



11209<sup>1</sup>  
119

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL  
CENTER, I.A.P.  
CÁTEDRA DE CIRUGÍA "CARLOS PERALTA"**

**TROMBOFILIAS: TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA  
Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR.**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

**P R E S E N T A :  
DR. JAIME ALBERTO VALDÉS FLORES**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. GUILLERMO A. ROJAS REYNA**

**PROFESOR TITULAR CURSO: DR. JORGE CERVANTES C.**

**MÉXICO D. F.**

**AGOSTO DEL 2003**

**CENTRO MEDICO  
A B C**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

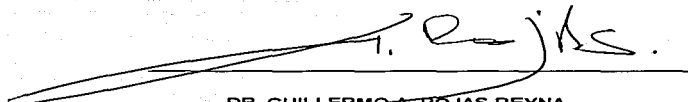


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

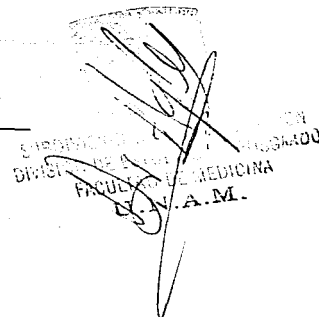
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

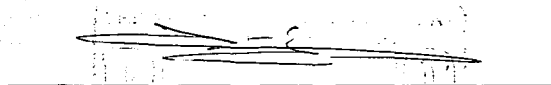
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. GUILLERMO A. ROJAS REYNA  
 PROFESOR ADJUNTO DE CIRUGÍA GENERAL  
 CÁTEDRA CARLOS PERALTA  
 CENTRO MÉDICO ABC  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
 FACULTAD DE MEDICINA UNAM  
 ASESOR DE TESIS




DR. JORGE CERVANTES CASTRO  
 PROFESOR TITULAR DE CIRUGÍA GENERAL  
 CÁTEDRA CARLOS PERALTA  
 CENTRO MÉDICO ABC  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
 FACULTAD DE MEDICINA UNAM



DR. JOSÉ J. ELIZALDE GONZÁLEZ  
 JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN  
 E INVESTIGACIÓN MÉDICA  
 CENTRO MÉDICO ABC  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
 FACULTAD DE MEDICINA UNAM

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

**ÍNDICE**

	<b>PÁGINAS</b>
<b>1. AGRADECIMIENTOS</b>	<b>4</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>6</b>
a. Resistencia a la proteína C activada	7
b. Mutación del gen de la protrombina	8
c. Síndrome anti-fosfolípido	9
d. Deficiencia congénita de AT-III	9
e. Deficiencias de proteínas C y S	10
f. Hiperhomocisteinemia	11
g. Factores de riesgo	13
h. Fisiopatología	17
i. Profilaxis	18
<b>3. MARCO TEÓRICO</b>	<b>19</b>
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS</b>	<b>20</b>
<b>5. METODOLOGÍA Y RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>23</b>
<b>7. REFERENCIAS</b>	<b>26</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Ulises y Francia, por todo el apoyo, cariño, amor y comprensión que a pesar de la distancia me han brindando durante todos estos años de difícil y dura carrera. A ti padre por tu serenidad ante cualquier situación y tus sabios consejos. A ti madre por tu fortaleza y coraje que han sido para mí motivo de inspiración en todos mis logros. Gracias a los dos por darme las alas y las armas suficientes para volar.

A mis hermanos, Ulises Andrés y José Santos, por compartir conmigo los buenos y malos momentos, por estar ahí siempre, por hacerme sentir que nunca estaré solo.

A mi tía la Dra. Gladys Flores Uruga, por ser mi primer contacto con la medicina y el motivo de que me haya formado como médico y ahora como cirujano.

A mi tío el Dr. Héctor Fernández González, por todo el apoyo y cariño brindados durante mi carrera. Por tratarme siempre como un verdadero colega.

A Andrea D. Pizano Salinas ( QDEP ), por enseñarme el verdadero significado de lo que es la fortaleza. En dónde quiera que estés siempre estarás conmigo.

A Alejandra Cicero Lebrija, gracias mi niña por todo el amor que me has dado y por ser quien eres. Gracias por el apoyo incondicional y la ayuda en la realización de este trabajo, sin ti esta residencia no sería lo mismo.

Al Dr. Guillermo A. Rojas Reyna, por todas sus enseñanzas y por la paciencia y empeño puestos en la realización de esta tesis.

Al Dr. Jorge Cervantes Castro, por darme la oportunidad de pertenecer a esta residencia, por enseñarme lo que es la medicina de excelencia, por sus observaciones del día a día que siempre me situaron en la realidad, por ser un verdadero maestro y tutor.

Al Dr. Gil Mussan Chelminsky, por ser no sólo mi maestro, sino también mi mejor amigo, un segundo padre y un ejemplo a seguir en mi meta como cirujano. Por creer en mí, darme las oportunidades que nadie me dio y darme la confianza en mí mismo.

A los doctores Rafael Padilla, Fernando Quijano, Angel Martínez, Joaquín Valerio y Horacio Montañez. Gracias por todas sus enseñanzas, su preocupación por que esta residencia sea mejor y su disposición a nuestra integración en su grupo de trabajo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A todos los cirujanos y anesthesiólogos del staff del Hospital ABC, en especial a los doctores: Miguel Benbassat, David Lasky, Carlos Belmonte, César Decanini, Ruy Cabello, Jorge Ortíz de la Peña, Lorenzo Soler, Jorge Arriola, Alberto Chousleb, Samuel Schuchleib, Leopoldo Guzmán Navarro, Elías Dergal, Salomón Cohen, Felipe Cervantes, Carlos Florez, Fernando Serrano, Samuel Kleinfinger, Carlos Robles, Gustavo Varela, Jesús Flores, Eduardo Moreno, Manuel Muñoz, Enrique Luque, Horacio Olivares, Socorro Espiritu, Hilario Genoves, Verónica Colín, Andrés Loaiza, Antonio Covarrubias, Delwyn Cordero, Carlos Hurtado, Mildred Turner.

A todos mis compañeros de residencia, por darme los ánimos y el ímpetu para el día a día, para soportar los malos momentos y las desveladas, por darme las ganas de ser mejor, en especial a: Enrique Stoopen, Marco Lezama, Carlos Cosme, José Asz, Ramón Ochoa, Vicente Jonguitud, Andrés Cervera, José M. González, Marcos González, Gabriel Sánchez, Ángel Torrontegui, Claudio Ramírez, Raúl Alvarado, Sergio González, Mijael Toiber.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANTECEDENTES

La trombosis es un proceso complicado que involucra no sólo la cascada tradicional de la coagulación, sino también la interacción de las plaquetas, cuyo papel en el proceso de la coagulación ha sido recientemente estudiado más a fondo.

Las trombosis arterial y venosa son la causa de más de dos millones de muertes al año en los Estados Unidos y 50% de estos eventos pueden ser atribuidos a una anomalía congénita o adquirida en la cascada de la coagulación o en la función plaquetaria (1). La sospecha clínica de un estado de hipercoagulabilidad debe tenerse cuando un paciente presenta episodios de trombosis recurrente, cuando hay historia familiar de trombosis, historia de abortos espontáneos, trombosis en un sitio no habitual y en aquellos pacientes que han tenido múltiples exposiciones a la heparina y fracaso prematuro o inexplicable de intervenciones vasculares (revascularizaciones arteriales). (2,3)

Silverstein et al. (4) realizaron un estudio retrospectivo basado en la población del condado de Olmsted, MN., E.U.A., el cual reveló una incidencia anual de 43.7 a 145/100,000 para trombosis venosa profunda (TVP) y de 20.8 a 65.8/100,000 para tromboembolia pulmonar (TEP). La frecuencia fue mucho mayor en sujetos del sexo femenino en edad reproductiva, comparado con sujetos del sexo masculino de edad similar y más alto en hombres mayores de 45 años en comparación con las mujeres.

TECS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Síndromes de hipercoagulabilidad.

#### - Resistencia a la proteína C activada.

Este es el factor trombofílico más común para el desarrollo de TVP y/o TEP, siendo la causa en más del 50% de los síndromes hereditarios trombóticos (5). La función de la proteína C activada, dentro de la cascada de la coagulación, consiste en degradar a los factores Va y VIIIa, actuando así como un anticoagulante natural. Los pacientes con resistencia a la proteína C activada no muestran evidencia de anticoagulación *in-vitro* en presencia de proteína C activada exógena, aún con niveles adecuados de proteína C normal. En un 95% de los casos la resistencia a la proteína C activada es causada por una mutación puntual en el gen del factor V, resultando en la substitución de guanina por adenosina en la posición 506.

La gran mayoría de estos pacientes tienen un error innato del metabolismo que resulta en un factor V (Leiden) anormal. Esta mutación del factor Va lo hace resistente a la degradación, permaneciendo de esta manera como un procoagulante. Los individuos heterocigotos tienen un riesgo siete veces mayor que el de la población general para desarrollar trombosis venosa profunda. Los homocigotos tienen un riesgo 80 veces más y presentarán por lo menos un episodio trombótico durante su vida (6). El riesgo de trombosis venosa se incrementa con la edad, aumentando hasta siete veces a una edad mayor de 60 años. Más del 75% de los pacientes portadores de este síndrome presentarán un evento trombótico antes de los 50 años de edad. La resistencia a la proteína C activada es también un factor de riesgo para enfermedad arterial oclusiva en la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



población joven y es un hallazgo frecuente en los pacientes con reconstrucciones arteriales fallidas (7). Los pacientes con factor V Leiden pueden presentar trombosis de la vena porta, del sistema venoso superficial y de las venas cerebrales (8). El abordaje diagnóstico de esta condición debe comenzar con el examen funcional para la resistencia de la proteína C activada que es mucho más barato, de ser positiva se procederá con la realización de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detecta el factor V de Leiden.

**- Mutación del gen de la protrombina (factor IIa 20210A).**

Fue descrita por Poort et al. en 1996 como un trastorno autosómico dominante (9). La mutación del gen de la protrombina es un desorden hereditario común entre la población europea, encontrándose aproximadamente en el 7% de los pacientes con trombosis venosa. Su prevalencia va desde 1.7% en Europa del Norte a 3% en el Sur. Es muy rara en África y Asia. La mutación es una transición de nucleótidos (guanina a adenosina) en la posición 20210 del gen de la protrombina. Se ha encontrado una asociación entre esta mutación y niveles elevados de protrombina (sintetizada por el hígado) (10). Los niveles elevados de protrombina han mostrado ser promotores de la producción de trombina y de inhibir la disponibilidad de proteína C activada para la inactivación del factor Va (11). Estos pacientes se presentan usualmente con cuadros de TVP y/o TEP y con menos frecuencia, con trombosis de las venas cerebrales.

#### **- Síndrome anti-fosfolípido.**

Estos pacientes experimentan el desarrollo de anticuerpos en contra de una variedad de complejos proteína-fosfolípido, predominantemente protrombina y  $\beta$ 2-glicoproteína I, que resultan en un estado de hipercoagulabilidad. En la población normal la frecuencia de niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina es aproximadamente 2 a 4%. Anticoagulantes lúpicos son detectados en 8.5 a 14% de los pacientes con TVP. El diagnóstico debe ser sospechado en un paciente con TVP recurrente, con complicaciones tromboticas posteriores a una reconstrucción arterial, trombosis arteriales en sitios inusuales, abortos recurrentes y/o trombocitopenia. La patogénesis de la trombosis venosa en estos pacientes no es clara, los mecanismos propuestos incluyen la inhibición de vías anticoagulantes naturales (APC y AT-III), la inhibición de la fibrinólisis y la activación endotelial (12). El diagnóstico es confirmado con estudios para detectar la presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos anti-cardiolipina. El tratamiento incluye anticoagulación con warfarínicos o cumarínicos mientras los anticuerpos sean positivos (13).

#### **- Deficiencia congénita de la antitrombina III (AT-III).**

La antitrombina III fue descrita por Brinkhous en 1939. Es una  $\alpha$ -2-globulina compuesta por 432 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 58,000 Daltons. Se sintetiza en el hígado y células endoteliales. El gen de la antitrombina (AT) se localiza en el brazo largo del cromosoma 1. La antitrombina inactiva a la trombina y a otras proteasas, incluyendo a los factores Xa, XIa, XIIa y calicreína. La prevalencia de esta anomalía genética es de 1 en 5000. Los eventos tromboticos usualmente ocurren

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

en la segunda década de la vida, generalmente asociados a cirugía, trauma y embarazo. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de tromboembolismo. El riesgo de TVP es de 24% durante el período postoperatorio (14). Este es el único desorden hereditario de la coagulación para el cual la Food and Drug Administration ha aprobado terapia de reemplazo, su objetivo es el de incrementar los niveles de AT-III en más del 80% (niveles de protección) durante el período de riesgo; esta será suspendida una vez que la terapia con warfarínicos haya alcanzado niveles terapéuticos.

#### **- Deficiencias de proteínas C y S coagulométricas.**

La proteína C es un inhibidor del sistema de coagulación mediante la inactivación de los factores Va y VIIIa, los cofactores necesarios para la activación de la trombina y del factor Xa. Esta proteína es inhibida por la antitrombina y estimulada por la proteína S. La deficiencia puede ser congénita o adquirida (coagulación intravascular diseminada, insuficiencia hepática severa, síndrome hemolítico-urémico).

Las proteínas C y S son dependientes de vitamina K. La proteína C es activada por la trombina y se convierte en un agente anticoagulante y fibrinolítico. La proteína S es un cofactor de la proteína C y carece de propiedades anticoagulantes por sí sola, aunque se ha reportado que tiene algunas funciones anticoagulantes independientes de la proteína C por inhibición directa de complejos enzimáticos procoagulantes (15). La deficiencia de la proteína C produce trombosis venosa a edades tempranas. Los homocigotos fallecen de eventos tromboembólicos en la infancia. Los pacientes con enfermedad arterial periférica menores de 50 años tienen una incidencia del 15-20% de deficiencia de proteínas C y S (16). El tratamiento incluye anticoagulantes y reemplazo de factores con plasma fresco congelado durante los períodos de riesgo. Este también

incluye concentrados de factor IX, los cuales contienen cantidades importantes de proteínas C y S. La anticoagulación de por vida está indicada en pacientes con historia de trombosis(17).

Cuando se evalúa a un paciente con trombosis inexplicable es esencial obtener niveles de proteína C antes de iniciar la anticoagulación oral, pues la warfarina reduce la producción hepática de proteína C. (17)

La deficiencia de proteína S es transmitida en forma autosómica dominante, siendo identificada hasta en el 10% de los pacientes menores de 45 años con diagnóstico de TVP. Al igual que con otras trombofilias, los familiares de estos pacientes deben ser estudiados y advertidos de los riesgos que corren bajo ciertas circunstancias (anticonceptivos orales, obesidad, cirugía, inmovilización prolongada, embarazo y puerperio).

#### **- Hiperhomocisteinemia.**

La homocisteína plasmática elevada se asocia a trombosis arterial y venosa. Sus niveles elevados causan alteraciones de la coagulación, posiblemente alterando la adhesión plaquetaria, aumentando los metabolitos del ácido araquidónico plaquetario o por afección directa del endotelio; incrementa la actividad de los factores V y XII, inhibe la expresión de la trombomodulina y la activación de la proteína C. También aumenta la expresión del factor tisular y disminuye la expresión del heparán-sulfato endotelial (18). Los niveles de homocisteína son influenciados por la cantidad de folato y vitamina B ingeridos en la dieta, así como por la presencia de la enzima metil-tetrahidrofolato-reductasa. Una mutación genética en esta enzima es la causa hereditaria más común de niveles elevados de homocisteína. El riesgo de TVP asociado con niveles elevados de

homocisteína se vuelve aparente a partir de los  $18\mu\text{moles/L}$ . El 7% de la población tiene hiperhomocisteinemia leve (19). El efecto coagulante de la homocisteína se relaciona con el producto de su oxidación, liberando radicales libres que producen daño endotelial y activación de plaquetas y leucocitos. El tratamiento consiste en folatos para disminuir los niveles de homocisteína (20).

**TABLA 1: Escrutinio para estados de hipercoagulabilidad**

1. Historia clínica completa.
2. Pruebas durante el evento agudo
a) Coagulograma/Cuenta plaquetaria.
b) Anticoagulante lúpico./ Anticuerpos anti-cardiolipina.
c) Nivel de homocisteína.
d) Resistencia a la proteína C activada/ Mutación del factor V de Leiden.
e) Mutación del gen de la protrombina ( factor IIA 20210A ).
f) Proteínas C y S coagulométricas.
g) Antitrombina III.
h) Anticuerpos anti-plaquetarios inducidos por heparina.

**TABLA 2: Síndromes comunes de hipercoagulabilidad**

Síndrome	Diagnóstico	Tratamiento
Antifosfolípido	Anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina.	Warfarina o HBPM mientras persistan los anticuerpos.
Deficiencia de AT-III	AT-III < 80%	Concentrado de AT-III + heparina.
Deficiencia de proteínas C/S	Niveles de proteína C/S	Anticoagulación de por vida y PFC.
Resistencia a proteína C activada.	Medición funcional de la resistencia a proteína C activada y PCR para la mutación V Leiden.	Anticoagulación de por vida.
Hiperhomocisteinemia	Niveles de homocisteína.	Acido fólico.
Mutación del gen IIA 202210A	Gen 202210 <sup>a</sup>	Anticoagulación de por vida.
Trombocitopenia inducida por heparina	Trombocitopenia, anticuerpos anti-plaquetas	Suspender heparina / ASA

HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

PFC: Plasma fresco congelado.

ASA: Acido acetil-salicílico.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Factores de riesgo.

Los factores de riesgo para TVP son: edad avanzada, obesidad, cáncer, historia de TVP, procedimientos quirúrgicos recientes y estados de hipercoagulabilidad (21). La edad es ahora aceptada como un factor de riesgo para TVP, confirmada por los resultados reportados por la Organización Mundial de la Salud y otros países (22). La edad promedio es mayor de 40 años, basado en algunos estudios. En un estudio francés realizado en 16 hospitales, más de la mitad de los pacientes con TVP y/o TEP tenían entre 65 y 85 años, menos del 5% eran menores de 24 años (23,24,25). El desarrollo de TVP en pacientes pediátricos es inusual y la profilaxis no es necesaria a menos que tres o más de los factores de riesgo mencionados previamente estén presentes (26).

La segunda causa más frecuente de muerte en los pacientes con cáncer es el tromboembolismo (27,28). El mayor riesgo se presenta en pacientes con cáncer de páncreas, del sistema reproductor femenino, mama, colon, pulmón, próstata y tumores cerebrales (29). Se cree que las células neoplásicas producen cierta clase de procoagulantes en una etapa temprana de la enfermedad, incluso antes de que la malignidad sea diagnosticada. La patogénesis del desarrollo de estos eventos trombóticos puede ser secundaria a la activación de factor tisular por las células tumorales, directamente mediante interacción con el factor VIIa o indirectamente por la estimulación de células mononucleares. Otros mecanismos protrombóticos incluyen la activación endotelial por células tumorales, defectos cuantitativos y cualitativos de las plaquetas, incluyendo trombocitosis y estasis venosa debida a inmovilización, obstrucción venosa o viscosidad sanguínea aumentada (30). A pesar de múltiples estudios que soportan la relación entre cáncer y TVP, actualmente no se recomienda la búsqueda

rutinaria de marcadores tumorales en todos los pacientes con TVP idiopática (31). En un estudio prospectivo, sólo 3% de los pacientes con TVP idiopática fueron diagnosticados con cáncer, después de dos años el riesgo de malignidad fue de 2.3 para los pacientes con TVP espontánea en comparación con los pacientes con TVP secundaria (32). Clínicamente, los pacientes con cáncer pueden presentarse con manifestaciones tromboticas menos comunes, como son tromboflebitis migratoria, endocarditis trombotica no bacteriana o trombosis portal / hepática. El riesgo de TEP posterior a una TVP parece ser mucho mayor en este grupo de pacientes (33).

La cirugía ha sido establecida como un factor de riesgo para TVP por múltiples estudios, se cree que el trauma a los vasos sanguíneos durante el procedimiento, la inmovilización prolongada y los agentes anestésicos contribuyen a este riesgo. Hay datos concluyentes en la literatura que establecen mayor riesgo de TVP en los pacientes con trauma, cirugía ortopédica, abdominal y pélvica. La incidencia es de aproximadamente 25% en los pacientes de cirugía general, 16% en procedimientos ginecológicos, 54% en pacientes con artroplastía total de cadera, 64% en reemplazo total de rodilla y 22% en pacientes neuroquirúrgicos. A pesar de una tromboprolifaxis adecuada con heparina de bajo peso molecular (HBPM) la incidencia de TVP va desde aproximadamente 6% en cirugía general hasta 30% en el reemplazo total de rodilla. La incidencia de TEP sintomático es generalmente baja, reconociéndose clínicamente solamente en 1.6% en los pacientes de cirugía general, de los cuales 0.9% son fatales (34). Los pacientes se encuentran en riesgo no solamente en el período postoperatorio, sino también en los meses siguientes al procedimiento quirúrgico. Claget encontró que el riesgo de TVP posterior a un reemplazo total de rodilla persiste hasta por dos meses (35). La anestesia regional (espinal o epidural) en comparación con la anestesia general confiere un riesgo ligeramente menor en el período postoperatorio para TVP en los reemplazos totales de

cadera, aunque el riesgo sigue siendo alto (36). Heit et al. (37) encontraron un aumento en el riesgo de 11.5 veces para TVP con anestesia regional comparado con un aumento de 11 veces para la anestesia general, sin embargo varios estudios han excluido el tipo de anestesia como un factor de riesgo independiente (38), el cual es además modificado por la duración de la anestesia, la inmovilización pre y postoperatoria, el estado de hidratación y la presencia de sepsis.

Un grupo de pacientes quirúrgicos que merecen especial atención son los pacientes politraumatizados. La incidencia de TVP en este grupo excede el 50%, con TEP fatal en 0.4 a 2%. La TEP es la tercera causa de muerte en las víctimas de trauma mayor que sobreviven más de 24 horas (39). Múltiples estudios han demostrado factores de riesgo específicos de enfermedad tromboembólica en este grupo de pacientes como son: lesión de la médula espinal, fracturas de miembros inferiores, pélvis y columna, cirugía, edad avanzada, trauma craneoencefálico, catéteres venosos centrales (40), transfusiones múltiples e inmovilización prolongada (más de tres días) (37).

El antecedente de TVP o TEP persiste como un factor de riesgo para nuevos eventos tromبóticos. Varios estudios han confirmado que el porcentaje de pacientes con TEP diagnosticado por imagen tuvieron historia de TVP o TEP en 21 a 26% de los casos(41). La incidencia acumulativa de un evento tromбótico recurrente después del diagnóstico y tratamiento con anticoagulación oral fue del 4.9% a tres meses, 8.6% a seis meses y hasta 17.3% a dos años (42).

Muchas mujeres reciben terapia estrogénica ya sea como anticonceptivo o como terapia de reemplazo, aunque esta última ha disminuido con la información aportada por

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



el estudio Women's Health Initiative (43). Este estudio evaluó el uso de estrógenos y progesterona en mujeres postmenopáusicas sanas, mostrando que los riesgos de salud excedían a los beneficios de la terapia hormonal sustitutiva en un período de 5.2 años. Existe amplia evidencia que indica un riesgo elevado de TVP en mujeres que reciben terapia estrogénica, siendo de 2 a 11 veces más que en la población general. La adición de un síndrome adquirido o heredado de hipercoagulabilidad aumenta este riesgo a 50 veces (44). A pesar de todo esto, se ha observado una baja incidencia de TVP en mujeres jóvenes que toman anticonceptivos, por lo que ha surgido especulación en cuanto a que si estas pacientes pudieran ser portadoras de un estado trombofílico oculto (45). El factor V de Leiden ha sido asociado en este grupo de población. La incidencia de TVP es cinco veces mayor en las pacientes embarazadas que en las no embarazadas. Los factores que pueden hacer a las mujeres embarazadas más susceptibles al desarrollo de TVP son: la presencia de venas varicosas, compresión de las venas ilíacas por el producto en crecimiento y estasis venosa. Además existe un aumento en los niveles de los factores I, VII, VIII, IX, X, XI y XII, así como de las plaquetas; los niveles de AT-III y proteína S se encuentran disminuidos, sobretodo en el tercer trimestre. Estos cambios revierten dentro de los dos meses posteriores al parto (46). La presencia del factor V de Leiden es relativamente común en la población obstétrica con TVP y/o TEP. La mutación del gen de la protrombina, la deficiencia de las proteínas C y S y los anticuerpos anticardiolipina son también relativamente frecuentes en esta población (47). El puerperio confiere un riesgo trombotico mucho mayor que el embarazo. Por cada 1000 mujeres que dieron a luz se estima que 2.3 a 6.1 desarrollarán trombosis post-parto, lo cual representa un incremento en el riesgo trombotico de 3 a 5 veces. Además, debido a que el postparto es mucho más corto que el embarazo la trombogenicidad es 20 a 30 veces más alta que en el embarazo (46).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los viajes largos han sido relacionados históricamente con eventos tromboembólicos. Se piensa que la estasis venosa es incrementada por las altas presiones creadas por el borde del asiento en la parte posterior de las piernas del pasajero quien permanece sentado durante varias horas, lo cual disminuye el retorno venoso e incrementa gradualmente el hematocrito con un aumento concomitante en la concentración de proteínas plasmáticas. La clásica historia de TEP es la de disnea posterior al levantarse del asiento después de un viaje largo. Un estudio retrospectivo de casos de TEP severa ocurridos dentro de la primera hora después de la llegada al Aeropuerto Internacional Charles DeGaulle (Paris, Francia) reveló que las personas que viajaron más de 5000 Km tuvieron una incidencia de TEP de 1.5 por millón, en comparación con una incidencia de 0.01 por millón en aquellos pasajeros que viajaron menos de 5000 Km. Los mecanismos propuestos en este estudio incluyeron estasis venosa, hemoconcentración por deshidratación y fibrinólisis inadecuada, además de activación de la cascada de coagulación debida a una disminución en la tensión y concentración atmosférica de oxígeno (48).

#### **Fisiopatología.**

Se tiene un consenso de que la TVP espontánea se origina en las válvulas del sistema venoso (49). Una teoría es que la dilatación venosa es responsable del daño hipóxico local en el sitio de la formación del trombo (50). Como es bien sabido es muy importante en este proceso la clásica triada de Virchow: estasis, daño endotelial e hipercoagulabilidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Profilaxis.

El concepto de profilaxis ha sido aceptado como válido por los cirujanos europeos y norteamericanos. Un estudio del American College of Surgeons en 1993 mostró que de 3500 cirujanos, el 86% utilizaba algún tipo de tromboprofilaxis, ésta en mayor proporción en los hospitales de enseñanza. El aumento en las medidas profilácticas se debe a la mayor conscientización del problema, mejores sistemas mecánicos ( aparatos de compresión neumática intermitente ) y farmacológicos ( HBPM ) de tromboprofilaxis.

**TABLA 3: Profilaxis para TVP ( 51, 52, 53 )**

Riesgo quirúrgico	Recomendaciones
Bajo: < 40 <sup>a</sup> , cirugía menor.	Deambulaci3n temprana.
Moderado: Cirugía menor con factores de riesgo, 40 – 60 años, cirugía mayor en <40 <sup>a</sup> .	Medias elásticas o CNI o dosis baja de heparina (5000 UI subcutáneas / 12hrs) o HBPM.
Alto: > 60 <sup>a</sup> , > 40 <sup>a</sup> + cirugía mayor + factores de riesgo.	HBPM o CNI.
Muy alto: > 60 <sup>a</sup> + factores de riesgo.	HBPM y CNI.
Reemplazo total de cadera	HBPM o warfarina antes o inmediatamente después del procedimiento.
Riesgo muy alto + riesgo adicional de sangrado	CNI + filtro de vena cava.
Embarazo + antecedente de TVP	Heparina o HBPM.

*CNI: Compresión neumática intermitente.  
HBPM: Heparina de bajo peso molecular.*

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## MARCO TEÓRICO

En la actualidad se tiene una noción cada vez mucho más grande de la importancia que juegan los procesos trombóticos en la evolución y pronóstico de los pacientes posterior a una gama de intervenciones médico-quirúrgicas (54). El tromboembolismo venoso causa aproximadamente 250,000 hospitalizaciones y hasta 50,000 muertes al año en los Estados Unidos. Factores trombóticos o de hipercoagulabilidad ( trombofilias ), ya sean heredados o adquiridos, juegan un papel importante en la evolución, morbilidad y mortalidad de quienes los padecen, pudiéndose presentar en cualquier grupo de edad y en ambos sexos. Relacionándose con factores de riesgo específicos como: edad avanzada, obesidad, cirugía, trauma, terapia estrogénica, inmovilización, cáncer, embarazo, historia familiar de estados trombóticos y hasta viajes aéreos mayores a 5000 Km. Debido a esto, una amplia gama de pacientes se encuentran ante tal riesgo, por lo que es importante un estudio adecuado y profundo de tales condiciones, debiéndose tener de esta manera un conocimiento más amplio de las probables mutaciones y alteraciones en la cascada de la coagulación causantes de dichas complicaciones. Son varias las probables alteraciones, siendo la más común la resistencia a la proteína C activada o factor V de Leiden, otras son la deficiencia de proteínas C y S, hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, mutación del gen de la protrombina, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico y anticuerpos anticardiolipinas. Estas trombofilias pueden presentarse en forma espontánea o asociadas a cualquiera de las condiciones o factores de riesgo antes mencionados; provocando en ciertas ocasiones procesos trombóticos y/o tromboembólicos en pacientes jóvenes o en sitios inusuales como vena porta, meséptica o circulación cerebral y en otras como manifestación inicial de una malignidad oculta.

TECIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las trombofilias, ya sean heredadas o adquiridas, presentándose en forma espontánea o asociadas a estados comórbidos, son causa de gran morbilidad y mortalidad. Dichos estados trombóticos son mucho más frecuentes de lo que se pensaba con anterioridad, siendo necesario un estudio más extenso de los pacientes que se presentan con TVP y/o TEP para identificar la presencia de trombofilias y establecer un tratamiento adecuado.

Las interrogantes a resolver serán:

- ¿Qué grupos de población ( sexo, edad, raza ) son los más afectados?.
- Patologías y factores de riesgo asociados.
- Presentación clínica más frecuente.
- Asociación con marcadores tumorales.

## OBJETIVOS

General: Determinar la prevalencia de trombofilias en un grupo determinado de pacientes con TVP y/o TEP o tromboflebitis.

Específicos: Determinar las trombofilias más frecuentes.

Determinar factores de riesgo asociados.

Determinar patologías asociadas.

Determinar la asociación con marcadores tumorales.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo transversal analítico, en una población de 246 pacientes, en un periodo de 15 años (Diciembre 1987 a Diciembre 2002), sin límite de edad o sexo, tomando como criterio único de inclusión el diagnóstico de TVP y/o TEP, sin criterios de exclusión. Toda esta información se recolectó mediante la revisión de 5,700 expedientes clínicos de un solo médico tratante en el periodo especificado.

## RESULTADOS

En el periodo de Diciembre 1987 a Diciembre 2002 se encontraron 246 pacientes con diagnóstico de TVP, 100 del sexo masculino (40.6%) y 146 del sexo femenino (59.3%), con un rango de edad de 9 a 89 años, con una edad promedio de 55.1 años. De éstos, 69 pacientes (28%) presentaron TEP. Los lugares más frecuentes de TVP fueron: miembros pélvicos en 219 pacientes (89.02%), de los cuales 146 fueron en el izquierdo (66.6%), 58 en el derecho (26.48%) y bilateral en 15 (6.84%). De este grupo 66 pacientes (30.13%) presentaron TEP concomitante. La presentación de TVP en miembros torácicos fue en 27 pacientes (10.97%), de los cuales 14 (51.85%) fueron en la extremidad derecha, 11 (40.74%) en la izquierda y 2 (7.4%) con síndrome de vena cava superior, 3 de estos pacientes (11.11%) presentaron TEP concomitante.

En 109 pacientes (44.3%) se encontraron factores de riesgo asociados: cáncer en 40 pacientes (16.26%), embarazo y puerperio en 18 pacientes (7.3%), periodo post-operatorio (cirugía general y ortopédica) en 11 pacientes (4.4%), catéteres venosos centrales en 11 pacientes (4.4%), trauma múltiple en 9 pacientes (3.6%), enfermedades

TEPIS CON  
FALLA DE ORIGEN

autoinmunes (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, eritema nodoso, LES y síndrome antifosfolípido) en 5 pacientes (2.03%), anticonceptivos orales en 4 pacientes (1.6%), inmovilización prolongada secundaria a EVC en 3 pacientes (1.21%), síndrome de opérculo torácico (Paget-Schroetter) en 3 pacientes (1.21%), obesidad en 2 pacientes (0.81%).

Desde enero de 1996 se realizó un perfil trombofílico completo (coagulograma, proteínas C y S coagulométricas, resistencia a la proteína C activada- factor V de Leiden, antitrombina III, mutación del gen de la protrombina, anticoagulante lúpico y homocisteína), marcadores tumorales (CA 125, CA 19-9, antígeno carcinoembrionario [ACE] y antígeno prostático específico) en 142 pacientes (57.72%). En 25 pacientes (17.6%) se encontró algún tipo de trombofilia: deficiencia de proteína C en 12 pacientes (28.57%), deficiencia de proteína S en 10 pacientes (23.8%), resistencia a la proteína C activada/Factor V de Leiden en 8 pacientes (19.04%), hiperhomocisteinemia en 5 pacientes (11.9%), deficiencia de antitrombina III en 3 pacientes (7.14%) y mutación del gen de la protrombina en 3 pacientes (7.14%). De estos 25 pacientes con trombofilia, 10 (40%) tuvieron múltiples coagulopatías; encontrando que el 100% de los pacientes con mutación del gen de la protrombina tenían dos o más factores trombofílicos asociados.

Cinco pacientes (3.5%) tuvieron marcadores tumorales positivos, 3 del sexo masculino (5%) : antígeno prostático específico en 2 (3.3%) y Ca 19-9 en 1 (1.6%). Dos del sexo femenino (2.4%): Ca 125 en 1 (1.2%) y ACE en 1 (1.2%).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES

La TVP y/o TEP son estados patológicos de gran comorbilidad y mortalidad en la población médico-quirúrgica, principalmente en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo asociados como son: obesidad, cáncer, inmovilización prolongada, trauma, embarazo y puerperio, edad avanzada, terapia hormonal sustitutiva, etc., tal y como se documentó en el presente estudio, donde el 44% de los pacientes con TVP y/o TEP tenían diversos factores de riesgo, siendo los más frecuentes la presencia de enfermedades oncológicas (16.26%), embarazo y puerperio ( 7.3% ).

La presentación de TVP y/o TEP en la población joven y pediátrica, nos debe hacer sospechar un síndrome de hipercoagulabilidad.

Se ha establecido al cáncer como un factor promotor de TVP y/o TEP, siendo la segunda causa de muerte en este grupo de pacientes. Aunque en la actualidad no se recomienda la búsqueda rutinaria de marcadores tumorales en pacientes con TVP y/o TEP idiopáticas, ya que sólo fueron positivos en el 3%, tal y como se documentó en el presente reporte (3.5%).

Existe debate en cuanto al papel que juegan los anticonceptivos orales en la génesis de la TVP y/o TEP en pacientes jóvenes debido a la baja incidencia de estos eventos en esta población, llegándose a pensar en la posibilidad de un estado trombofílico predisponente oculto.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Se han establecido al embarazo pero sobretodo al puerperio como factores causales de TVP y/o TEP a través de los mecanismos mencionados anteriormente.

Aunque en una proporción muy baja (1.5 por millón), se ha descubierto que la realización de vuelos largos en avión (más de 5000 Km) predispone al desarrollo de TVP y/o TEP; posiblemente en aquellos pasajeros con factores de riesgo asociados (cáncer, obesidad, terapia estrogénica, historia de TVP y/o TEP) sería recomendable algún tipo de tromboprofilaxis durante el viaje.

De acuerdo con la literatura hasta un 50% de los pacientes con TVP y/o TEP presentaran alteraciones trombofílicas. En la población estudiada se encontró una edad promedio menor a la reportada (55.1 vs 60 años), predominio del sexo femenino y el 17.6% presentó alguna trombofilia. Observando una mayor frecuencia de deficiencia en las proteínas C y S (28.57% y 23.8%) en comparación a la literatura que reporta como la trombofilia más frecuente a la resistencia de la proteína C activada/factor V de Leiden (hasta 50%) que en nuestra serie fue del 19.04%. De los pacientes con trombofilia, el 40% tuvo múltiples coagulopatías y el 100% de los enfermos con mutación del gen de la protrombina presentó alguna otra trombofilia concomitantemente.

Se ha establecido un sistema de clasificación de riesgo para el desarrollo de TVP y/o TEP en la población quirúrgica, como de bajo, moderado, alto y muy alto, dependiendo del tipo de cirugía, edad y factores de riesgo asociados; por lo que se han creado medidas tromboprofilácticas: mecánicas (aparatos de compresión neumática intermitente) y farmacológicas (HBPM, heparina no fraccionada).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Finalmente, por los resultados del presente trabajo, donde se documentó un 18% de trombofilias asociadas, consideramos que a todo paciente con TVP y/o TEP se le debe practicar un perfil trombofílico completo (coagulograma, proteínas C y S coagulométricas, resistencia a la proteína C activada- factor V de Leiden, antitrombina III, mutación del gen de la protrombina, anticoagulante lúpico y homocisteína ).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## REFERENCIAS

1. Bick, RL, Kaplan H. Syndromes of Trombosis and Hypercoagulability: Congenital and Acquired Causes of Trombosis. *Med Clin North Am* 1998; 82: 409-58.
2. Villegas F.V., Enriquez E., Olivares H., Rojas G., Elizalde J., Martínez S.J. Trombocitopenia asociada al uso de heparina. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 1991; 5: 39-42.
3. JM, Nystrom A. A Historical Review of Hemostasis, Thrombosis, and Anti-Thrombotic Therapy. *Ann Plast Surg* 1997; 39: 317-29.
4. Stassen Silverstein MD, Heif HA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25 year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158:585-593.
5. Silver D, Vouyouka A. The Caput-Medusae of Hypercoagulability. *J Vasc Surg* 2000; 31: 396-405.
6. Griffin, JH, Evatt, B, Fernández JA. Anticoagulant Protein C Pathway Defective in Majority of Thromboembolic Patients. *Blood* 1993; 82: 1989-93.
7. Levy PJ, González FM, Rush DS. Hypercoagulable States as an Evolving Risk for Spontaneous Venous and Arterial Thrombosis. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 266-70.
8. Ouriel K, DeWeese JA. Activated Protein C Resistance: prevalence and implications in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1996; 23: 46-52.
9. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
10. Perry SL, Ortel T. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med* 2003; 24: 153-70.
11. Smirnov MD, Safa O, Smon NL, Smon CT. Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin. *Blood* 1999; 94: 3839-46.
12. Lane DA, Grant P.J. Role of hemostatic gene polymorfisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95: 1517-32.
13. Roubey RAS. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1444-54.
14. Lam EY, Moneta GL, Porter JM. Relationship of antiphospholipid antibodies and progression of lower extremity arterial occlusive disease after lower extremity by-pass operations. *J Vasc Surg* 2001; 33: 976-82.
15. Tengborn L, Bergvist D. Surgery in patients with congenital antithrombin III deficiency. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 179-83.

TRCIC CON  
 FALLA DE ORIGEN

16. Hackeng TM, Van't Veer, Meijers JC, Bouma BN. Human protein S inhibits prothrombinase complex activity on endothelial cells and platelets via direct interactions with factors Va and Xa. *J Biol Chem* 1994; 269: 21051-8.
17. Eldrup-Jorgensen J, Flannigan DP, Brace L, Mulder SG. Hypercoagulable states and lower limb ischemia in young adults. *J Vasc Surg* 1989; 9: 334-41.
18. Bick RL. Prothrombin G20210A mutation, antithrombin, heparin cofactor II, protein C and protein S defects. *Hem Onc Clin North Am* 2003; 17: 9-36.
19. Welch GN, Loscalzo J. Homocystein and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 1042-50.
20. Kang SS, Wong PW. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
21. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Haematol* 1997; 34:171-87.
22. Haas S. European Consensus Statement on the Prevention of Venous Thromboembolism: European Consensus Conference. Windsor, U.K. Nov. 1991. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4 (suppl: S5-10).
23. Fejfar Z, Badger D, Craig M. Epidemiological aspects of thrombosis and vascular disease. *Throm Diath Haemorrh* 1996;16: 5( supl 21 ).
24. Ferrari E, Baodouy M, Cerboni P, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease: results of a French multicenter registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685-91
25. Nordstrom M, Lindblad B, Berquist D, et al. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-60.
26. Piccioli A, Prandoni P, Goldhaber ZS. Pulmonary embolism: Epidemiology, characteristics, management and outcome of deep venous thrombosis in a tertiary care hospital: The Brigham and Women's Hospital DVT Registry. *Am Heart J* 1996; 132: 1010-14.
27. Rohrer MJ, Cuttler BS, Anderson FA. A prospective study of the incidence of deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Vasc Surg* 1996; 24: 46-50.
28. Rojas G., Gerson R., Cervantes J., Arcos L., Villalobos A., Ponte R. Trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar en el paciente oncológico. *Rev Inst Nal Cancerol ( Mex )* 1996; 42: 92-96.
29. Agnelli G. Venous Thromboembolism and Cancer: a two way clinical association. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 117-20.
30. Aderka D, Brown A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer*. 1986; 57: 1846-9.
31. Piccioli A, Pradoni P, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996; 132: 850-5.
32. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Cogo A, et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Eng J Med* 1992; 327: 1128-33.

TF SIS CON  
FALLA DE ORIGEN

33. Rojas G., Cervantes J., Lazaro M., Gerson R., Ponte R. Empleo del filtro de Greenfield en pacientes con cáncer, trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar. *Cir Ciruj* 1994; 61: 20-24.
34. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Anderson FAJ, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-135S.
35. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, et al. Prevention of venous thromboembolism ( Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy ). *Chest* 1998; 114 ( suppl 5 ): 531-60.
36. De Wet CJ, Pearl RG: Postoperative thrombotic complications..Venous thromboembolism: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Anesthesiol Clin North Am* 1999;17:895-922.
37. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160: 809-815.
38. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160: 761-8.
39. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Eng J Med* 1994; 331: 1601-6.
40. Rojas G., Gerson R., Cervantes J., Florez C., Villalobos A. Acceso vascular en el paciente oncológico. Experiencia de 200 casos. *Cir Ciruj* 1999; 67: 200-204.
41. Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
42. Rintelen C, Pabinger I, Knobl P, et al. Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996;75: 229-32.
43. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Post-Menopausal Women: Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
44. Bennet L, Odeberg H. Resistance to Activated Protein C. Highly prevalent amongst users of oral contraceptives with venous thromboembolism. *J Intern Med* 1998; 244: 27-32.
45. Vandembroucke JP, Koster T, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453.
46. Sipes SL, Weiner CP. Venous thromboembolic disease in pregnancy. *Semin Perinatol* 1990; 14: 103-18.
47. Dizone-Tawnson DS, Nelson LM, Warner MW. The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 883-6.
48. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordélet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Eng J Med* 2001; 345: 779-83.

TRIS CON  
FALLA DE ORIGEN

49. Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 479-89.
50. Stone EA, Stewart GJ. Architecture and structure of canine veins with a special reference to confluences. *Anat Rec* 1988; 222: 154-63.
51. Bergqvist D. Prophylaxis against postoperative venous thromboembolism: survey of surveys. *Thromb Haemorrh* 1990; 2: 69-73.
52. Vanek VW. Meta-Analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64: 1050-8.
53. Geerds WH, Pineo F, Anderson FA. Prevention of Venous Thromboembolism: 6<sup>th</sup> ACCP Consensus Conference on Anti-Thrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119 (suppl): 12-20.
54. Sigler L, Romero T, Meillón L, Gutiérrez L. Tromboembolia pulmonar en autopsias en un período de diez años. *Rev Med IMSS* 1996; 34: 7-11.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA