

Estudio de utilización de la profilaxis tromboembólica venosa en cirugía de cadera

M. L. Molero García, J. A. Abadín Delgado, J. A. Durán Quintana y A. Sánchez Romero^a
 Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ^aUnidad de Farmacología Clínica.
 Complejo Hospitalario de Albacete. Albacete.

Objetivo. Cuantificar la profilaxis tromboembólica en la cirugía de cadera y determinar su calidad.

Diseño experimental. Estudio retrospectivo de utilización de medicamentos, del tipo indicación-prescripción. Las variables principales fueron: realización o no de tromboprofilaxis, tipo de la misma (fármaco, dosis y tiempo) y cualidad (correcta, incorrecta y dudosa).

Resultados. La profilaxis tromboembólica se indicó en el 91,3% de los pacientes ($p < 0,05$). Los fármacos utilizados más frecuentemente fueron las heparinas de bajo peso molecular ($p < 0,001$). La calidad de la profilaxis fue incorrecta en el 63,3% ($p < 0,001$), dudosa en el 28,3% y correcta en el 8,4%.

Conclusiones. Los cirujanos ortopédicos conocen la indicación de tromboprofilaxis en los pacientes operados de cadera y la prescriben, aunque no siguen unánimemente las recomendaciones aceptadas internacionalmente para su realización.

Palabras clave: trombosis, venosa, profunda, heparina, tromboprofilaxis, cirugía, cadera.

Study of the use of venous thromboembolic prophylaxis in hip surgery

Objective. To quantify thromboembolic prophylaxis in hip surgery and evaluate its quality.

Experimental design. Retrospective study of the indications and prescription of medication. The principal variables were use or non-use of thromboembolic prophylaxis, type of prophylaxis (drug, dose, and time), and quality (correct, incorrect, dubious).

Results. Thromboembolic prophylaxis was indicated in 91.3% of patients ($p < 0.05$). The drugs used most often were low-molecular-weight heparins ($p < 0.001$). The quality of prophylaxis was incorrect in 63.3% ($p < 0.001$), dubious in 28.3% and correct in 8.4%.

Conclusions. Orthopedic surgeons are aware of the indication for thromboprophylaxis in patients undergoing hip surgery and prescribe drugs for this purpose, but they do not all follow internationally accepted recommendations for the use of these medicinal products.

Key words: thrombosis, venous, deep, heparin, thromboprophylaxis, surgery, hip.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo de pulmón (TEP), presenta un progresivo aumento de su incidencia por el incremento de la edad media de la población¹. Además, se ha demostrado una alta incidencia de TVP como complicación postoperatoria y, en

concreto, en la cirugía de cadera (que incluye la fractura y la sustitución) alcanza el 30%-60%². También ha sido demostrado en el postoperatorio de dicha cirugía el aumento de incidencia y de mortalidad del TEP, como tal o como complicación de la TVP³. Para evitar estas complicaciones, está unánimemente aceptada la necesidad de realizar profilaxis de la ETV en pacientes quirúrgicos, especialmente en la cirugía de cadera y en la de fracturas de las extremidades inferiores⁴⁻⁸. Existen consensos sobre la profilaxis tromboembólica en cada situación clínica⁹⁻¹².

Por otro lado, no se conoce con certeza el grado de utilización de esta profilaxis en la cirugía de cadera, siendo escasos los estudios de utilización sobre profilaxis de ETV en cirugía general, e inexistentes los específicos sobre cirugía de cadera¹³⁻¹⁵. No ocurre así con los ensayos clínicos sobre dicha profilaxis, que son numerosos^{4-7,16-25}. Si esta profilaxis

Correspondencia:

J. A. Durán Quintana.
 Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología.
 Facultad de Medicina.
 Avda. Sánchez Pizjuán, 4.
 41009 Sevilla.
 Correo electrónico: jaduran@us.es

Recibido: abril de 2002.

Aceptado: octubre de 2002.

no se aplica o se hace una utilización inadecuada, existe el riesgo elevado de patologías tromboembólicas. El presente estudio se ha realizado con los objetivos de cuantificar la profilaxis tromboembólica realizada en la cirugía de cadera y determinar la calidad de la misma.

MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio de utilización de medicamentos transversal, retrospectivo, del tipo indicación-prescripción. Se escogieron todos los pacientes (516) sometidos a cirugía de cadera en nuestro hospital durante el período de junio de 1998 a mayo de 1999. Su número, tras excluirse 15 pacientes en los que no pudo completarse la documentación, fue de 501 (cifra que proporciona un tamaño muestral mayor que el mínimo exigido para un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%).

La información sobre los pacientes, extraída de las historias clínicas, se registró en un cuaderno de recogida de datos, en el que constaban los siguientes: a) demográficos y personales: edad, sexo y factores de riesgo (movilidad, obesidad, varices en miembros inferiores, neoplasias, antecedentes de ETV, etc.), y b) sobre la profilaxis tromboembólica (variables principales): realización o no de profilaxis tromboembólica, tipo de profilaxis realizada (fármaco, dosis y tiempo de prescripción) y calidad de la profilaxis (correcta, incorrecta y dudosa).

La profilaxis se consideró correcta^{9,10} cuando se efectuaba en pacientes mayores de 21 años, se hacía con cualquier tipo de heparina (no fraccionada [HNF] o de bajo peso molecular [HBPM]), se utilizaban dosis adecuadas para pacientes de alto riesgo (4.000 UI antiXa/subcutánea/24 horas; 6.000 UI en pacientes obesos/24 horas) y se mantenía al menos durante 21 días, comenzando el día de la intervención quirúrgica. La profilaxis fue incorrecta cuando no se cumplían una o más de las condiciones anteriores. Se consideró dudosa cuando, cumpliendo todas las condiciones, no se especificaba el tiempo que se mantuvo la profilaxis. La calidad de la profilaxis se distribuyó según la edad y el sexo.

Tabla 1. Distribución de los pacientes según sexo y edad

Edad (años)	Mujer n (%)	Hombre n (%)	Total n (%)
0-20	5 (1,0)	23 (4,6)*	28 (5,6)
21-40	11 (2,2)	23 (4,6)*	34 (6,8)
41-65	47 (4,9)	40 (8,0)	87 (17,4)
66-85	192 (38,3)*	56 (11,1)	248 (49,5)
> 85	74 (14,8)*	15 (3,0)	89 (17,8)
Desconocida	11 (2,2)	4 (0,8)	15 (3,0)
Total	340 (67,9)**	161 (32,1)	501 (100)

*p < 0,05; **p < 0,01. n: número; %: porcentaje.

Se realizaron análisis univariantes (prevalencia de cada variable), bivariantes (relación de variables) y se utilizaron pruebas no paramétricas: Chi al cuadrado de Pearson, con corrección de Yates si fue preciso y prueba de Fischer. En todos los casos, se estableció una significación estadística de $p < 0,05$. Se hizo una búsqueda bibliográfica informatizada (Medline, hasta marzo de 2001), utilizando las siguientes palabras clave: *heparin utilization, deep vein thrombosis, low molecular weight heparin, orthopedic surgery thromboprophylaxis y venous thromboembolism*.

RESULTADOS

Del número total de pacientes (501), el de mujeres fue mayor que el de los hombres (67,9% IC del 95% 63,6-71,8) ($p < 0,01$). La edad media de los pacientes fue elevada ($68,9 \pm 21$ años), significativamente ($p < 0,05$) mayor en las mujeres ($74,9 \pm 15$ años) que en los hombres ($56,2 \pm 25$ años). La distribución por sexos y por grupos de edad se encuentra en la tabla 1. El promedio del número de factores de riesgo por paciente fue bajo (0,97), habiendo diferencias entre ambos sexos (hombres 0,8; mujeres 1,0). El factor más frecuente fue la movilidad reducida (42,8%).

De los 501 pacientes del estudio, fallecieron 8 en el postoperatorio inmediato (4 mujeres y 4 hombres), en los que no se pudo valorar la profilaxis tromboembólica. En el resto (493), se había indicado profilaxis tromboembólica en 450 pacientes (91,3% de la población), más en las mujeres (315/336) que en los hombres (135/157), aunque sin significación estadística, y sin relación con los factores de riesgo; tampoco se encontró significación estadística entre los grupos de edad. La distribución de la profilaxis según el sexo y la edad aparece en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución de los pacientes según tromboprofilaxis, sexo y edad

Pacientes	Tromboprofilaxis		
	Sí n (%)	No n (%)	Total n (%)
Sexo			
Mujer	315 (63,9)	21 (4,3)	336 (68,2)
Hombre	135 (27,4)	22 (4,4)	157 (31,8)
Edad (años)			
0-20	14 (2,8)	14 (2,8)	28 (5,6)
21-40	32 (6,5)	2 (0,4)	34 (6,9)
41-65	80 (16,3)	7 (1,5)	87 (17,8)
66-85	228 (46,3)	16 (3,2)	244 (49,5)
> 85	81 (16,4)	4 (0,8)	85 (17,2)
Desconocida	15 (3,0)	0 (0,0)	15 (3,0)
Total	450 (91,3)*	43 (8,7)	493 (100)

*p < 0,05. n: número; %: porcentaje.

Con relación al tipo de profilaxis realizada en los 450 pacientes que se hizo, las HBPM fueron los fármacos más utilizados (81,5%) ($p < 0,001$); la nadroparina en cuantía prácticamente doble que la enoxaparina (53,5% frente al 28,0%). La dosis de nadroparina más frecuentemente utilizada (186 pacientes, 41,3%) fue la de 0,3 ml (2.850 UI antiXa/subcutánea/24 horas). La duración de la profilaxis no constaba en más de la mitad de las prescripciones de HBPM (222/367) (tabla 3). En el 18,3% de los casos se utilizaron como únicos fármacos los antiagregantes plaquetarios: sulodexida (8,3%), ácido acetilsalicílico (AAS) (5,8%) y triflusal (4,2%). En 1 paciente se utilizó el anticoagulante oral warfarina. No se utilizaron en ningún paciente medios físicos o mecanismos de profilaxis tromboembólica.

La calidad de la profilaxis fue incorrecta y con diferencias significativas ($p < 0,001$) en el 63,3%, dudosa en el 28,3% y correcta en el 8,4%. La profilaxis correcta se realizó más frecuentemente, aunque sin significación estadística, en los hombres (16/135) que en las mujeres (22/315). Según la edad, la proporción de profilaxis correcta fue más alta en los hombres de 41-65 años (12/80) (tabla 4). En la profilaxis correcta (38/450), la enoxaparina se utilizó más frecuentemente (25 de los 126 pacientes en que se empleó) que la nadroparina (12 de los 241 enfermos en que se empleó). De las 285 profilaxis incorrectas, 187 se debieron a la utilización de dosis bajas de nadroparina y 82 al empleo de antiagregantes plaquetarios.

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) califica a los estudios de utilización de medicamentos como un instrumento valioso para conocer las consecuencias médicas, sociales o económicas derivadas del uso de los fármacos²⁶. Su finalidad no es valorar la eficacia o la seguridad de la prescripción (como ocurre, por ejemplo, en los ensayos clínicos), sino la forma en que ésta se realiza, así como su grado de adecuación a un patrón aceptado. En este sentido, el mé-

todo seguido en nuestro estudio es válido para lograr los objetivos propuestos: si la profilaxis tromboembólica venosa analizada (indicación) es cualitativa y cuantitativamente adecuada a los estándares aceptados en la cirugía de cadera (prescripción).

Los resultados obtenidos evidencian la relación cirugía de cadera-edad avanzada, y el aumento en las mujeres de la incidencia de dicha cirugía conforme avanza la edad. Son concordantes con los datos epidemiológicos de fractura de cadera que se encuentran en la bibliografía¹. También muestran que, en estos pacientes, se ha instaurado de forma generalizada la profilaxis tromboembólica, y con una frecuencia más elevada que la señalada en los estudios de utilización previos sobre esta profilaxis. No obstante, en un estudio reciente se ha encontrado un porcentaje de tromboprofilaxis superior al nuestro¹⁴. Esa generalización expresa el conocimiento que tienen los cirujanos ortopédicos de nuestro hospital sobre la eficacia de la profilaxis tromboembólica y sobre la conveniencia de realizarla. Un resultado similar obtuvimos en un trabajo anterior sobre dicha profilaxis en el infarto agudo de miocardio²⁷.

Que las HBPM sean los fármacos mayoritariamente utilizados en esta profilaxis se explica por la asimilación y aplicación de los cirujanos de nuestro hospital de las ventajas que presentan en relación con la HNF: menor riesgo de efectos adversos y administración más cómoda, teniendo la misma eficacia^{19,22,25,28}. Es difícil explicar el mayor uso de nadroparina. Quizá, al ser la primera HBPM disponible en la farmacia de nuestro hospital, se pudo originar una inercia en su prescripción. No obstante, ese mayor uso se hizo con dosis inferiores a las actualmente recomendadas para la profilaxis tromboembólica^{10,11}, probablemente porque en aquel momento no estaban determinadas con exactitud la actividad antiXa adecuada para realizar dicha profilaxis, ni la relación dosis-actividad antiXa de la nadroparina.

Tabla 3. Tromboprofilaxis: heparina de bajo peso molecular usada, dosis y duración

HBPM (367/450; 81,5%)	Dosis n (%)	Duración n (%)
Nadroparina (241/450; 53,5%)	0,3 ml*: 186 (41,3) 0,4 ml: 52 (11,5) 0,6 ml: 2 (0,4) 0,25 ml: 1 (0,2)	≤ 21 días: 15 (3,3) ≥ 21 días: 99 (22,0) Desconocida: 127 (28,0)
Enoxaparina (126/450; 28,0%)	20 mg**: 3 (0,7) 40 mg: 123 (27,3)	≤ 21 días: 5 (1,1) ≥ 21 días: 26 (5,8) Desconocida: 95 (21,1)

HBPM: heparina de bajo peso molecular. n: número; %: porcentaje.

*1 ml = 950 UI antiXa; **1 mg = 100 UI antiXa.

Tabla 4. Tromboprofilaxis: calidad según sexo y edad

Pacientes	Tromboprofilaxis			
	Correcta n (%)	Incorrecta n (%)	Dudosa n (%)	Total n (%)
Sexo				
Hombre	22 (4,8)	206 (45,8)	87 (19,4)	315 (70,0)
Mujer	16 (3,6)	79 (17,5)	40 (8,9)	135 (30,0)
Edad (años)				
0-20	0 (0,0)	14 (3,1)	0 (0,0)	14 (3,1)
21-40	1 (0,2)	20 (4,4)	1 (2,5)	32 (7,1)
41-65	12 (2,8)	44 (9,8)	24 (5,3)	80 (17,9)
66-85	19 (4,2)	145 (32,2)	64 (14,2)	228 (50,6)
> 85	3 (0,6)	52 (11,6)	26 (5,8)	81 (18,0)
Desconocida	3 (0,6)	10 (2,2)	2 (0,5)	15 (3,3)
Total	38 (8,4)	285 (63,3)*	127 (28,3)	450 (100)

* $p < 0,001$. n: número; %: porcentaje.

Destaca en nuestros resultados el elevado porcentaje de antiagregantes plaquetarios utilizados con la intención de efectuar profilaxis tromboembólica²⁹. Este hecho podría deberse a una tardanza en incorporar a la práctica clínica los resultados de los estudios sobre la eficacia de esta profilaxis mediante anticoagulación. En realidad, es una situación que ocurre en todos los campos de la terapéutica; se sabe que los médicos incorporan tardí e incompletamente a su práctica habitual los resultados de los ensayos clínicos³⁰.

Aunque en la mayoría de los pacientes se prescribió una HBPM, que demuestra la incorporación a esta profilaxis de los resultados de los estudios sobre su eficacia clínica, no ocurrió lo mismo con las recomendaciones en cuanto a la dosis y la duración. Respecto a esta última, el no especificarla fue lo que más influyó para considerar como incorrecta la trombopprofilaxis. Los últimos consensos recomiendan mantenerla 7-10 días tras la intervención quirúrgica, pero recientemente se ha propuesto alargarla hasta 4 semanas, que es el tiempo que se considera de riesgo para desarrollar una TVP. En nuestro estudio se ha aceptado como trombopprofilaxis correcta una duración intermedia de 21 días⁹⁻¹².

El alto porcentaje de profilaxis tromboembólica incorrecta encontrado se explica por las dos razones antes señaladas: empleo de dosis bajas de la HBPM más prescrita (nadroparina) y el uso inadecuado de antiagregantes plaquetarios. Otro resultado destacable es que la totalidad de los pacientes menores de 20 años recibieran incorrectamente, por no estar indicada, profilaxis tromboembólica. Esto confirma la adecuación en la aplicación de dicha profilaxis en situaciones específicas.

Los cirujanos ortopédicos en general³¹ y los de nuestro hospital en particular son conscientes de la necesidad de efectuar trombopprofilaxis en los intervenidos de cadera y la prescriben. Sin embargo, no siguen fielmente las pautas consensuadas internacionalmente. Para mejorar la calidad de esta profilaxis se debe potenciar el cumplimiento riguroso de dichas pautas.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Fernando Sáez López de Rueda y Jesús Iturrate Vázquez, Jefes de los Servicios de Traumatología y Ortopedia I y II, respectivamente, del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, por su apoyo para la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86:452-63.
2. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119 Suppl 1:132S-75.
3. Salvati EA, Pellegrini VD Jr, Sharrock NE, Lotke PA, Murray DW, Potter H, et al. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82A:252-70.
4. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlundh U, Nicolas S, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996;335:696-700.
5. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Belland M, Huet Y. Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996;348:224-8.
6. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, Muller C, Mathiesen P, Nyhus S, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery - results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997;77:26-31.
7. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, Jensen HP, Skejo Bro HP, Andersen G, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty. The Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) study. *Thromb Res* 1998;89:281-7.
8. Heit JA. Prevention of venous thromboembolism. *Clin Geriatr Med* 2001;17:71-92.
9. Nicolaides AN, Arcelus J, Belcaro G, Bergqvist D, Borris LC, Buller HR, et al. Prevention of venous thromboembolism. European Consensus Statement. *Int Angiol* 1992;11:151-9.
10. Comité de Redacción de Protocolos. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (I). Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa y del tromboembolismo pulmonar. *Med Clin (Barc)* 1994;103:222-8.
11. Nicolaides AN. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with scientific evidence. *Int Angiol* 2001;20:1-37.
12. Thomas DP. Thromboprophylaxis after replacement arthroplasty. *Br Med J* 2001;322:686-7.
13. Vallés JA, Vallano A, Torres F, Arnau JM, Laporte JR. Multicentre hospital drug utilization study on the prophylaxis of venous thromboembolism. The Venous Thromboembolism Study Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:255-9.
14. Gross M, Anderson DR, Nagpal S, O'Brien B. Venous thromboembolism prophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a survey of Canadian orthopedic surgeons. *Can J Surg* 1999;42:457-61.
15. Wright G, Elliott K, Wilkie C, Cuschieri RJ, Bittiner B, Hughes KB. A prospective audit of hospital-acquired deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Int J Clin Pract* 1999;53:497-504.
16. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedics and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318:1162-73.
17. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek, Buller HR, Postel M, Samama MJ, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Br Med J* 1991;303:543-8.
18. Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA, Morris BA, Kwaan HC, Blaha JD, et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-

- weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76A:3-14.
19. Drummond M, Aristides M, David L, Forbes C. Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Br J Surg* 1994;81:1742-6.
 20. Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: a prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80A:1158-66.
 21. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, Miron MJ, Bounameaux H, Hoffmeyer P, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomized comparison between low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81B:654-9.
 22. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
 23. The TIFDED Study Group. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. *Haemostasis* 1999;29:310-7.
 24. Pulmonary Embolism prevention (PEP) trial. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin. *Lancet* 2000;355:1295-302.
 25. Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2208-15.
 26. Comité de Expertos de la OMS. Serie de Informes Técnicos n.º 615. OMS, Ginebra, 1977.
 27. Jiménez CM, Durán JA, Abadín JA, Cruz JM, Sánchez A. Profilaxis tromboembólica en infarto agudo de miocardio. *Rev Clin Esp* 2001;201:61-4.
 28. Fox GN, Lysney MA. Use of deep venous thrombosis prophylaxis by family physicians. *J Am Board Fam Pract* 1992;5:369-73.
 29. Thomas DP. Thromboprophylaxis-which treatment for which patient? *J Bone Joint Surg Br* 2000;82B:1083-4.
 30. Greer AL. Scientific knowledge and social consensus. *Controlled Clin Trial* 1994;15:431-6.
 31. Gil Garay E. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en la cirugía de cadera y rodilla. *Rev Ortop Traumatol* 2001;2:137-43.