE.

**médico adscrito del servicio de Anestesiología del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", ISSSTE.

Profesor titular del curso de Anestesiología.

***Coordinador de Enseñanza del Hospital General Dr." Darío Fernández Fierro"

INTRODUCCION

El reconocimiento de los factores de riesgo de los accidentes embólicos permite la identificación de aquellos pacientes en los que existe mayor peligro de sufrir este evento. Uno de los problemas importantes en la cirugía mayor, especialmente ortopédica, es la enfermedad tromboembólica, incluyendo en ésta la trombosis profunda y la tromboembolia pulmonar. La supervivencia depende del pronóstico y evolución de dichos pacientes, la prontitud de la atención médica, así como la adecuada prevención de las complicaciones, ya que la mortalidad se presenta en la fase aguda (12-36 hrs), donde el 80% de los pacientes fallecen en las primeras horas del trauma; se ha visto que en el 60% de los casos se reportan síntomas clínicos en las primeras 24 horas, un 85% después de las 48 horas y un 3% después de 72 horas.

Recordemos que la coagulación se produce cuando el flujo sanguíneo se bloquea durante varias horas en cualquier vaso del organismo, la inmovilidad de los pacientes confinados a permanecer en la cama provoca a menudo estasis sanguínea, posteriormente el émbolo se transporta por el torrente sanguíneo hasta obstruir finalmente uno o más vasos.

La heparina fue descubierta por Maleon en 1916 (1), fue purificada por Howell(2), Mason en 1924 realizó el primer ensayo clínico, en 1950 aparecieron las dosis reducidas fijas(3). Sarnoff fue el primero en 1908 en usarla para ortopedia, en 1976 la heparina fue fraccionada obteniéndose heparina de bajo peso molecular por despolimerización, menores de 8000 daltons contra 20.000 daltons de la heparina no fraccionada.(4).

La Enoxaparina ha sido estudiada controlando su actividad sobre los factores

de la coagulación (Xa o Steward-Power o factor II-a o protrombina), su ausencia del efecto sobre la función plaquetaria es de importancia clínica, ya que la interacción con las plaquetas contribuye a los efectos hemorrágicos de la heparina convencional y a la trombocitopenia subsecuente. La heparina de bajo peso molecular presenta alta afinidad por la antritrombina III (tromboplastina) con mayor efecto en la cascada de la coagulación.(5).

La heparina de bajo peso molecular al tener menos efecto contra el factor II-a (protrombina) de la coagulación que la heparina convencional y el mismo efecto sobre el Xa (factor de Steward-Power) otro factor de la coagulación no afecta la función plaquetaria, por lo que además de provocar menores sangrados y aparición de trombocitopenias, inhibe la protrombinasa, enzima encargada de la resistencia a al heparina.(6).

Este trabajo trata de presentar la perspectiva terapéutica de la Enoxaparina sobre la heparina convencional, su efecto, e implicaciones durante el manejo del embolismo venoso en fractura de huesos largos, los fenómenos tromboembólicos que aparecen en los procesos mórbido-ortopédicos, y las alteraciones en la cuantificación plaquetaria y del TP usando heparina de alto peso molecular, elevando evidentemente la morbimortalidad, esto es de importancia si podemos eliminar la causa de la complicación disminuir la mortalidad, la Enoxaparina es un medicamento relativamente caro, pero si analizamos los beneficios que representa el tratamiento a un paciente con plaquetopenia, y alargamiento de los tiempos de coagulación los cuáles requieren de terapia intensiva, incluso, el costo es completamente accesible, del mismo modo la rehabilitación requiere un equipo completo de médicos, enfermería, material, cooperación de banco

de sangre, etc. Elevando aún más su costo, tomando también en cuenta el tiempo de estancia hospitalaria, el cuál acarrea una problemática para el paciente y sus familiares causando un impacto en este núcleo que sin lugar a dudas suele ser el más sensible y además el más importante para nosotros.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio longitudinal no concurrente para evaluar el efecto de la Heparina VS Clexane en 40 expedientes asignados aleatoriamente de pacientes del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" en el servicio de ortopedia los cuales debieron de reunir como requisitos ser clasificados como ASA I-II, con rangos de edad entre los 25 y 65 años, que hayan sido manejados con BPD en el transoperatorio, y los cuales solo fueron manejados con un solo antitrombótico, se excluyeron del estudio pacientes con hipersensibilidad al fármaco, pacientes que hayan fallecido antes del evento quirúrgico, que hayan sido manejados con Anestesia gen

neral, o mixta, o que por motivos ajenos al estudio se les administraran 2 o más agentes antitrombóticos. para la heparina de alto peso molecular, comprendiendo para la heparina el período de 1° julio a 31 diciembre de 1998, para Clexane de 1° marzo a 31 de agosto de 2000.

Mediante valoración previa de éstos especialistas fueron reconocidos con el dx de Fractura de huesos largos (fémur, tibia o peroné), una vez ingresado a hospitalización se inserto una cánula de calibre 18, se tomaron laboratoriales de TP y Plaquetas además de la batería completa, esto previo a la administración de cualquier medicamento

Se tomaron los pacientes que estaban en rangos de TP entre 75 y 101%, y cuantificación de plaquetas con rangos entre 150.000 x mm³ y 350.000 x mm³ manejando soluciones parenterales a requerimientos por kilo de peso, además de administrar por vía intravenosa 150mgs de ranitidina y 10 mg de metoclopramida, un AINES por vía intravenosa con horario establecido, se inicia esquema antitrombótico en forma aleatoria formándose 2 grupos n=40. heparina n=20.

En presentación de frasco de 10ml de 5000 UI por ml, Enoxaparina en presentación Blister con jeringa desechable de vidrio con 0.4 ml de solución de Enoxaparina con 40 mg (4000 UI). administrando heparina 5000 UI vía subcutánea cada 12 horas. Clexane n=20, con administración de 40mg vía subcutánea cada 12 horas. se deja en ayuno a nuestro grupo control 8 horas previas a la hora establecida para cirugía, con administración de un ansiolítico del tipo de las benzodiazepinas diazepam 10 mg vía oral a las 22 y 6hs, vendaje compresivo de extremidades inferiores al momento de su ingreso intrahospitalario, aplicando una dosis del esquema establecido 2 horas antes del acto quirúrgico, al manejo anestésico se administró por vía peridural lidocaína al 2% simple a razón de 5mg por kilo de peso, con colocación de catéter inerte para dosis posteriores, retirándose al momento del término de la cirugía, reanudándose en el período postoperatorio el esquema ya mencionado para los 2 grupos. se tomaron nuevos controles 72 horas posteriores a la cirugía, para nuestro estudios estadísticos se obtuvieron prueba de t de student para promedios, se utilizó paquete de análisis estadístico versión EPI info 6.04.

de sangre. etc. Elevando aún más su costo, tomando también en cuenta el tiempo de estancia hospitalaria. el cuál acarrea una problemática para el paciente y sus familiares causando un impacto en este núcleo que sin lugar a dudas suele ser el más sensible y además el más importante para nosotros.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio longitudinal no concurrente para evaluar el efecto de la Heparina VS Clexane en 40 expedientes asignados aleatoriamente de pacientes del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro" en el servicio de ortopedia los cuales debieron de reunir como requisitos ser clasificados como ASA I-II, con rangos de edad entre los 25 y 65 años, que hayan sido manejados con BPD en el transoperatorio, y los cuales solo fueron manejados con un solo antitrombótico, se excluyeron del estudio pacientes con hipersensibilidad al fármaco, pacientes que hayan fallecido antes del evento quirúrgico, que hayan sido manejados con Anestesia gen

neral, o mixta, o que por motivos ajenos al estudio se les administraran 2 o más agentes antitrombóticos. para la heparina de alto peso molecular, comprendiendo para la heparina el período de 1° julio a 31 diciembre de 1998, para Clexane de 1° marzo a 31 de agosto de 2000.

Mediante valoración previa de éstos especialistas fueron reconocidos con el dx de Fractura de huesos largos (fémur, tibia o peroné). una vez ingresado a hospitalización se inserto una cánula de calibre 18, se tomaron laboratoriales de TP y Plaquetas además de la batería completa, esto previo a la administración de cualquier medicamento

Se tomaron los pacientes que estaban en rangos de TP entre 75 y 101%, y cuantificación de plaquetas con rangos entre 150.000 x mm³ y 350.000 x mm³ manejando soluciones parenterales a requerimientos por kilo de peso, además de administrar por vía intravenosa 150mgs de ranitidina y 10 mg de metoclopramida, un AINES por vía intravenosa con horario establecido, se inicia esquema antitrombótico en forma aleatoria formándose 2 grupos n=40, heparina n=20.

En presentación de frasco de 10ml de 5000 UI por ml, Enoxaparina en presentación Blister con jeringa desechable de vidrio con 0.4 ml de solución de Enoxaparina con 40 mg (4000 UI), administrando heparina 5000 UI vía subcutánea cada 12 horas. Clexane n=20, con administración de 40mg vía subcutánea cada 12 horas, se deja en ayuno a nuestro grupo control 8 horas previas a la hora establecida para cirugía, con administración de un ansiolítico del tipo de las benzodiazepinas diazepam 10 mg vía oral a las 22 y 6hs, vendaje compresivo de extremidades inferiores al momento de su ingreso intrahospitalario, aplicando una dosis del esquema establecido 2 horas antes del acto quirúrgico, al manejo anestésico se administró por vía peridural lidocaína al 2% simple a razón de 5mg por kilo de peso, con colocación de catéter inerte para dosis posteriores, retirándose al momento del término de la cirugía, reanudándose en el período postoperatorio el esquema ya mencionado para los 2 grupos, se tomaron nuevos controles 72 horas posteriores a la cirugía, para nuestros estudios estadísticos se obtuvieron prueba de t de student para promedios, se utilizó paquete de análisis estadístico versión EPI info 6.04.

RESULTADOS

Los 40 pacientes estudiados nos dieron como resultado en cuanto a la frecuencia por sexo para el grupo I masculinos 15, femeninos 5, en cuanto al tipo de lesión del mismo grupo se observó que la frecuencia para fractura de fémur fue 13, tibia y peroné 5, fractura bilateral 2. para el grupo II masculinos 12, femeninos 18. por tipo de lesión fractura de fémur 10, tibia t peroné 6, fractura bilateral 4, n=40.

En el grupo I hubo una diferencia estadística de $p < 0.001$ para todas las variables.

Los paciente que recibieron heparina el TP preoperatorio una media de 92%, no así en el postoperatorio el cuál tuvo una media de 88.7%. para las plaquetas se obtuvo una media de 239.700 x mm³ en el preoperatorio, contra 225. 300x mm³ en el postoperatorio ($p < 0.001$).

Para los pacientes que fueron manejados con Enoxaparina (Clexane) para el TP preoperatorio se obtuvo una media de 89.3%. contra 95.7% del postoperatorio, en plaquetas preoperatorias para el grupo II arrojó una media de 238,850 x mm³, con plaquetas postoperatorias de 244 700 xcc³ ($p < 0.001$). Las tendencias a mínimos y máximos se describe detalladamente en la tabla (1).

Tabla 1. resultados de TP preop. y postop con el uso de heparina (grupo I) Enoxaparina (grupo 2). *000xmm³. $p < 0.001$

Hepar	Min	Máx	Med		Min	Máx	Med
TP pre	78 %	101%	92%	TP post	65%	100%	88.7%
Plaq pre*	155	350	239	Plaq Post*	105	360	225
clexane							
TP pre	70 %	100%	89%	TP post	80%	101%	95.7%
Plaq pre	152	375	238	Plaq post	153	375	244

Se observó que para fines prácticos 16 pacientes para el grupo I caían entre el 81-100% de TP, para el grupo II 17 pacientes cayeron en esos rubros, los cuáles para importancia clínica son los pacientes que nos dan seguridad en quirófano para realizan colocación de bloqueo peridural, por lo que decidimos realizar un analisis bivariado con el fin poder asociar TP-plaquetas con los datos obtenidos de nuestra frecuencia ya mencionada, observando que dentro de estos rangos escogidos para el grupo I el conteo de plaquetas preoperatorias tuvo una media de 245.000xmm³, para conteo postoperatorio tuvo una media de 236. 625xmm³. para el grupo II tuvo una media en el conteo plaquetario preoperatorio de 253.000xmm³. en los resultados postoperatorios tuvimos una media de 259,000 x mm³. los mínimos y máximos se detallan (tabla 2). ($p < 0.001$).

Se encontró una relación directa entre el número de plaquetas y el TP reportado en nuestras muestras.

Tabla 2. resultado del analisis entre TP y plaquetas con administraci3n de heparina y clexane respectivamente.

	Hep.			Clex.		
	Mín.	Máx.	Med.	Mín.	Máx.	Med.
Plaq pre	176	350	245	160	375	253
Plaq post	150	360	236	150	375	259

*000xmm3.

&p<0.001

DISCUSI3N.

Se han realizado más de cincuenta ensayos terapéuticos en cerca de 20,000 enfermos operados en cirugía general y ortopedia, con el fin de comparar las heparinas de bajo molecular, en la gran mayoría de los casos, con la heparina estándar y en un pequeño número de ensayos con un placebo.(7.8.9).

La heparina estándar utilizada a razón de 2 o 3 inyecciones subcutáneas en 24 horas ha demostrado en forma indiscutible su eficacia en la prevención de accidentes tromboembólicos venosos, tanto en cirugía general como ortopédica. El metaanálisis de Collins (10) demuestra bien esta eficacia, pero anota paralelamente la existencia de un aumento significativo de accidentes hemorrágicos sin consecuencia clínicas serias. La frecuencia de trombosis venosas se reduce de 22.4% a 9%, la de la embolia pulmonar de 3 a 1.7% y para las formas mortales de 0.9% a 0.3%. (11,12 y 13) La incidencia de hematomas de la pared aumenta de 2.3% en el grupo control a 8% en el grupo tratado. (14 y 15)

El control del número de plaquetas antes del tratamiento y durante todo el período de la profilaxis es obligatorio, ya que las heparinas de bajo peso molecular pueden originar trombocitopenias inducidas al igual que la heparina estándar (16).La incidencia de este efecto secundario, si bien muy baja, no ha podido determinarse. Se debe al menos controlar la tasa de plaquetas antes del tratamiento y posteriormente dos veces por semana . Al inicio de la prescripción, en particular en los casos de tratamiento anterior con heparina, este control debe ser escrito. Este procedimiento de control se recomienda durante las tres primeras semanas de tratamiento en caso de tratamiento prolongado. (17,18).

El control de la coagulación no es necesario durante el tratamiento profiláctico con las heparinas de bajo peso molecular, por lo que tienden más a remplazar en Europa a la heparina estándar en los tratamientos profilácticos, por su además buena tolerancia general y cutánea la cual resulta satisfactoria Las trombocitopenias inducidas por las heparinas de bajo peso molecular son tal vez más raras que con la heparina estándar, pero su existencia no puede ser negada. (19. 20).

La duración del tratamiento, tanto en cirugía general como en ortopedia, clásicamente es de 7 a 10 días en el primer caso y se prolonga hasta el reinicio del apoyo en ortopedia, con una duración variable de 3 a 8 semanas según el caso y la decisión del médico. En la práctica, numerosos estudios indican la existencia de accidentes tromboembólicos 2 a 6 semanas después de una intervención quirúrgica (14), en tanto el riesgo hemorrágico durante el mismo período es prácticamente nulo.

La hora de la primera inyección de heparina subcutánea despierta todavía algunas controversias. En efecto, los trabajos iniciales han insistido sobre la necesidad de iniciar el tratamiento antes de la

Tabla 2. resultado del analisis entre TP y plaquetas con administraci3n de heparina y clexane respectivamente.

	Hep.			Clex.		
	Mín.	Máx.	Med.	Mín.	Máx.	Med.
Plaq pre	176	350	245	160	375	253
Plaq post	150	360	236	150	375	259

*000xmm3.
&p<0.001

DISCUSIÓN.

Se han realizado más de cincuenta ensayos terapéuticos en cerca de 20,000 enfermos operados en cirugía general y ortopedia, con el fin de comparar las heparinas de bajo molecular, en la gran mayoría de los casos, con la heparina estándar y en un pequeño número de ensayos con un placebo.(7,8,9).

La heparina estándar utilizada a razón de 2 o 3 inyecciones subcutáneas en 24 horas ha demostrado en forma indiscutible su eficacia en la prevención de accidentes tromboembólicos venosos, tanto en cirugía general como ortopédica. El metaanálisis de Collins (10) demuestra bien esta eficacia, pero anota paralelamente la existencia de un aumento significativo de accidentes hemorrágicos sin consecuencia clínicas serias. La frecuencia de trombosis venosas se reduce de 22.4% a 9%, la de la embolia pulmonar de 3 a 1.7% y para las formas mortales de 0.9% a 0.3%. (11,12 y 13) La incidencia de hematomas de la pared aumenta de 2.3% en el grupo control a 8% en el grupo tratado. (14 y 15)

El control del número de plaquetas antes del tratamiento y durante todo el período de la profilaxis es obligatorio, ya que las heparinas de bajo peso molecular pueden originar trombocitopenias inducidas al igual que la heparina estándar (16).La incidencia de este efecto secundario, si bien muy baja, no ha podido determinarse. Se debe al menos controlar la tasa de plaquetas antes del tratamiento y posteriormente dos veces por semana . Al inicio de la prescripción, en particular en los casos de tratamiento anterior con heparina, este control debe ser escrito. Este procedimiento de control se recomienda durante las tres primeras semanas de tratamiento en caso de tratamiento prolongado. (17,18).

El control de la coagulación no es necesario durante el tratamiento profiláctico con las heparinas de bajo peso molecular, por lo que tienden más a remplazar en Europa a la heparina estándar en los tratamientos profilácticos, por su además buena tolerancia general y cutánea la cual resulta satisfactoria. Las trombocitopenias inducidas por las heparinas de bajo peso molecular son tal vez más raras que con la heparina estándar, pero su existencia no puede ser negada. (19, 20).

La duración del tratamiento, tanto en cirugía general como en ortopedia, clásicamente es de 7 a 10 días en el primer caso y se prolonga hasta el reinicio del apoyo en ortopedia, con una duración variable de 3 a 8 semanas según el caso y la decisión del médico. En la práctica, numerosos estudios indican la existencia de accidentes tromboembólicos 2 a 6 semanas después de una intervención quirúrgica (14), en tanto el riesgo hemorrágico durante el mismo período es prácticamente nulo.

La hora de la primera inyección de heparina subcutánea despierta todavía algunas controversias. En efecto, los trabajos iniciales han insistido sobre la necesidad de iniciar el tratamiento antes de la

the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol.*, 1990, 75, 684, 689.

(10)Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S., Phil D., Peto R.- Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin *N. Engl. J. Med.*, 1988 3, 1162 1173.

(11)Eichinger S., Kyrle P.A., Brenner B., Wagner B., Kapiotis S., Lechner K., Korninger H.C. Thrombocytopenia associated with low molecular weight heparin. *Lancet*, 1991, 337,1425-1426.

(12)Lassen M.R., Borris L.C., Christiansen H.M., Boll K.L., Eiskjaer S.P., Nielsen B.W., Schon P., Olsen A.D., Rodenberg J.C. Prevention of thrombo-embolism in 190 hip arthroplasties. Comparison of low molecular weight heparin and placebo. *Acta orthop. Scand.*, 1991, 62, 33-38.

(13) Levine M.N., Hirsh J., Gent M., Turpie A.G., Lecler J., Powers P.J., Jay R.M., Neemeh J.- Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann. Intern. Medic.*, 1991, 954-958.

(14)Leyvraz P.F., P.E., Bachmann E, Hoek J., Postel M., Samama M.M., Vanderbroek M.D.-Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement:randomized comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Br. Med. J.*, 1991 303, 543-548.

(15)Webb P., Fok J., Kakkar V.V.-Venous thromboembolism in patients undergoing emergency surgery. *Br. J. Surg.*, 1981.68.807.

(16)Wille-Jorgensen P., Kjaergaard J., Thorup J., Foch J.- posroperative thromboembolic complications despite heparin prophylaxis in major abdominal surgery. *Ann. Chir. Gynecol.*,1985, 74-130-133.

(17)Wille-Jorgensen P., Ott P.- Predictive failure of low prophylactic heparin in general surgical procedures. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990.171 126'130.

(18)Wille-Jorgensen P., et al, Failure of prophylactic manegent of thromboembolic disease of colorectal surgery. *Dis. Colon Rectum*, 1988, 31, 384, 386.

(19)Woblewski B.M., Siney P., White R.- Seasonal variation in fatal pulmonary embolism after hip arthroplasty. *Lancet*. 1990,6, 56-57.

(20)Xabregas A., Gray L., Ham J.M.- Heparin prophylaxis of deep vein thrombosis in patients with a fractured neck of the femur *Med,J Austr*,1989, 1, 620.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**