

11209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

INCIDENCIA DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR FATAL EN CIRUGIA GENERAL E IMPACTO DEL PROCEDIMIENTO DE URGENCIA EN EL RIESGO DE PRESENTACION.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE: ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL PRESENTA:

DR. JOSE LUIS ADRIAN ZARRAGA RODRIGUEZ

TUTORES: DR. EDUARDO MONTALVO JAVE
DR. RAFAEL GUTIERREZ VEGA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEANZA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. O. D.

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE, 2004

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).

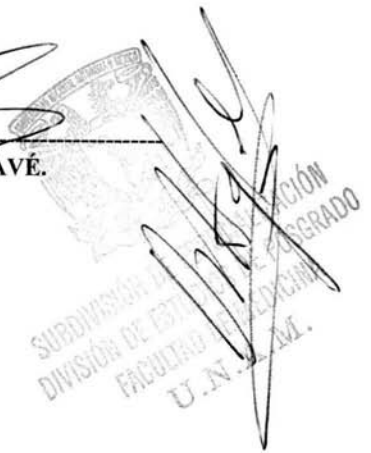
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



**DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA.
TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA GENERAL.**



**DR. EDUARDO MONTALVO JAVÉ.
ASESOR DE TESIS.**



**DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA
ASESOR DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, en especial a mi madre, por todo el apoyo, cariño y comprensión durante todo este tiempo, nada de esto hubiera sido posible sin tus desvelos y cuidados. He llegado hasta aquí gracias a ti.

A mis hermanos, porque su ejemplo como seres humanos y padres han moldeado en gran parte el tipo de persona que soy, y por haberme apoyado incondicionalmente a lo largo de toda mi vida.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Medicina por todo el conocimiento recibido.

Al Hospital General de México por ser la cuna de mi formación como médico y cirujano.

A mis amigos, Oswaldo, Raymond y Francisco por compartir conmigo los momentos de alegría, tristeza y esperanza y hacer que la residencia sea algo que merezca recordarse por siempre.

Al Dr. Eduardo Montalvo por su amistad y apoyo en todo momento .

Al Dr. Gutiérrez Vega por todas las enseñanzas recibidas.

Al maestro Fernández Hidalgo, por su incansable entusiasmo en la formación del residente de Cirugía General

A mis compañeros de generación por acompañarme y ser parte importante en esta etapa de mi vida.

A todos los cirujanos que participaron en mi formación, en especial al Dr. Alcántara por dejarme ser parte del arte de su cirugía; al Dr. Jorge López, por que son pocas las personas que se preocupan por mostrarte las bondades y secretos de la cirugía cuando inicias en esta dura disciplina.

A todos los residentes actuales y futuros de Cirugía General de nuestro querido Hospital.

A Dios por haberme permitido conocer tan gratas personas.

INDICE

Contenido	Página
Introducción.....	5
Antecedentes.....	5
Anatomía.....	5
Histología.....	8
Fisiología.....	10
Fisiopatología.....	11
Epidemiología.....	13
Factores de riesgo.....	15
Profilaxis	16
Consideraciones especiales.....	26
Justificación.....	28
Hipótesis.....	28
Objetivos.....	28
Diseño y tipo de estudio.....	28
Material y métodos.....	28
Análisis estadístico.....	29
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	29
Resultados.....	29
Discusión.....	33
Conclusiones.....	35
Referencias.....	36

INCIDENCIA DE LA TROMBOEMBOLIA PULMONAR FATAL EN CIRUGÍA GENERAL E IMPACTO DEL PROCEDIMIENTO DE URGENCIA EN EL RIESGO DE PRESENTACIÓN.

ANTECEDENTES.

HISTORIA.

En el año de 1802 se marca el primer antecedente del estudio de la enfermedad tromboembólica venosa cuando Cruvehier identifica casos de trombosis en vena cava y segmentos iliofemorales. En 1810 Ferriar describe la *flegamsia cerulea dolens* con todas las manifestaciones que conocemos hoy en día, aunque piensa que su origen es la obstrucción de vasos linfáticos; es hasta 12 años más tarde cuando Davis establece la asociación de la *flegmasia cerulea dolens* con la trombosis venosa profunda. Sin embargo, la principal aportación proviene del patólogo alemán Karl Rudolf Virchow quien en su obra *die cellular pathologie* reconoce magistralmente los factores en la génesis de la trombosis: estasis sanguínea, hipercoagulabilidad y daño a la pared venosa. (1)

Los dos primeros factores fueron identificados en los pacientes quirúrgicos siendo difícil demostrar el tercero en los casos en que no se presentara traumatismo directo. En 1978 se comprobó por microscopía electrónica que en perros sometidos a cirugía de cadera puede ocurrir daño al endotelio de venas distantes como las yugulares, localizándose cerca de las válvulas y de la confluencia de ramas venosas en forma de desgarros que alteran la superficie interna de la vena y facilitan el riesgo de trombosis (2,3)

También en seres humanos se demostró que la dilatación venosa ocurría después de intervenciones como la reposición total de cadera; observando que si había más de 20% de dilatación en la vena cefálica todos los pacientes desarrollaban trombosis venosa en las extremidades inferiores, a diferencia de sólo 17% que presentaban trombosis cuando la dilatación era menor del 20%. (4)

ANATOMIA.

La enfermedad tromboembólica venosa, tiene su complicación más temida en la tromboembolia pulmonar fatal, por lo tanto es imperativo el conocer la anatomía del sistema venoso, como región primariamente desencadenante tenemos al miembro pélvico, el cual se compone de tres sistemas principales:

Sistema venoso profundo.

La disposición de las venas profundas conductoras de los miembros inferiores se describe en pares y acompañan a las arterias del mismo nombre, además hay un sistema venoso profundo que proviene de los músculos, estas venas drenan en el sistema conductor profundo. Transcurren a lo largo de todo el miembro inferior y las masas musculares, distinguiéndose de esta manera un sistema conductor y un sistema muscular. En la pierna existen tres grupos de venas conductoras: el tibial anterior, el tibial posterior y el grupo peroneo, estas tres se hallan interconectadas entre si por venas puente las cuales se encuentran escalonadas. Las venas tibiales y peroneas dispuestas en parejas confluyen en

dos ramas por encima de la hendidura de la articulación de la rodilla y forman la vena poplítea que además recibe a las venas gastrocnemiales.

Luego de un trayecto de 5 a 8cm de longitud la vena poplítea se continúa en la vena femoral superficial, ésta sigue su trayecto hacia el muslo proximal, unos centímetros por debajo del ligamento inguinal confluyen todas las venas profundas del muslo, de la zona lateral viene la femoral profunda que al unirse a la vena femoral superficial forman la vena femoral común. En la pelvis se encuentra la vena iliaca externa (que proviene de la femoral común) y la vena iliaca interna, que al unirse forman la vena iliaca común, posteriormente la vena iliaca común izquierda se une con la vena iliaca común derecha y forman la vena cava inferior que desemboca en la aurícula derecha del corazón.

Las venas conductoras del sistema venoso profundo de la pierna están dotadas de muchas válvulas, disminuyendo su número de la zona caudal a la zona craneal. La vena cava inferior no posee válvula. La vena iliaca externa presenta en el 33% de los casos sólo una válvula, la vena femoral común tiene también una sola válvula en el 75% de los pacientes. La vena femoral superficial tiene siempre una válvula más allá de la unión con la vena femoral profunda. La vena poplítea tiene una válvula luego de la confluencia de las venas de la pierna y otra en el tercio superior. Las venas tibiales y peronea poseen una válvula cada 1 a 3cm aproximadamente. Las venas musculares no tienen válvulas excepto el sistema venoso del músculo soleo y gastrocnemius que tiene una válvula a nivel de su desembocadura en la poplítea. Las venas fuentes no tienen válvulas (5).

Sistema venoso superficial.

Esta integrado por el sistema de la vena safena interna, que se inicia, premaleolarmente a nivel del maléolo interno, como resultado de la confluencia de las venas dorsales del pie y que asciende en la pierna siguiendo el borde interno de la tibia, pasa detrás del cóndilo interno en la rodilla y sigue por el muslo hasta llegar a la ingle, donde perfora la aponeurosis para desembocar en la vena femoral común a 4cm por debajo de la arcada inguinal, a ese nivel se encuentra situada la válvula ostial que impide el reflujo del sistema venoso profundo al superficial. En su trayecto recibe numerosas afluentes: la vena de Leonardo que desemboca en el tercio superior de la pierna, la vena accesoria anterior de la pierna, a nivel de su cayado en la ingle recibe colaterales que configuran la estrella venosa de Scarpa. Figura 1.

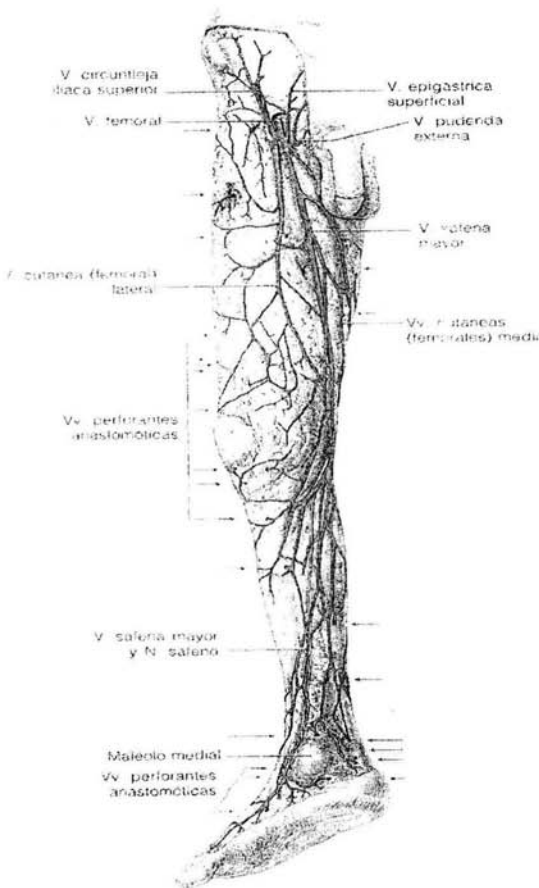
Las válvulas de la vena safena interna están formadas por dos valvas, una frente a la otra. Por encima del maléolo interno se encuentra la primera válvula, la siguiente se aprecia a la altura de la cabeza de la tibia y en el centro del muslo se encuentra la siguiente válvula. En el territorio de la desembocadura se aprecian una serie de válvulas, la distal se encuentra cercana a la desembocadura de la vena femoropoplítea, la proximal a la altura de la desembocadura de la safena interna en la femoral y entre estas dos puede haber otra válvula.

La vena safena externa se inicia en la región retromaleolar externa y asciende por la cara posteroexterna de la pierna haciéndose posterior y desembocando, a unos centímetros del pliegue cutáneo del hueso poplíteo, en la vena poplítea. La válvula distal de la safena

externa se encuentra a la altura del maléolo externo, la válvula central está en el centro del peroné y la proximal en su desembocadura en la vena poplítea.

La vena femoropoplítea (vena de Giacomini) es una vena de unión de la vena safena externa proximal con la vena safena interna proximal. Adquiere importancia ante una oclusión trombótica de la vena poplítea y de la vena femoral. En este caso la vena femoropoplítea posibilita el drenaje del territorio de la vena safena externa a la vena safena interna.

FIG. 1. Sistema venoso del miembro inferior



B. visión anteromedial

Sistema venoso perforante

Las venas perforantes unen las venas superficiales con las venas profundas. La unión es entre las ramas laterales de las venas troncales superficiales y las venas conductoras profundas. Las venas perforantes permiten a través de su dotación valvular el flujo sanguíneo unidireccional. En la mitad del muslo existe una a nivel del canal de Hunter, atraviesa la fascia del músculo sartorio y une la vena safena interna con la vena femoral superficial. Y otras denominadas vena perforante de Hunter, Dodd y de Hach.

En la pierna existe un grupo medial que comunica a la vena safena interna con la vena tibial posterior. A 10cm por debajo de la rodilla se encuentra la vena perforante de Boyd, en el medio la vena perforante de Sherman, a 6cm por arriba del maléolo interno la vena perforante Cocket I, a 12cm la Cocket II y a 18cm la Cocket III. Y un grupo lateral de la pierna que comunica a la vena safena externa con la peronea a 6-12cm por arriba del tobillo y un poco más arriba dos más que comunican la vena safena externa con la vena del músculo soleo y gastrocnemius (6).

Falta página

N° 8

Las venas medianas, con un diámetro de 1-10mm , comprenden la mayor parte de las venas superficiales y profundas de las extremidades y las venas de las vísceras, salvo los troncos principales. La túnica íntima está compuesta por células endoteliales, de las cuales algunas forman contactos mioendoteliales con las células circundantes. La lámina basal es fina y está rodeada de una delgada capa de tejido conectivo subendotelial. La túnica media es mucho más fina que en las arterias y generalmente se compone de 3-4 capas de células musculares lisas aplanadas dispuestas circularmente, separadas por fibras de colágeno y algunos fibroblastos. La túnica adventicia representa la mayor parte de la pared. Se compone de tejido conectivo laxo que contiene fibras de colágeno gruesas longitudinales y gran cantidad de fibras elásticas. También pueden encontrarse células musculares lisas longitudinales. Por último se observan fibras nerviosas amielínicas, vasos linfáticos y pequeños vasa vasorum.

Venas grandes

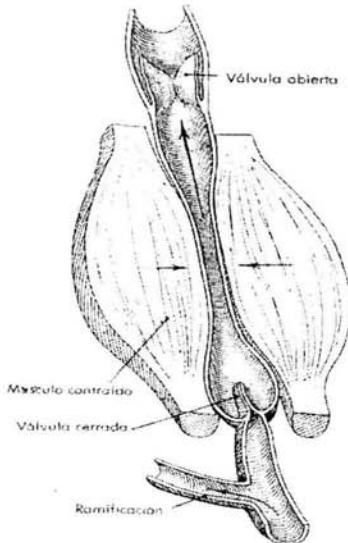
Se consideran aquí todas las venas de diámetro mayor de 10mm, por ejemplo las venas cava, porta, los troncos braquiocefálico y las venas renales. La túnica íntima presenta aproximadamente la misma estructura que en las venas medianas. Las células endoteliales están unidas por medio de zonulae occludens y nexos. La capa de tejido conectivo subendotelial puede tener un espesor considerable, comparado con la correspondiente capa de las venas medianas. La túnica media es muy fina o puede estar ausente en la mayor parte de las venas grandes. Se compone de unas pocas capas de células musculares lisas, de disposición circular. La túnica adventicia es muy gruesa, a menudo varias veces más gruesa que la túnica media. Se compone de haces longitudinales de fibras elásticas y de células musculares lisas, por lo que a menudo se denomina adventicia muscular. Además se encuentran numerosos vasa vasorum y vasos linfáticos, junto con fibras nerviosas amielínicas. Las venas grandes no contiene válvulas.

VÁLVULAS VENOSAS.

En las venas medianas de diámetro mayor de 2mm., se encuentran valvas con intervalos regulares; están compuestas por pliegues en forma de medialuna que sobresalen hacia la luz, generalmente localizadas en pares enfrentados. El borde libre está dirigido hacia el corazón.

Las valvas pueden interpretarse como pliegues de la íntima, que contienen un núcleo de tejido conectivo recubierto de una capa de endotelio. En algunos casos pueden encontrarse células musculares en las valvas. En el sitio de inserción la pared venosa es más fina que lo normal, y el músculo liso circular de la capa media está reemplazado parcial o totalmente por músculo liso longitudinal. Las valvas venosas impiden el reflujo de la sangre, puesto que durante el flujo hacia el corazón las valvas se adhieren a la pared venosa, durante el reflujo se llenan estas bolsas, con lo que se impide que continúe la circulación retrógrada de la sangre. Debido a que las paredes son más finas, simultáneamente se produce un ensanchamiento de la pared venosa en la acara de la valva orientada hacia el corazón, denominado seno de valva. Figura 3.

Figura 3. valvas venosas



Las valvas se encuentran principalmente en las venas que llevan la sangre en contra de la gravedad, con lo que adquiere importancia el efecto de válvula. En las venas del sistema nervioso central y en las vísceras, no se encuentran valvas en venas grandes (7).

FISIOLOGÍA.

El flujo de los sistemas superficial y profundo se orientan de distal a proximal, gracias a un sistema de válvulas unidireccionales, las cuales también son responsables del flujo desde el plano superficial al profundo a través de las venas comunicantes. Las venas son tubos de paredes delgadas, fácilmente compresibles. Por lo tanto son colapsables desde el exterior, si la presión externa que los rodea sube más allá que la del lumen; esto ocurre normalmente en las extremidades inferiores: Durante la contracción muscular y también a nivel abdominal, al bajar el diafragma durante la inspiración, se produce

aumento de la presión intraabdominal colapsando la vena cava inferior, deteniendo el flujo venoso durante ese periodo. Por otro lado, luego de vaciarse y colapsarse una vena por compresión externa ingresa sangre a esta gradualmente, la presión dentro de la vena subirá muy lentamente, a pesar del alto volumen de sangre que proporcionalmente entra hasta llenarse (como ocurre en las aurículas). Una vez llenas, la presión sube rápidamente (8).

El régimen de presiones en el sistema venoso en reposo se define como:

Presión venosa = Presión hidrostática + presión dinámica.

La presión hidrostática corresponde al peso de la columna de sangre en un punto dado. Esta puede ser muy alta al encontrarse de pie, dado que el "cero" se encuentra a nivel de la aurícula derecha. La presión dinámica corresponde a la energía remanente de la ejercida por el ventrículo izquierdo durante la sístole. Figura 4.

La sangre circula desde los pies hacia la aurícula derecha utilizando las características propias antes enunciadas. Obviamente la energía aportada por el corazón es de vital importancia y en decúbito es suficiente para mantener la sangre circulando, las dificultades aparecen al ponerse de pie.

Si se toma la presión en posición horizontal de una vena del dorso del pie, esta puede variar entre 15 y 25cm de agua. En cambio durante la bipedestación se produce un aumento brusco de la presión venosa que llega a 130-150cm de agua, es decir que la columna de agua se estabiliza a nivel de la aurícula derecha.

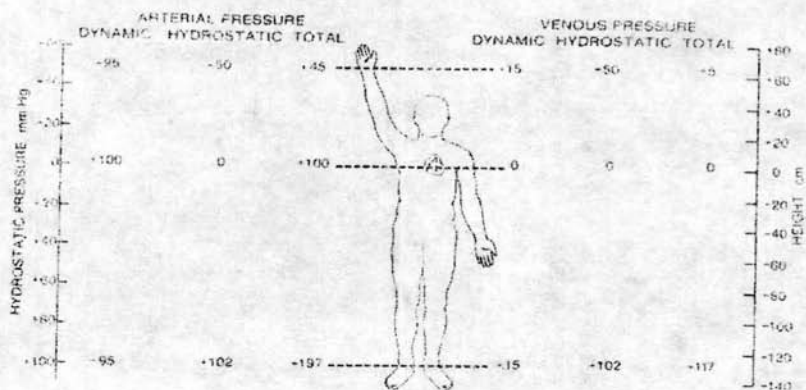


Figura 4. Efectos de la posición en la presión venosa.

El enorme aumento de la presión hidrostática hace indispensable el uso del sistema valvular, este sistema "fragmenta" la columna de sangre en múltiples compartimentos, segmentando así la presión hidrostática que reciben las venas más cercanas al suelo, evitando la sobredistensión y daño de estas frágiles estructuras.

Durante la contracción muscular de las pantorrillas, aumenta la presión del tejido que circunda a las venas profundas, comprimiéndolas y vaciando la sangre hacia la proximal. Al conjunto de válvulas, venas y músculos se le denomina "**Bomba Muscular**", su funcionamiento permite la bipedestación y el aumento del flujo requerido durante el ejercicio (9).

FISIOPATOLOGÍA.

La mayor parte de los trombos empiezan en las cúspides de las válvulas de las venas profundas. Se libera tromboplastina hística de las células endoteliales, se forma trombina y fibrina que atrapa eritrocitos y se propagan en sentido proximal, se crea el trombo rojo o de fibrina. Según el número de venas afectadas y su calibre, se dificulta el retorno de líquidos, lo cual motiva edema que se presenta en un segmento corporal más bajo que la obstrucción venosa.

También si hay reducción del retorno venoso la porción distal aparecerá congestionada y cianótica, con modificaciones en el tiempo de llenado capilar. A veces la extremidad se percibe enrojecida y caliente. En ciertos casos es palpable un cordón de vena con trombo en la región poplítea o la ingle. Cuando interviene también una estimulación simpática, ocurre angioespasmo y la extremidad se percibe más pálida y fría que la contralateral (*flegmasia alba dolens*). Cuando la obstrucción del sistema iliofemoral origina hipertensión venosa

Falta página

N° 12

Se han identificado cuatro categorías de embolia pulmonar: 1) oclusión masiva de la arteria pulmonar central por un émbolo que suspende el flujo sanguíneo a una porción importante del lecho vascular pulmonar, 2) embolia concurrente con infarto, 3) embolia sin infarto (la más común, con oclusión en ramas periféricas), y 4) embolia no resuelta, que es un síndrome por un episodio único o repetido, a menudo no reconocido, que en meses o años produce hipertensión pulmonar (13)

La mayor parte de los émbolos se alojan en el lóbulo inferior del pulmón derecho, debido a la distribución del flujo sanguíneo (14). Cuando más de 30% de la circulación pulmonar está ocluida, la presión arterial pulmonar aumenta a más de 25 mmHg. Puede presentarse taquicardia como indicador de sobrecarga de hemicardio derecho, disnea palpitaciones y ansiedad. El enfermo a veces señala angustia y sensación de que algo grave le está ocurriendo, estas manifestaciones se han relacionado con la hipoxia consecutiva al desequilibrio de la perfusión pulmonar y el intercambio gaseoso. Si el émbolo o sus efectos son significativos como una obstrucción del 50 al 75% del territorio pulmonar, ocurre hipotensión arterial, que puede ser tan grave que lleve al paciente a un estado de choque cardiogénico intenso. Con mayor frecuencia la embolia pulmonar es tolerada en sus primeras etapas y hay ocasiones en que no hay síntomas o estos son interpretados como secundarios a algún proceso pulmonar, como atelectasia o bronconeumonía.

La obstrucción de la arteria pulmonar aumenta el espacio muerto alveolar, ocasiona broncoconstricción y reduce la producción del surfactante alveolar. El espacio muerto se debe a zonas ventiladas pero no perfundidas. La respuesta consiste en un aumento de la ventilación total. La broncoconstricción se debe a una reducción de la concentración del dióxido de carbono, a la hipoxia regional y a la producción de serotonina e histamina, lo cual motiva mayor alteración en la ventilación-perfusión.

La reducción del surfactante ocasiona atelectasia y la apertura de puentes arteriovenosos pulmonares (14). Se ha señalado que se liberan sustancias vasoactivas por las plaquetas y el endotelio vascular, de las de origen plaquetario algunos son metabolitos del ácido araquidónico, peptidoleucotrienos, factor activador de plaquetas y factor de crecimiento derivado de plaquetas. De las liberadas por el endotelio vascular pulmonar se ha señalado la prostaciclina (PGI₂) y óxido nítrico (13).

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad tromboembólica venosa representa una entidad que siempre ha sido subvalorada a pesar de la alta incidencia y las consecuencias fatales que de ella pueden derivar.

La presentación de esta patología ha disminuido en años recientes (15), lo cual probablemente se deba a la instauración del manejo profiláctico, así como los mejores cuidados del pre, trans y postoperatorio (16,17,18).

Pese a lo anterior, la evidencia es que aún sigue siendo muy alta la incidencia de esta entidad, lo cual se demuestra en los estudios de necropsias en los Estados Unidos en donde se concluye que sigue siendo un problema significativo (19,20). Un estudio en Rochester, Mn. evidencia que la incidencia de la tromboembolia pulmonar (TEP) ha disminuido, mientras que la de la trombosis venosa profunda (TVP) se ha mantenido sin cambios en el sexo masculino y se ha incrementado en las mujeres mayores (21).

En relación a Cirugía General la mayoría de los estudios son de pacientes sometidos de manera electiva a cirugía gastrointestinal. Sin embargo, algunas poblaciones son más heterogéneas e incluyen individuos con cirugía ginecológica, torácica, urológica o vascular. La mayoría de estos pacientes son mayores de los 40 años. La mayor incidencia reportada de trombosis venosa profunda, demostrada por fibrinógeno marcado fue de 25% en pacientes no tratados con medidas profilácticas.

Los estudios en los cuales la TVP fue confirmada por venografía de contraste reportan un 19%. En los pacientes quirúrgicos con enfermedad maligna, la incidencia de TVP fue de 29%. TVP proximal (poplítea o más alta) fue encontrada en 7% de los pacientes que no tuvieron profilaxis. La TEP clínicamente sospechada (fatal o no) fue vista en 1.6% de los pacientes y la TEP fatal fue diagnosticada en 0.9% de pacientes. Los reportes de estos estudios pueden subvalorar la presentación de la entidad debido a que se establece manejo profiláctico en aquellos pacientes en los que los niveles de fibrinógeno marcado son anormales. Tabla 1.

Tabla 1. Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes de Cirugía General sin profilaxis.

Diagnóstico	No.de estudios	Referencias.	Pacientes con Dx / pacientes estudiados	Incidencia %	IC 95%.
TVP (Fibrinógeno marcado)	54	22-75	1,084 / 4,310	25	24-27
TVP confirmada (Fibrinógeno y venografía)	20	24,26,28-32,34,45,49,54,,57,59,61,63-65,68-70	288 / 1,507	19	17-21
TVP (enfermedad maligna) Fibrinógeno marcado.	16	27,28-33,39,40,43,52,56,60,63,65,66,68,72.	159 / 546	29	25-33
TVP proximal	16	23,26,26,31,32,34-36,41,44,45,62,65,66,71,73	83 / 1,206	7	6-8
Cualquier TEP	32	22-33,36,37,39,40,43,45,46,48,50,51,53,54,57-59,65,66,73,74,76	85 / 5,091	1.6	1.3-2.0
TEP fatal	33	22-34,36,37,39,40,43,45,46,48,50,51,53,54,57-59,65,66,73,76,77.	48 / 547	0.9	0.6-1.2

IC : Intervalo de confianza

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

El conocimiento e identificación de los factores de riesgo en los pacientes permite el uso apropiado de la trombopprofilaxis. Los factores de riesgo incluyen la edad, inmovilidad prolongada, accidente vascular cerebral, o parálisis, TVP previa, cáncer, cirugía mayor (particularmente las que involucran abdomen, pelvis y extremidades inferiores), trauma (en especial fracturas de pelvis, cadera o rodilla), obesidad, insuficiencia venosa, disfunción cardíaca, instalación de catéter venoso central, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome nefrótico, embarazo y el uso de estrógenos, etc. (78-83).

Estos factores de riesgo se presentan en su gran mayoría en los pacientes hospitalizados (84). En los pacientes quirúrgicos, la incidencia de TVP se relaciona con la preexistencia de los factores antes mencionados, así como el tipo y área del procedimiento quirúrgico, la duración, la técnica, el tipo de anestesia, la presencia de infección, y el grado de movilización en el postoperatorio. El papel de trombofilias congénitas o adquiridas y la potencialización del riesgo de TVP al asociarse con hospitalización o cirugía aún no se esclarece por completo. Estos desordenes de la coagulación incluyen resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden), variante 2010A de la protombina, anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico o anticardiolipina), deficiencia o disfunción de antitrombina, proteína C, proteína S, o cofactor II de la heparina, disfibrinogenemia, decremento en los niveles del plasminógeno, y activadores del plasminógeno, trombocitopenia inducida por heparina, hiperhomocistinemia, y enfermedades mieloproliferativas como la policitemia vera y la trombocitosis primaria (85-88).

Algunos pacientes tienen numerosos factores de riesgo, situación clínica en la que se presenta un fenómeno de potencialización. (89,90). Por ejemplo, pacientes de edad avanzada con fracturas de cadera, sometidas a procedimiento ortopédico mayor quienes permanecen inmovilizadas en cama durante largos periodos son más susceptibles de presentar TEP fatal. Existen numerosas publicaciones en relación a la identificación de los factores de riesgo inherentes a cada tipo de paciente y en base a modelos epidemiológicos se han creado escalas de riesgo, sobre todo en el caso de pacientes quirúrgicos (91-97).

Sin duda, la más importante de ellas es la escala de Salzman y Hirsh en la que se mencionan además las recomendaciones para la profilaxis adecuada, escala que ha sufrido varias modificaciones desde su publicación inicial en 1986 en el First American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (ACCP), la última enmarcada en el 6º consenso de este organismo, y en la que como se aprecia a continuación considera los factores más relevantes para la presentación de la ETV en el paciente quirúrgico (98). Tabla 2.

Cabe mencionar que no se hace mención en la literatura del efecto del procedimiento de urgencia en la presentación de esta entidad, motivo inicial del presente trabajo.

Tabla 2. Niveles de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sin profilaxis, Consenso de la ACCP,2001

Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo muy alto
Cirugía menor en <40 años sin factores de riesgo.	Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo adicional, cirugía menor en pacientes de 40 a 60 años sin factores de riesgo adicional, cirugía mayor en <40 años sin factores de riesgo adicional	Cirugía menor en pacientes mayores de 60 años o con factores de riesgo adicional, cirugía mayor en pacientes mayores de 40 años o con factores de riesgo adicional	Cirugía mayor en pacientes con antecedente de ETV, cancer o trombofilia, cirugía ortopédica, ictus, fractura de cadera, lesión de médula espinal, trauma mayor.
TVP pantorrilla 2%	TVP pantorrilla 10-20%	TVP pantorrilla 20-40%	TVP pantorrilla 40-80%
TVP proximal 0.4%	TVP proximal 2-4%	TVP proximal 4-8%	TVP proximal 10-20%
TEP sintomática 0.2%	TEP sintomática 4-10%	TEP sintomática 2-4%	TEP sintomática 4-10%.
TEP mortal 0.002%	TEP mortal 1-5%	TEP mortal 0.4%-1%	TEP mortal 1-5%
Profilaxis: Movilización inmediata	Profilaxis: DBHNF cada 12hrs, HBPM, MCG o CNI.	Profilaxis: DBHNF cada 8hrs, HBPM o CNI	Profilaxis: DBHNF o HBPM combinadas con CNI o MCG

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. TVP: Trombosis venosa profunda. TEP: Tromboembolia pulmonar, DBHNF: dosis bajas de heparina no fraccionada, HBPM: heparina de bajo peso molecular, MCG: medias de compresión graduada, CNI: compresión neumática intermitente.

PROFILAXIS DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

Existen numerosas publicaciones en la literatura mundial en relación a la profilaxis de la ETV, entre los más estudiados se encuentran las dosis bajas de heparina no fraccionada (DBHNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), los cuales han sido objeto de varios metaanálisis en pacientes de Cirugía General demostrado su utilidad en la reducción de la ETV al ser evaluados con fibrinógeno marcado (99-105).

HEPARINA NO FRACCIONADA.

La heparina no fraccionada fue el primer agente estudiado en ensayos prospectivos aleatorizados, encontrando una significativa reducción al ser comparada con placebo en los índices de presentación de TVP y TEP.

Este fármaco, cuyo contexto histórico se remonta a la segunda mitad del siglo XIX, cuando Alexander Schmidt, de Estonia, descubrió una sustancia aislada del suero fresco que podía coagular el plasma. Le llamó fermento de fibrina y más tarde, trombina. Postuló que este principio procoagulante circula en una forma inactiva, a la que Pekelharing, algún tiempo después llamó protrombina. Schmidt fue el primero en postular que la fluidez de la sangre se mantenía gracias a la presencia de inhibidores de la coagulación; en 1889 señaló que la sangre de perros inyectados con una mezcla cruda de fragmentos proteicos era incoagulable y dedujo que en el plasma de esos perros aparecía un agente antitrombótico, al que Pierre Nolf, de Bélgica, llamó antitrombosina. A principios del siglo XX, Nolf y otros investigadores, como William Howell, en Baltimore, señalaron que la coagulación ocurre cuando se retiran de la circulación estos inhibidores. En 1916, Jay McLean, un alumno de

Howell en la Universidad John Hopkins, intentaba aislar la tromboplastina tisular de extractos de tejido, particularmente a partir de la cefalina del cerebro, estudió también extractos de corazón, soluble en etanol y de hígado. Al calcular el tiempo que perdura la actividad procoagulante de extractos de tejido cerebral almacenados, encontró una sustancia, soluble en etanol, que tenía propiedades anticoagulantes. Howell, en 1917, durante una conferencia en la que dio a conocer el descubrimiento, mencionó la posibilidad de emplear esta sustancia en el tratamiento de algunas enfermedades. En 1918 la llamó *heparina*, en atención a que se encontraba en abundancia en el hígado (de ahí *hepar*). En 1936, Charles y Scott la purificaron; inicialmente generaba reacciones tóxicas a causa de las impurezas en su preparación, pero luego este problema fue resuelto parcialmente y el fármaco se pudo usar en la clínica, como lo demostró Clarence Clafoord en Suecia. En 1939, Brinkhous y su grupo identificaron un cofactor plasmático necesario para la acción anticoagulante de la heparina, y no fue hasta el decenio de 1970 cuando Rosemberg purificó la antitrombina III y destacó su importancia y su mecanismo de acción como cofactor de la heparina (106).

La heparina es un glucosaminoglucano sulfatado, formado por cadenas de hexosa con residuos de D-glucosamina que alternan con ácido urónico. Se obtiene de pulmón bovino o de mucosa intestinal porcina. Estos orígenes distintos no inciden en la actividad biológica que es semejante en ambos casos y tampoco parece determinar diferencias clínicas significativas; si bien algunos autores sostienen que la heparina de origen intestinal porcino puede dar menos efectos adversos, como sería la trombocitopenia inducida por el fármaco. Puede presentarse en forma de sal sódica o cálcica; esta última presentación puede diferir de la sódica en su absorción subcutánea y parece ocasionar menos hematomas cuando se administra por vía subcutánea (107).

Cuando la heparina se encuentra en el plasma en concentraciones terapéuticas, su efecto anticoagulante depende principalmente de su unión a la antitrombina III (AT-III). Esta unión se lleva a cabo a través de un pentasacárido específico de la heparina que tiene varios grupos sulfato y gran afinidad por la AT-III. Este pentasacárido está distribuido al azar en aproximadamente 33% de las moléculas de heparina, y por cierto, sólo en ellas reside el efecto anticoagulante de AT-III. Figura 5

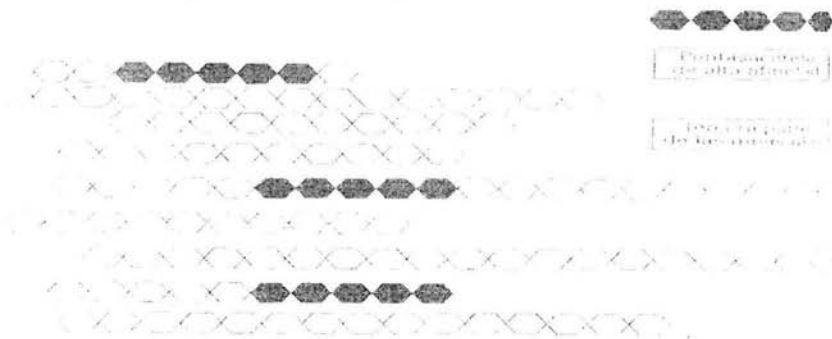


Figura 5. Únicamente 33% de las moléculas de HNF contienen el efecto anticoagulante mediado por el pentasacárido que se une a la antitrombina III

Al unirse a la AT-III, la heparina la modifica en su conformación, con lo que aumenta considerablemente (unas 1000 veces) su capacidad de inactivación de la trombina y de los factores Xa y IXa, entre otros. Al interactuar con estos últimos, se reduce la afinidad de la unión AT-III/heparina, con lo cual la heparina puede quedar libre para unirse con otras moléculas de AT-III. El resultado es que una sola molécula de heparina puede canalizar la unión de varias de AT-III, con desactivación de múltiples factores de coagulación activados (108). Figura 6



Figura 6. La heparina no fraccionada (HNF) tiene una secuencia de sacaridos que permite la integración de un complejo ternario con la antitrombina III (AT-III) para inactivar a la trombina (IIa); de esta manera, tanto el factor IIA como el Xa son inactivados en presencia de HNF. En cambio la heparina de bajo peso molecular (HBPM) no tiene acción sobre la trombina. La inactivación del factor Xa no requiere esta unión, por lo que la HBPM inhibe selectivamente al factor Xa sin afectar al Ila

La heparina no fraccionada (HNF) está compuesta por una mezcla heterogénea de moléculas de diversa magnitud, cuyos pesos moleculares varían entre 5 y 30kD, con un promedio de 15 kD (que corresponde aproximadamente a 50 sacaridos). La inactivación del factor Xa por la AT-III puede llevarse a cabo mediante moléculas de heparina de cualquier tamaño, pero la inhibición de la trombina requiere un mínimo de 18 sacaridos. La mayor parte de las cadenas de HNF tienen por lo menos 18 sacaridos y, en consecuencia, la inhibición del factor Xa y de la trombina ocurre en la misma proporción (1:1) Figura 7.

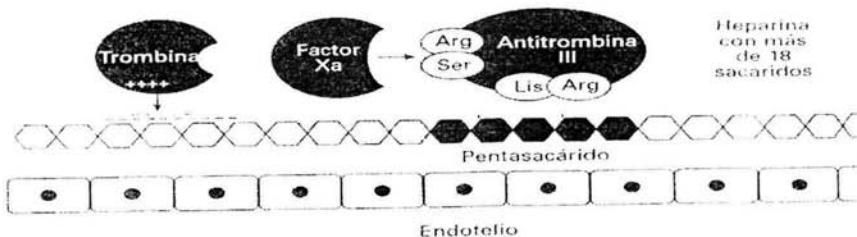


Figura 7. La HNF contiene cadenas con más de 18 sacaridos, y por ello puede inhibir a la trombina en la misma proporción que al factor Xa

El tamaño de las cadenas de heparina también influye en su depuración, ya que las de mayor tamaño son depuradas con mayor rapidez que las más pequeñas, de modo que su efecto in vivo puede diferir del efecto in vitro. La razón es que in vivo existe acumulación de cadenas de menor tamaño, lo que incrementa el efecto antifactor Xa (anti-Xa), en comparación con el efecto antitrombínico. Esta circunstancia explica en parte las diferencias que existen entre el efecto de la heparina medido por en TTPa y el cuantificado por la actividad anti-Xa, y a que en este último tienen mayor efecto las cadenas de peso molecular bajo (109).

El efecto antitrombótico de la heparina no depende exclusivamente de su efecto en la AT-III. Otros mecanismos son: 1) liberación del inhibidor de la vía del factor tisular endotelial, lo cual disminuye la generación de trombina al inactivar los factores VIIa y Xa; 2) unión con el cofactor II de la heparina, otro cofactor plasmático de la heparina que también inhibe la trombina y actúa con independencia de AT-III en presencia de altas concentraciones plasmáticas de heparina (>5U/ml), y 3) incremento de la fibrinólisis, al liberar factor activador del plasminógeno tisular (t-PA) del endotelio (110) Figura 8

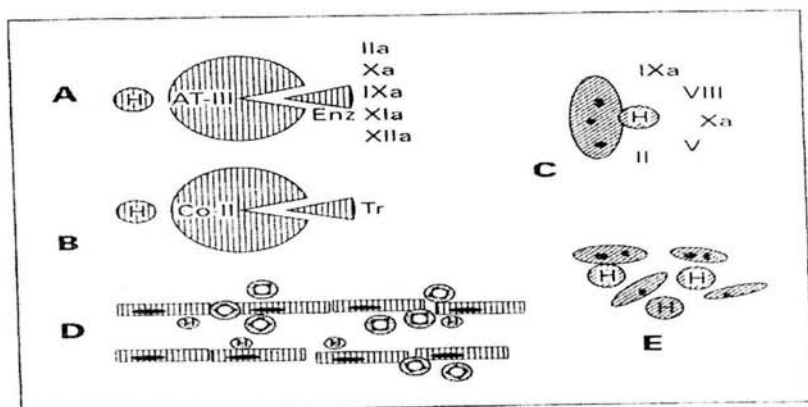


Figura 8. Acciones de la heparina (h) en la hemostasis. a) inhibe a las enzimas de la coagulación, los factores IIa (trombina), Xa, IX, XI y XIIa. b) Inhibe a la trombina por medio del cofactor II de heparina (CFII-H). c) Impide la integración de los factores de la coagulación a la superficie de las plaquetas para formar los complejos generadores de factores Xa y IIa, d) Incrementa la permeabilidad capilar, e) Impide la agregación de las plaquetas.

La heparina no se absorbe por vía oral, así que debe administrarse por vía parenteral. No es recomendable aplicarse por vía intramuscular porque produce hematomas. Se administra por vía IV o subcutánea; intravenosa su efecto es inmediato, y por vía subcutánea se inicia en 20 a 60 minutos.

La heparina tiene varias limitaciones en su efecto terapéutico, que se manifiestan clínicamente por su baja biodisponibilidad cuando se da en dosis bajas, la gran variabilidad de su efecto anticoagulante y su breve vida media. Esto se explica por la variabilidad de su farmacocinética, ya que, por su alta carga negativa se une de forma inespecífica a un gran

número de proteínas plasmáticas (incluso fibrinógeno, fibronectina, glucoproteína rica en histidina, vitronectina y lipoproteínas), así como a proteínas secretadas por las plaquetas o por el endotelio (factor 4 plaquetario o factor de Von Willebrand), o incluso a las propias células, endotelio o macrófagos. Figura 9.

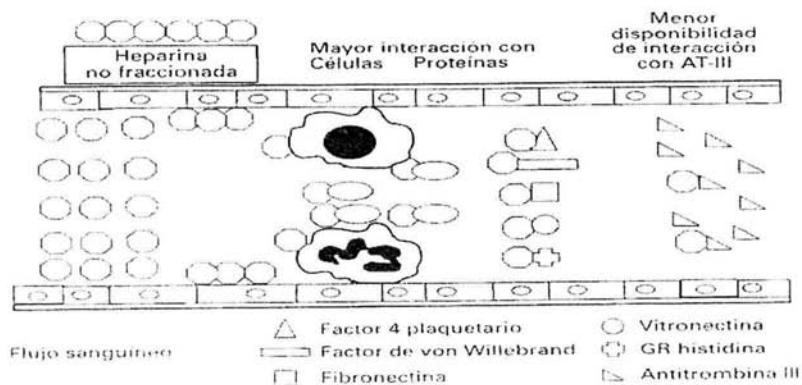


Figura 9.. Interacción de la HNF con múltiples células y proteínas plasmáticas, lo que interfiere con su disponibilidad para unirse a la antitrombina III y ocasiona un efecto anticoagulante variable.

Algunas de estas proteínas funcionan como reactivos de fase aguda, cuya concentración, por cierto, varía en diversas circunstancias. La unión de la HNF con múltiples proteínas y células interfiere o reduce su disponibilidad para la AT-III y es responsable del efecto anticoagulante impredecible que ocurre durante algunos accesos de trombosis, así como la eventual necesidad de dosis altas de heparina para lograr el efecto anticoagulante deseado (resistencia a la heparina), este fármaco adolece también de limitaciones biofísicas, como lo es la incapacidad del complejo heparina/AT-III de inactivar el factor Xa unido al complejo protombinasa e inhibir a la trombina unida a la fibrina. Esta última limitante tiene importancia cuando se usa tratamiento trombolítico, principalmente en la reoclusión vascular del territorio coronario, aunque también puede ser de importancia en otros sitios (111).

La depuración de la heparina ocurre en forma bifásica y es dependiente de la dosis empleada. La primera fase de la depuración se debe a la unión con diversas proteínas y con células tanto endoteliales como del sistema monocito-macrófago- que la internalizan y despolimerizan, por lo que esta fase es saturable y rápida. Por lo contrario, la segunda fase es más lenta, no saturable y depende de la depuración renal de la heparina.

Lo anterior tiene las siguientes implicaciones prácticas: 1) debe usarse una dosis inicial lo bastante alta para saturar los sitios de unión de la heparina, y más tarde una dosis menor para mantener la concentración deseada en el plasma. 2) Debido a la primera fase de la depuración, cuando la heparina se aplica por vía subcutánea su biodisponibilidad es inferior a 30%, a menos que se empleen dosis altas (>35 000 U/24hrs), con lo que se incrementa a

90%. 3) la vida media plasmática de la heparina cambia según la dosis empleada y, por ejemplo, puede variar de 30 hasta 180 minutos en la medida en que la dosis se aumenta de 25 a 200 U/kg respectivamente. 4) La depuración puede prolongarse en los pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que estos grupos tienen mayor riesgo de hemorragia. A la inversa, la depuración de heparina se acelera en la TEP aguda por mecanismos que hasta la fecha no se han aclarado totalmente (112).

Un gran número de publicaciones han estudiado pacientes de Cirugía General comparando de manera aleatorizada las DBHNF con grupo control. El tratamiento con heparina subcutánea (SC) a razón de 5,000 UI fue administrado 2 horas antes del procedimiento y continuado cada 8 a 12 horas después de la cirugía, por 7 días o hasta que los pacientes deambulaban de manera constante o eran egresados del hospital. Las dosis bajas de heparina no fraccionada fueron consistentes en disminuir la incidencia de TVP rastreada por fibrinógeno marcado sólo o bien fibrinógeno marcado confirmado por venografía. La incidencia total de TVP fue reducida en un 8 a 25%. Aunque no existen ensayos controlados que comparen la dosis diaria única contra 3 dosis al día, existe un metanálisis que muestra el que las DBHNF cada 8hrs son más eficaces (99). Los beneficios de las DBHNF también fueron observados en pacientes con trastornos malignos. Los resultados de meta análisis demuestran que en estos pacientes las DBHNF reducen de manera dramática los índices de aparición de TVP proximal, TEP diagnosticada clínicamente y de TEP diagnosticada por necropsia (99,100). Estos estudios muestran una reducción del 50% de la TEP fatal cuando se usa profilaxis con DBHNF. Tres estudios de larga duración fueron llevados a cabo para evaluar la eficacia de las DBHNF en prevenir la TEP fatal, y los 3 demostraron un significativo efecto benéfico (reducción del riesgo para TEP fatal del 89%) (22,76,77).

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR

La HBPM es un derivado de la heparina no fraccionada que apareció en el decenio de 1970 y que se está empleando con frecuencia creciente. Tiende a remplazar a la heparina no fraccionada por sus notables diferencias en cuanto a farmacodinamia, biodisponibilidad, eficacia y seguridad. La HBPM se obtiene por despolimerización de la heparina convencional mediante varias técnicas enzimáticas o químicas que incluyen fragmentación mediante ácido nítrico, hidrólisis mediante bencilación alcalina, hidrólisis peroxidativa o escisión enzimática con heparinasa (113,114).

El resultado son fragmentos que tienen aproximadamente la tercera parte del tamaño de la heparina no fraccionada. Su peso molecular entre 1 y 10kDa, siendo en promedio de 4 000 a 5 000. Por lo menos 60% de las moléculas de la HBPM tienen un peso inferior a 8 000 (115).

Sus propiedades dependen de la molécula de pentasacárido que se encuentra presente en una tercera parte de las moléculas. El bajo peso molecular le confiere varias propiedades, originadas ante todo por disminución en la afinidad por las membranas celulares de los macrófagos y del endotelio y a las proteínas del plasma, lo que incrementa su vida media en la circulación, además, los fragmentos pequeños no pueden unirse a la trombina, pero conservan su capacidad para inactivar al factor Xa, lo que hace que tenga mayor efecto

antitrombótico al inhibir las reacciones de amplificación de la coagulación dependientes de factor Xa. Figura 10.

La menor actividad en la trombina hace que las complicaciones hemorrágicas sean menos frecuentes. La escasa afinidad por las plaquetas y el factor 4 plaquetario hace menos frecuente los casos de trombocitopenia inducida por heparina. La HBPM tiene menos efecto en los osteoclastos, por lo que la osteoporosis durante los tratamientos prolongados es menos frecuente que con la HNF. A diferencia de la heparina no convencional, la HBPM se elimina preferentemente por vía renal, por lo que su vida media se incrementa en casos de insuficiencia renal.

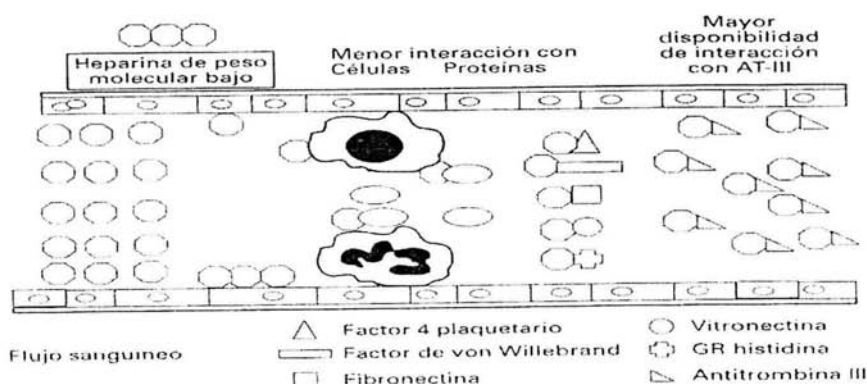


Figura 10. Las HBPM tiene menor unión con las células y proteínas plasmáticas, lo que favorece una mejor disponibilidad para unirse a la antitrombina III y origina un efecto anticoagulante más constante y prolongado.

Siendo también un compuesto heterogéneo, la HBPM contiene aproximadamente 25% de cadenas con 18 sacáridos que incluyen la secuencia del pentasacárido y son capaces de inactivar a la trombina; la mayor parte de los fragmentos de bajo peso molecular tiene una secuencia con menor número de sacáridos, donde se encuentra presente el pentasacárido que tiene gran capacidad para inactivar al factor Xa. Por tanto, la relación de inactivación de factor Xa y IIa es a favor del primero y varía entre 2:1 y 4:1, dependiendo del tipo de preparación, del cual depende la distribución del tamaño de las moléculas. Cuando el peso molecular es de 2 400, que corresponde a una secuencia de 8 sacáridos de heparina, existe un eficaz efecto inhibitorio en el factor Xa y ninguna acción inhibitoria en el IIa; esta propiedad se mantiene hasta un peso molecular crítico de 5 400, la actividad inhibitoria en el factor IIa se incrementa pronto a más de 80% a un peso molecular de 6 000 (116).

Cuando el peso molecular es mayor, surge acción inhibitoria del factor IIa, pero en una proporción menor, que mantiene siempre una relación de inhibición a favor del factor Xa. La vida media de la HBPM es larga, debido a que no se une a las proteínas plasmáticas ni a las superficies celulares. La HBPM retenida en la circulación se evalúa mediante la

actividad inhibitoria hacia el factor X activado (anti-Xa) y prácticamente no se modifica el TTPa. La HBPM tiene otros efectos de los que depende su acción antitrombótica, como la liberación del inhibidor de la vía del factor tisular a partir del endotelio, y una acción que favorece la fibrinólisis (117).

Las ventajas y desventajas de la HBPM se han establecido en numerosas publicaciones y meta-análisis en los cuales se compara la HBPM con DBHNF (101,102, 118–131). Globalmente se concluye que la HBPM y la DBHNF son iguales de eficaces para prevenir TVP en pacientes de Cirugía General. Algunos estudios reportan un índice ligeramente menor en la presentación de hematomas y de complicaciones por sangrado con la HBPM (102,128,130); mientras que otros reportes muestran mayor sangrado con HBPM que con las DBHNF (120,124,131).

Dicha discordancia en los resultados puede estar relacionada con la dosis empleada, debido a que aún no se esclarece el efecto dosis-respuesta de las DBHNF en las complicaciones por sangrado (y probablemente en la eficacia de la profilaxis). Altas dosis de HBPM (>3,400 anti Xa unidades diariamente) en comparación a DBHNF (5,000 cada 8 o 12hrs) son asociadas con mayor sangrado (104). En contraste, dosis bajas de HBPM (<3,400 anti Xa unidades diarias) son equivalentes a las DBHNF en prevenir el riesgo de TVP en pacientes de moderado riesgo y tienen una menor incidencia de complicaciones por sangrado (104).

Aunque un meta análisis no pudo discernir la mayor eficacia de las dosis altas de HBPM (104), los estudios individuales en pacientes de Cirugía General de alto riesgo sugieren la posibilidad de esta situación (129,132,133). Otra ventaja adicional de la HBPM es que se puede administrar en una sola dosis diaria. A su vez se ha encontrado que la HBPM condiciona menos casos de trombocitopenia inducida por heparina y trombosis que la heparina convencional (134). Algo que reviste especial interés es determinar cual es el momento óptimo para llevar a cabo la profilaxis con HBPM (preoperatoriamente o postoperatoriamente). En pacientes ortopédicos la profilaxis se inicia 12 a 24 horas después de la operación por el temor al sangrado y por conveniencia. En los pacientes de Cirugía General parece no haber inconvenientes en administrar la primera dosis de HBPM (<3,400U) 2 horas antes de la operación (135), de modo que se tiene el beneficio adicional de prevenir el desarrollo de TVP durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato. Cuando se emplean altas dosis de HBPM en pacientes de Cirugía General de alto riesgo, se recomienda iniciar el tratamiento 10 a 12 horas antes del procedimiento por el riesgo de sangrado.

Teniendo en mente la equiparable seguridad y eficacia de la HBPM y la DBHNF, el costo se convierte en un importante factor para determinar el fármaco a utilizar. En Norteamérica la HBPM es 2 a 10 veces más costosa que la DBHNF, y el análisis llevado a cabo del costo-beneficio en pacientes de cirugía abdominal y colorectal concluye que la profilaxis con DBHNF es más económica (131,136). En países donde la HBPM es menos costosa se informa que este fármaco presenta un costo-beneficio equiparable a la DBHNF (137,138).

COMPRESIÓN NEUMÁTICA INTERMITENTE.

La compresión neumática intermitente (CNI) constituye un atractivo medio de profilaxis debido a que no presenta riesgo de complicaciones hemorrágicas. Sin embargo la CNI no se encuentra tan estudiada como otros métodos en Cirugía General. Pocos estudios han demostrado la efectividad de la CNI para prevenir la TVP en pacientes de Cirugía General y de Cirugía General con cáncer (99,61,72).

En estudios que comparan a la CNI con DBHNF, ambos agentes producen el mismo beneficio en la reducción del riesgo de TVP (138,139,140). Una situación que llama la atención es el estudio en el cual se aprecia la estimulación en la actividad fibrinolítica que origina la CNI (141), y aunque no se ha estudiado este efecto en pacientes de Cirugía General, debe tenerse en mente en pacientes con riesgo de sangrado.

MEDIAS DE COMPRESIÓN GRADUADA

Las medias de compresión graduada (MCG) reducen la incidencia de TVP y potencian la protección de la DBHNF (142). Sin embargo, existen pocos estudios en relación a su efecto protector en la TVP proximal y TEP. Es bajo el número de pacientes de Cirugía General con alto riesgo, cáncer o algún otro factor de riesgo que han sido evaluados para poder concluir el efecto de las MCG en estas condiciones clínicas. En algunos estudios los pacientes con alto riesgo fueron excluidos de manera deliberada (51,52), por lo cual se requiere de nuevos ensayos clínicos controlados para valorar las MCG en estos pacientes.

La combinación de MCG con DBHNF confieren una mayor protección que al utilizarse cualquiera de los dos medios de manera aislada (143,144). Las MCG previenen la estasis venosa y favorecen el retorno venoso durante el neumoperitoneo de procedimientos laparoscópicos (145,146)

Un reciente estudio demostró un riesgo de 2% de TVP en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica o con minilaparotomía, determinado por doppler duplex cuando se combinaban CNI y MCG (147 Tabla 4).

Tabla 4. Prevención de TVP en Cirugía General

Tratamiento (referencia)	No. de pacientes	No. de pacientes con TVP	Incidencia %	IC 95%	Reducción del riesgo De TVP%	Reducción del riesgo de TEP	Reducción del riesgo de TEP Fatal
Sin tratamiento (22 - 75)	4,310	1,084	25	24 - 27	-	-	-
Aspirina (42, 54,55,56)	372	76	20	16 - 25	20	No medido	No medido
MCG (52, 70,73)	196	28	14	10 - 20	44	No medido	No medido
DBHNF (22-24,26,27,30-34 36-45,45,46,48,49,118-143)	10,339	784	8	7 - 8	68	50	89
HBPM (118-131,132,133,135)	9,364	595	6	6 - 7	76	No medido	No medido
CNI (61,72)	132	4	3	1 - 8	88	No medido	No medido

El balance final de los datos anteriores nos llevan como punto final a puntualizar las medidas específicas para cada uno de los niveles de riesgo del paciente de Cirugía General (tabla 4) , es así que de acuerdo a la estadificación de la escala de Salzman y Hirsh, previamente enunciada, se concluye que en los pacientes de riesgo bajo sometidos a a cirugía menor o a procedimientos mayores relativamente cortas, quienes son menores de 40 años y no presentan factores de riesgo adicional, no se requiere de medidas especiales, salvo la deambulación temprana. Existen dos publicaciones con series de gran tamaño en la literatura en las que se concluye que el riesgo de desarrollo de ETV en procedimientos de cirugía menor en pacientes de riesgo bajo es casi nulo (148,149).

En pacientes de riesgo moderado, mayores de 40 años sin factores de riesgo adicional sometidos a cirugía mayor, deberá usarse DBHNF cada 12hrs, HBPM cada 24hrs (<3, 400 U anti-Xa). En pacientes mayores de 40 años con factores adicionales que serán sometidos a cirugía mayor utilizar DBHNF cada 8- 12hrs o HBPM. El empleo de CNI debe considerarse como un recurso importante en el caso de los pacientes con alto riesgo de sangrado transoperatorio, y recordar que las MCG reducen aún más el riesgo de ETV cuando se les combina con los métodos farmacológicos (150).

Tabla 4 Recomendaciones para la profilaxis de ETV en Cirugía General (Cirugía Basada en Evidencias).

1. Recomendaciones generales.

No se recomienda el uso de aspirina para profilaxis. (Grado IA).
En los pacientes sometidos a anestesia o analgesia regional con catéter epidural usar la terapia o profilaxis antitrombótica con precaución. (Grado 1C+)

2. Riesgo bajo.

Deambulación temprana. (Grado 1C)

3. Riesgo moderado.

Dosis bajas de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, medias de compresión graduada o compresión neumática intermitente
(Todas grado IA en comparación a la ausencia de profilaxis)

4. Riesgo alto.

Dosis bajas de heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o compresión neumática intermitente. (Todas IA en comparación a la ausencia de profilaxis).

5. Riesgo alto con factores para sangrado.

Profilaxis mecánica; medias de compresión graduada o compresión neumática intermitente. (Grado 1C)

6. Riesgo muy alto.

Dosis bajas de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular combinada con medias de compresión graduada o compresión neumática intermitente. (Grado 1C)

Las dosis de los fármacos a emplear en el manejo profiláctico de la enfermedad tromboembólica, así como la correcta aplicación de las medidas no farmacológicas en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa son las siguientes (150):

HEPARINA NO FRACCIONADA.

5,000 UI SC cada 8 – 12hrs, iniciar 1-2hrs antes del procedimiento. (1A)

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR.

Riesgo moderado.

Dalteparina: 2,500 U.I. SC 1-2hrs antes de la cirugía y continuar cada 24hrs hasta la deambulación constante. (1A)

Enoxaparina: 20mg SC. (1A) 1-2hrs antes de la cirugía y continuar cada 24horas hasta la deambulación constante

Nadroparina: 2,850 U.I. SC. 2-4hrs antes de la cirugía y continuar cada hasta la deambulación constante. (1A)

Riesgo alto.

Dalteparina: 5,000 UI 8-12hrs antes de la cirugía y diariamente en el postoperatorio. (1A)

Enoxaparina: 40mg SC 1-2hrs antes de la cirugía, continuar 30mg cada 12 hrs, iniciando 8-12hrs después del procedimiento. (1A)

COMPRESION NEUMATICA INTERMITENTE / MEDIAS DE COMPRESION GRADUADA.

Iniciar inmediatamente antes del procedimiento y continuar hasta la deambulación constante. Usar la presión de 8 a 15mmHg (1A).

CONSIDERACIONES ESPECIALES.

PROFILAXIS ANTITROMBOTICA Y ANESTESIA REGIONAL.

La presentación de hematoma periespinal posterior a bloqueo neuroaxial (anestesia epidural o espinal o analgesia epidural) es una complicación rara de la terapia o profilaxis con anticoagulantes (151,152)

Sin embargo, existen reportes en la literatura que hablan de esta entidad. En 1997 el Departamento de Salud de los Estados Unidos publica un reporte en el que describe 43 pacientes que presentaron hematoma periespinal posterior a la aplicación de HBPM (enoxaparina) (153,154). Algunos de esos pacientes presentaron complicaciones neurológicas, incluyendo parálisis permanente, así como el requerir laminectomía descompresiva en 65% de los casos. El promedio de edad fue de 78 años (rango 28 a 90) y 78% de los pacientes eran mujeres. Algunos pacientes tenían anomalías espinales preexistentes y otros habían recibido tratamientos inhibidores de la hemostasia adicionales. La mayoría de esas complicaciones ocurrieron en pacientes que recibieron enoxaparina como profilaxis después de cirugía de cadera, rodilla o columna.

Los factores que se mencionan como condicionantes en la aparición de hematoma periespinal son alteraciones de la coagulación, administración concomitante de medicamentos que favorecen el sangrado, inserción traumática del catéter, múltiples punciones, remoción del catéter cuando aún se encuentran niveles altos de

anticoagulante en el paciente, anomalías de la columna vertebral, edad avanzada y sexo femenino (151,152,154).

Desafortunadamente la prevalencia de este problema, el riesgo real de las complicaciones y la conducta seguir son desconocidas, debido a que prácticamente es un campo desierto el estudio de este fenómeno. En base a los pocos resultados publicados de esta interacción se han hecho las siguientes consideraciones en relación al uso de HBPM en pacientes con anestesia / analgesia epidural (152,155,156):

1. El bloqueo neuroaxial debe evitarse en pacientes con alteraciones de la coagulación.
2. En pacientes que reciben fármacos que interfieren en la coagulación (aspirina, inhibidores de la agregación plaquetaria, o anticoagulantes) la inserción del catéter debe retrasarse hasta que el efecto anticoagulante del medicamento es mínima (usualmente al menos 8 a 12hrs después de la aplicación profiláctica de HBPM o heparina convencional)
3. La profilaxis antitrombótica debe ser evitada o postergada cuando en la inserción inicial del catéter se aspira material hemático.
4. Remover el catéter hasta que el efecto anticoagulante es mínimo (usualmente antes de la siguiente dosis subcutánea programada)
5. Administrar la siguiente dosis profiláctica esperando al menos 2 horas posterior al retiro del catéter.

APLICACIÓN DE LAS MEDIDAS A TODOS LOS PACIENTES.

Debido a que la mayoría de los estudios excluyen de manera intencionada a los pacientes con alto riesgo de ETV, los resultados podrían no aplicarse a todos los pacientes, sobre todo a aquellos con alto riesgo de sangrado, es así que la recomendación fundamental es el individualizar el manejo de cada uno de los pacientes en base al conocimiento de la literatura y el análisis clínico para determinar el riesgo-beneficio de la tromboprofilaxis.

LITERATURA NACIONAL

Es bien sabido que las condiciones, pacientes y manejo que existe en los sujetos de estudio en la literatura anglosajona difieren a las observadas en nuestro medio, de ahí la importancia de conocer la casuística de esta entidad en los procedimientos que efectuamos de manera cotidiana, a fin de establecer las medidas pertinentes en su prevención en base al análisis crítico de la literatura mundial.

En nuestro medio existen reportes del Hospital Central Militar en pacientes sometidos a cirugía de cadera y rodilla en el cual de 1550 necropsias hubo 160 casos de tromboembolia pulmonar (157). En una revisión de 1685 necropsias un periodo de 10 años en el IMSS se encontró embolia pulmonar en 15% (252 pacientes), de los cuales sólo 52% se hizo el diagnóstico antes del fallecimiento del paciente. (158) En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se reportan 231 casos de tromboembolia pulmonar de un total de 1032 necropsias revisadas en un periodo de 10 años (159).

JUSTIFICACIÓN.

Debido a que la enfermedad tromboembólica constituye una patología con alta prevalencia es indispensable establecer un manejo adecuado de la misma, lo cual implica la instauración de profilaxis oportuna en base a la escala de riesgo de esta entidad, de tal modo que es menester determinar el efecto que establece la intervención de urgencia en su presentación.

HIPÓTESIS.

La intervención quirúrgica de urgencia incrementa el riesgo de presentación de enfermedad tromboembólica venosa.

OBJETIVOS.

PRIMARIOS.

Determinar el impacto de la intervención quirúrgica de urgencia en el riesgo de presentación de enfermedad tromboembólica venosa.

SECUNDARIOS.

Establecer la frecuencia de enfermedad tromboembólica venosa como principal causa de muerte en los servicios de Cirugía General.

Establecer el porcentaje de sospecha de enfermedad tromboembólica venosa como diagnóstico clínico final causante de muerte en el paciente a cargo de Cirugía General

Determinar la mortalidad asociada a tromboembolia pulmonar fatal en pacientes de cirugía programada, cirugía de urgencia y en pacientes sin antecedente de procedimiento quirúrgico manejados por el Servicio de Cirugía General.

Determinar la mortalidad general del Servicio de Cirugía General del periodo de 1988 al 2002.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

Proyecto de investigación clínico, retrospectivo, longitudinal, observacional..

MATERIAL Y METODOS.

Se efectuó la revisión de cada una de las necropsias llevadas a cabo en el Hospital General de México en el periodo de Enero 1988 a Diciembre del 2002. (15 años).

Criterios de inclusión: Pacientes manejados por el Servicio de Cirugía General con antecedente de internamiento en alguno de los 7 pabellones de Cirugía General, Urgencias a cargo de Cirugía General o bien todo aquel paciente internado en algún servicio del Hospital con antecedente de intervención quirúrgica por parte de Cirugía General; que haya fallecido en el periodo de estudio.

Criterios de exclusión: Pacientes con internamiento fuera del Servicio de Cirugía General o sin antecedente de intervención quirúrgica por parte de este Servicio.

Criterios de eliminación: Necropsias incompletas, sin descripción macroscópica o microscópica confirmatoria de enfermedad tromboembólica.

Variables a estudiar:

1. Enfermedad tromboembólica venosa como causa de muerte.
2. Procedimiento quirúrgico urgente.
3. Procedimiento quirúrgico programado.
4. Edad.
5. Sexo
6. Factores de riesgo adicional de enfermedad tromboembólica venosa.

Procedimiento: revisión de las necropsias, considerando antecedentes, tipo de manejo quirúrgico, diagnósticos clínicos finales, diagnósticos anatomopatológicos, descripción macroscópica y microscópica de la necropsia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se establecerá la fuerza de asociación causal entre la cirugía de urgencia y la aparición de tromboembolia pulmonar (fatal) calculando en primera instancia la proporción de riesgo, diferencia de riesgos así como el porcentaje de riesgo atribuible (160)

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de protocolos de necropsia, no se involucra a pacientes vivos ni se violan las normas generales para la realización de investigaciones biomédicas enmarcadas en la Declaración de Helsinki (161) y en Ethics and Epidemiology: International Guidelines, Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas. (162)

RESULTADOS.

Se efectuó la revisión detallada de las necropsias llevadas a cabo en el Hospital General de México de Enero del 1988 a diciembre 2002, se obtuvieron un total de 11, 269 estudios anatomopatológicos, representados en la siguiente tabla:

Año	No. de procedimientos	Año	No. de procedimientos	Año.	No. de procedimientos
1988:	950 necropsias.	1993:	652	1998:	811
1989:	1067	1994:	700	1999:	662
1990:	781	1995:	622	2000:	689
1991:	673	1996:	700	2001:	740
1992:	653	1997:	764	2002:	755

Del total de necropsias que suman 11, 269 procedimientos, se encontró que 803 correspondieron a pacientes tratados por el Servicio de Cirugía General; en 292 casos el

paciente había muerto teniendo el antecedente de una intervención de urgencia, pero el deceso de debió a una causa diferente a la tromboembolia pulmonar, en 121 pacientes intervenidos de manera programada, fallecieron por causas no relacionadas con tromboembolia pulmonar.

En 335 casos no intervenidos quirúrgicamente, fallecieron con un diagnóstico primario no diagnóstico como TEP, mientras cursaron su estancia intrahospitalaria en el servicio de Cirugía General.

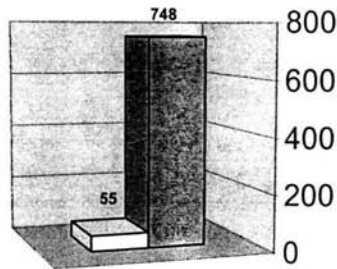
En relación a la enfermedad tromboembólica venosa, y concretamente a la tromboembolia pulmonar fatal, se encontró que esta entidad se presentó en 24 casos de pacientes sometidos a procedimiento quirúrgico de urgencia, en 13 de cirugía programada y en 18 casos, fallecieron por tromboembolia pulmonar fatal sin que fueran intervenidos en el servicio de cirugía general.

Mortalidad en Cirugía General

Año	Total de muertes en Cirugía General	Muertes ajenas a TEP con antecedente de cirugía urgente	Muertes ajenas a TEP con antecedente de cirugía programada	Muertes ajenas a TEP sin antecedente de cirugía	Muertes por TEP con antecedente de cirugía urgente	Muertes por TEP con antecedente de cirugía programada	Muertes por TEP sin antecedente de cirugía
1988	69	32	12	24	0	0	1
1989	99	38	10	48	1	0	2
1990	53	24	6	20	1	0	2
1991	41	12	6	16	3	0	4
1992	54	27	8	14	3	0	2
1993	43	16	12	13	1	1	0
1994	38	12	10	14	1	1	0
1995	44	15	8	16	2	2	1
1996	43	20	8	14	0	1	0
1997	40	17	8	12	2	1	0
1998	81	31	14	30	2	1	3
1999	36	7	5	20	3	0	1
2000	37	9	5	21	0	1	1
2001	49	12	3	31	2	1	0
2002	76	20	6	42	3	4	1
TOTAL	803	292	121	335	24	13	18

En base a lo anterior, se aprecia que se presentaron 55 casos de muertes debidas a tromboembolia pulmonar fatal, lo que corresponde al 6.84% del total de muertes registradas en los 15 años en cuestión. Gráfica 1.

MORTALIDAD EN CIRUGIA GENERAL



□ Muertes por TEP ■ Muertes ajenas a TEP

Gráfica 1. Mortalidad en Cirugía General de 1988 al 2002, 748 muertes ajenas a TEP y 55 debidas a esta entidad

Cuando se analizan las muertes por tromboembolia pulmonar fatal posterior a algún procedimiento quirúrgico observamos que equivalen al 4.60%; lo que corresponde al 2.99% en el caso de cirugía de urgencia y 1.61% de cirugía programada.

En relación a la edad observada en todos los casos de TEP, se encontraron en rango de los 30 a los 94 años, con promedio de edad en 63.5 años.

En los datos registrados de TEP con cirugía de urgencia se identificaron 12 casos de sexo femenino y 12 de masculino con promedios de edad en 66.7 y 60.5 años respectivamente; mientras que los casos de TEP con cirugía programada correspondieron a 9 mujeres y 4 hombres con promedio de edad en 56.7 y 51.5 años respectivamente. En cuanto a las muertes por TEP sin antecedente quirúrgico se aprecian 13 del sexo femenino y 5 masculino.

En los pacientes intervenidos quirúrgicamente se encontraron a su vez factores de riesgo adicional de ETV, que en el grupo de cirugía urgente fueron: cáncer (un caso), fibrilación auricular (2 casos), antecedente de TVP (3 casos) insuficiencia venosa (2 casos), y poliglobulia (un caso), todos ellos documentados antes del procedimiento. Mientras que en cirugía programada se observó asociación con cáncer en 7 casos y fibrilación ventricular en un caso. Cabe mencionar que todos los procedimientos fueron de cirugía mayor.

En cuanto a los factores de riesgo tromboembólico observados en los pacientes no operados se asoció con cáncer en 9 casos, con fibrilación ventricular en un caso e insuficiencia venosa un caso.

Los datos anteriores sirven de marco para estadificar a cada uno de los pacientes de acuerdo a la escala de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa de Salzman y Hirsh:

RIESGO DE ETV	TEP Y CIRUGÍA URGENTE	TEP Y CIRUGÍA PROGRAMADA
Bajo	0	0
Moderado	1	0
Alto	12	4
Muy alto	11	9
Total	24	13

Es de llamar la atención que en ninguno de los registros de necropsia se apreció estadificación de riesgo tromboembólico antes del procedimiento quirúrgico.

En ningún paciente se administró profilaxis para enfermedad tromboembólica venosa, y sólo en 4 de los 55 casos registrados se manejó en diagnóstico final de probable tromboembolia pulmonar (1 de riesgo alto, 1 de muy alto en cirugía urgente; 1 de riesgo alto y 1 de muy alto en cirugía programada), lo que equivale al 7.2%.

La sospecha clínica antes de la muerte de tromboembolia pulmonar sólo se hizo en 1 paciente de TEP sin antecedente de cirugía, al encontrar datos electrocardiográficos sugerentes de TEP, sin embargo; no se administró ningún manejo al enfermo.

Para fines del análisis estadístico se investigó el número total de procedimientos quirúrgicos de urgencia y cirugía programada del periodo de 15 años estudiados, a fin de establecer el riesgo relativo y porcentaje de riesgo atribuible, de modo que el total de cirugías programadas fue de 54, 874; mientras que la de carácter urgente fue de 9,846 (Fuente: Dirección General de Planeación y Sistemas, Departamento de Estadística, Hospital General de México).

De este modo se tiene al total de población expuesta (cirugía de urgencia) para determinar el riesgo de tromboembolia pulmonar fatal el cual resultó en 0.0024 (0.24%). Esto es, 2 de cada 1000 pacientes intervenidos de urgencia desarrollaran TEP fatal.

Mientras que para el grupo no expuesto (para fines metodológicos, cirugía programada) fue de 0.00023 (0.023%). Es decir, 2 de cada 10,000 pacientes intervenidos de cirugía electiva desarrollaran TEP fatal.

Al determinar la diferencia de riesgos se obtiene un valor de 0.00217. Esto es, el riesgo de desarrollar TEP fatal en el paciente intervenido de urgencia aumenta por 0.00217 si se compara con la cirugía electiva en ese mismo momento.

Sin cálculos adicionales deberá ser obvio que los pacientes intervenidos de urgencia tienen más riesgo de sufrir TEP fatal que los electivos en ese momento. La cuantificación de la magnitud de este efecto se logra mediante el cálculo de la proporción de riesgo (o riesgo relativo), el cual resultó en 10.43.

Una proporción de riesgo de 10.43 significa que los pacientes intervenidos de urgencia tienen una probabilidad 10 veces mayor de desarrollar TEP fatal que los operados de manera electiva. La proporción de riesgo es una medida de la potencia de la relación entre exposición y resultado. Tanto más se aleja la proporción de riesgo del valor nulo 1 (que correspondería a la hipótesis nula, en donde el riesgo de los expuestos y no expuestos es el mismo), más fuerte es la relación. La potencia de la relación es un criterio importante en la valoración de si es probable que el nexa observado represente una asociación de causa y efecto. Una proporción de riesgo de 10 concuerda con una relación fuerte entre exposición (cirugía de urgencia) y efecto (TEP fatal) (110).

Finalmente, al obtener el porcentaje de riesgo atribuible se obtiene un valor de 90.4%. Es decir, el 90% del riesgo total de TEP fatal para pacientes intervenidos de urgencia se relaciona con el no haber sido operados de manera electiva. En otras palabras, estos datos sugieren que la intervención de urgencia es un factor preponderante, pero no el único para la aparición de TEP fatal. (110)

DISCUSIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa constituye un serio problema de salud debido a la notable morbimortalidad. No hay duda de que en la realidad diaria de nuestros pacientes, todo esto puede ocurrir con mayor frecuencia de lo que pensamos y que se trata de un incidente potencialmente mortal que puede ser prevenido

Sabemos que en la población en general de un centro hospitalario la tromboembolia pulmonar es responsable de aproximadamente el 3% del total de decesos y contribuye en otro 10% como causa coadyuvante.(163).

Considerando los hallazgos de la revisión antes descritos, observamos que la mortalidad debida a tromboembolia pulmonar en nuestro servicio es del 7%, lo que representa más del doble de lo reportado en la literatura mundial (163); sin olvidar que el 3% reportado en la literatura representa el total de muertes de todos los servicios de los centros hospitalarios, mientras que los registros equivalentes al 7% de nuestro medio corresponde únicamente a las muertes en el servicio de Cirugía General.

Esto nos obliga a pensar en la poca importancia que le concedemos a este fenómeno en nuestro quehacer diario, situación que se confirma al corroborar que en ninguna de las 55 muertes registradas se estadificó el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa; hecho que no deja de preocupar si observamos que la gran mayoría de los pacientes que manejamos de manera cotidiana corresponden al menos al riesgo moderado, esto debido en parte al tipo de cirugía y edad promedio observada.

Si consideramos que el paciente parte de una estadificación que lo coloca en el riesgo moderado para desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa, los factores de riesgo adicionales revisten mayor importancia en la probabilidad de presentación de esta entidad.

Aunque el término "Cirugía mayor" es impreciso, es un punto clave en la estadificación del riesgo tromboembólico, de manera que gran número de investigadores aplican este término

a pacientes sometidos a cirugía abdominal o torácica que requieren anestesia general durante al menos 30 minutos (164,165).

Sabemos que no todos los pacientes intervenidos en nuestro servicio ameritan anestesia general, sin embargo; la gran mayoría de ellos permanece en reposo en el postoperatorio inmediato, lo cual adquiere importancia si recordamos que el reposo en cama mayor de 8 horas reduce el 50% del retorno venoso, situación que de prolongarse durante 1 semana incrementa hasta 6 veces el riesgo de trombosis venosa profunda (166), lo que equivaldría a que el riesgo tromboembólico de este paciente se elevara al estadio de riesgo muy alto, es decir, el que presentan los pacientes con lesión medular, accidente vascular cerebral, fractura de cadera o tromboembolia pulmonar previa.

Nuestro hospital nos ofrece la posibilidad única de realizar procedimientos que en la formación del Cirujano no son factibles en otros centros hospitalarios, como son los ginecológicos y urológicos, en los cuales la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa es ligeramente menor a la de Cirugía General (4-38% para trombosis venosa profunda y 0.4% para tromboembolia pulmonar fatal) (25,28,39,47,51,59,66,167-171), y aún cuando actualmente la estadificación del riesgo se realiza con la escala de Salzman y Hirsh (172), no existen estudios sobre el efecto que causa la posición ginecológica en el riesgo tromboembólico, por lo cual estos pacientes se deben manejar de la misma manera, teniendo en mente el riesgo adicional que el tipo de procedimiento implica.

Mención especial merecen los pacientes con cáncer y su relación con la enfermedad tromboembólica venosa, situación descrita desde 1865 por Armand Trousseau; de la cual se pensaba anteriormente que sólo incrementaba el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa al disminuir el retorno venoso por compresión vascular extrínseca. Actualmente se sabe que existe un estado de hipercoagulabilidad, principalmente en los adenocarcinomas que secretan mucina y a menudo se relacionan con trombosis; el ácido siálico expresado por las células tumorales puede causar una activación no enzimática del factor X hacia su forma activa. Por consiguientes, los tumores de ovario, páncreas, pulmón y sistema gastrointestinal suelen relacionarse con trombosis.

Las células tumorales pueden activar el sistema de coagulación de manera ya sea directa, a través de la generación de trombina o indirecta, por estimulación de células mononucleares que producen una expresión procoagulante. El aumento de la coagulación en enfermos de cáncer está confirmado por la demostración de un incremento del nivel de marcadores de hipercoagulabilidad, como fibrinopéptido A, fragmento F de la protombina y complejos trombina-antitrombina.

Se han identificado varios procoagulantes en células neoplásicas. Las mejor caracterizadas son factores tisulares, glucoproteínas que integran la membrana (las cuales pueden activar la cascada de coagulación interactuando con el factor VII) y factor X. Los factores tisulares procoagulantes han sido identificados en algunas leucemias y tumores sólidos, como ovario, estómago y riñón (173,174).

Este factor de riesgo amerita especial atención si observamos que 17 de los 54 pacientes que murieron por TEP presentaban el antecedente de algún padecimiento maligno, lo que representa un significativo 30%.

Si bien es cierto que existe un gran número de publicaciones que identifican a factores de riesgo de ETV, existen algunos que no están completamente estudiados o no han sido descritos en pacientes quirúrgicos, tal es el caso de la diabetes mellitus y la hiperlipidemia, de los cuales se ha observado que favorecen la agregación plaquetaria y activan la cascada de coagulación por mecanismos no bien aclarados (175).

Lo anterior contrasta con el hecho que a ninguno de los pacientes se estadificó el riesgo tromboembólico ni se administraron medidas profilácticas, lo cual resulta preocupante si consideramos que en el manejo cotidiano únicamente empleamos la deambulación y las medias elásticas como profilaxis. Estas últimas tan difundidas y aceptadas en la actualidad, así como las vendas elásticas, han sido objeto de varios estudios en los cuales se demuestra su baja utilidad como medidas antitrombóticas, debido a que ejercen la misma presión en la totalidad de la extremidad, ocasionando lo que se ha denominado como “efecto torniquete” al comprimir el sistema venoso superficial en la zona proximal de la extremidad. Es así que en los metanálisis sobre el efecto protector de las medias de compresión graduada, las vendas y medias elásticas han sido excluidas haciendo alusión a este efecto, el más sobresaliente sin duda alguna es la Cochrane Review. Elastic compression stocking for prevention of deep vein thrombosis. Evidence Based Surgery, en el que se describe este fenómeno y se confirma el efecto protector de las medias de compresión graduada (176).

Tal vez el hecho de que la única medida profiláctica que estemos empleando haya sido descartada en la literatura explique la mortalidad tan alta de esta entidad, aunado a la nula estadificación de riesgo tromboembólico, así como la baja sospecha diagnóstica de esta patología (sólo se consideró el diagnóstico de TEP en el 7% de los casos como causa de muerte, cuando la literatura mundial habla del 40%) (177).

Esto pudiera resultar inadmisibles dado el soporte científico sobre la profilaxis de esta patología y sobre todo el que se trata de una situación potencialmente prevenible. En una época en la que el manejo de los pacientes comienza a regirse por la Medicina Basada en Evidencias, y más recientemente en la Cirugía Basada en Evidencias, no podemos ignorar las cifras que se han descrito previamente y considerar que las recomendaciones de profilaxis provienen de ensayos clínicos controlados, lo cual habla del soporte científico y peso metodológico de las mismas; lo que se corrobora en la escala de Salzman y Hirsh, originalmente descrita en 1986 en el First American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (ACCP); en el cual Sackett y Guyatt, pioneros de la Medicina Basada en Evidencias, establecieron por vez primera la clasificación que rige hasta la actualidad el análisis de la literatura científica para establecer niveles de evidencia y grados de recomendación (178).

¿Cuál es la importancia de la intervención de urgencia en el riesgo de aparición de TEP fatal?

De acuerdo a los resultados de la presente investigación puede mencionarse que la cirugía urgente incrementa 10 veces más la probabilidad de presentación de esta entidad cuando se le compara a la cirugía de manera electiva, es así que este elemento pudiera convertirse en un factor preponderante en el momento de establecer las medidas profilácticas de enfermedad tromboembólica venosa.

Es cierto que en la mente del cirujano siempre permanecerá latente la inquietud del sangrado ante la aplicación de un fármaco anticoagulante, sin embargo; la evidencia confirma que cuando se emplea de manera adecuada no incrementa el riesgo de esta complicación (99-104), por lo cual es menester llevar a cabo el diagnóstico y tratamiento temprano y adecuado de estos pacientes a fin de prevenir esta complicación, así como efectuar la identificación de los factores de riesgo, estadificar a todos los pacientes e instaurar las medidas profilácticas de manera oportuna.

CONCLUSIONES.

1. No se están identificando los factores de riesgo tromboembólico en los pacientes de Cirugía General, por lo que se debe enfatizar en las patologías que coexisten en los pacientes quirúrgicos.
2. La mortalidad observada por tromboembolia pulmonar en Cirugía General se encuentra por arriba del doble del reportado en la literatura mundial.
3. No se realiza la sospecha diagnóstica de tromboembolia pulmonar como causa de muerte en el 93% de los casos, cuando las estadísticas hablan de sólo el 40%, por lo cual:
4. Es necesario estadificar el riesgo tromboembólico en cada uno de los pacientes de Cirugía General en base a la escala de Salzman y Hirsh.
5. Instaurar las medidas profilácticas de enfermedad tromboembólica venosa de manera individualizada y oportuna, no sólo en el paciente que será intervenido quirúrgicamente, sino también en todo aquel que se encuentre en manejo médico y presente factores de riesgo para esta patología. .
6. Eliminar la tendencia del uso de medias compresivas y vendas elásticas por la aplicación de medidas profilácticas científicamente comprobadas.
7. Insistir en el uso de profilaxis en los pacientes que son intervenidos de urgencia, ya que esta incrementa considerablemente el riesgo de presentación de enfermedad tromboembólica venosa (10 veces más probabilidad).
8. Es necesario abrir nuevas líneas de investigación a fin de determinar con precisión los factores que determinan que la cirugía de urgencia incremente el riesgo tromboembólico (como pudiera ser el desequilibrio hidroelectrolítico, el mayor tiempo en reposo en cama, etc.) y buscar la manera de incidir en ellos.

REFERENCIAS

1. Rutherford RB. Vascular Surgery. W.B. Saunders Company, 2000, p.p. 1907-20.
2. Schaub RG, Lynch RP, Stewart GJ. The response of canine veins to three types of abdominal surgery : a scanning and transmission electron microscopic study. *Surgery* 1978; 83:411-24.
3. Comerota AJ, Stewart GJ, Alberinger PD. Operative venodilatation, a previously unsuspected factor in the cause of postoperative DVT. *Surgery* 1989; 106:301-8.
4. Aronson DL, Thomas DP. Experimental studies on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1985;54: 1660-9.
5. Moore KL. Anatomía con orientación clínica. Editorial Médica Panamericana. 3ª edición. p.p. 393 – 516.
6. Rutherford RB. Vascular Surgery. W.B. Saunders Company, 2000, p.p. 39-48
7. Geneser F. Histología. Editorial Médica Panamericana, 2ª Edición, pp 305-330.
8. Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. Editorial Interamericana. 9ª edición. Pp 192-196.
9. Moore WS. Vascular Surgery. WB Saunders. 6ª edit, p.p. 35 – 45.
10. Veith. Current Diagnosis and Treatment in Vascular Surgery, WB Saunders, 4a Edit pp. 76-94.
11. Cotran RS, Patología estructural y funcional. Editorial Interamericana. 5ª edición. Pp 519-73
12. Rutherford RB. Vascular Surgery. W.B. Saunders Company, 2000, p.p. 98-119.
13. Palevsky HI, Kelley MA, Fishman AP. Pulmonary thromboembolic disease. Pulmonary disease an disorders. McGraw-Hill, 1998, 3a edi, 1297-1329.
14. Arroliga AC. Pulmonary vascular disease. Fundamentals of respiratory care. Mosby , 7ª ed, 1999,491-505.
15. Dismuke SE, Wagner SH. Pulmonary embolism as a cause of death: the changing mortality in hospitalized patients. *JAMA* 1986; 255:2039-2042.
16. Lilienfeld DE, Chan E, Ehlan J. Mortality from pulmonary embolism in the United States: 1962 to 1984. *Chest* 1990;98:1067-72.
17. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN,. Postoperative fatal pulmonary embolism in general surgical department. *Am J Surg* 1995;169:214-16.
18. Stratton MA, Anderson FA. Prevention of thromboembolism venous:adherence to the American College of Chest Physicians Consensus for Guidelines for Surgical patients. *Arch Intern Med* 2000;160:334-40.
19. Bergquist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1,274 surgical patients. *Br J Surg* 1985;72:105-08.
20. Lindblad B, Eriksson A. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991;78:849-52.
21. Silverstein MD, Haeit JD, Trends in the incidence of deep vein trombosis and pulmonary embolism: a 25-year population based study. *Arch Intern Med* 1998;158: 585-93.
22. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: an international multicentre trial. *Lancet* 1975;2: 45-51.
23. Gruber UF, Duckert F, Fridich R. Prevention of postoperative thromboembolism by dextran 40, low doses of heparin, or xantinol nicotinate. *Lancet* 1977;1:1207-210.
24. Abernethy EA, Harstsuck JM. Postoperative pulmonary embolism: a prospective sudy

- utilizing low-dose heparin. *Am J Surg* 1974;128:739-42.
25. Ballard RM, Bradley-Watson PJ. Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol* 1973;80:469-72.
 26. Belch JF, Lowe GD, Pollock JG, et al. Low doses heparin in the prevention of deep vein thrombosis after aortic bifurcation graft surgery. *Thromb Haemost* 1979;42:1429-1433.
 27. Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS. VTE prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low dose heparin *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:606-613.
 28. Bergqvist D, Hallbook T. Prophylaxis of postoperative venous thrombosis in a controlled trial comparing dextran 70 and low dose heparin *World J Surg* 1980;4:239-43.
 29. Coe NP, Collins RE, Klein LA. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978;83:230-34.
 30. Covey TH, Sherman L, Baue AE. Low-dose heparin in postoperative patients: a prospective, coded study. *Arch Surg* 1975; 110: 1021-26.
 31. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Eng J Med* 1973; 288:545-51.
 32. Gallus AS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis with small, subcutaneous doses of heparin. *JAMA* 1976;235:1980-82.
 33. Gordon-Smith IC, Grundy DJ. Controlled trial of two regimens of subcutaneous heparin in prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1972;1:1133-35.
 34. Groote Schuur Hospital Thromboembolus Study Group. Failure of low dose heparin to prevent significant thromboembolic complications in high-risk surgical patients: interim report of prospective trial. *BMJ* 1979;1:1447-1450.
 35. Hedlund PO, Blomback M. The effects of low-dose heparin treatment of patients undergoing transvesical prostatectomy. *Urol Res* 1981;9:147-52.
 36. Joffe S. Drug prevention of postoperative deep vein thrombosis: a comparative study of calcium heparinate and sodium pentosan polysulfate. *Arch Surg* 1976;111:37-40.
 37. Kakkar VV, Corrigan T, Spindler J. Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery: a double-blind, randomized trial: *Lancet* 1972;2:101-106.
 38. Lahnborg G, Bergtrom FL. Effect of low-dose heparin on incidence of postoperative pulmonary embolism detected by photoscanning. *Lancet* 1974;1:329-331.
 39. MacIntyre IM, Vasilesen C, Jones DR. Heparin versus dextran in the prevention of deep venous thrombosis: a multi-unit controlled trial. *Lancet* 1974;2:118-20.
 40. The Multicenter Trial Committee. Dihydroergotamme-heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis: a multicenter trial. *JAMA* 1984;251:2960-66.
 41. Nicolaides AN, Dupont PA, Desai S. Small doses of subcutaneous sodium heparin in prevent deep venous thrombosis after major surgery. *Lancet* 1972;2:890-93.
 42. Plante J, Boneu B, Vaysse C. Dipyridamole-aspirin versus low doses of heparin in the prophylaxis of deep venous thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Res* 1979;14:399-403.
 43. Rosemberg IL, Evans M, Pollock AV. Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or preoperative calf muscle stimulation: a controlled

- clinical trial. *BMJ* 1975;1:64951.
44. Sebeseri , Kummer H, Zinng E. Controlled prevention of postoperative thrombosis in urological diseases with depot heparin. *Eur Urol* 1975; 1:229-30.
 45. Spebar MJ, Collins GJ, Rich NM. Perioperative heparin prophylaxis of deep venous thrombosis in patients with peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1981;142:640-50.
 46. Strand L, Bank OK, Lindewald H. Small heparin doses a s prophylaxis against deep-vein thrombosis in major surgery. *Act Chir Scand* 1975:141:624-27.
 47. Taberner DA, Poller L, Burslem RW et al. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in phrophylaxis of deep Vein thrombosis. *BMJ* 1978;1:272-74.
 48. Tomngren S, Forsberg K. Concentrated or diluted heparin prophylaxis of postoperative deep venous thrombosis. *Act Chir Scand* 1978:144:283-88.
 49. Wu TK, Tsapogas MJ, Jordan FR. Prophylaxis of deep venous trombosis by hydroxychloroquine sulfate and heparin. *Surg Gynecol Obstet.* 1977;145:714-18.
 50. Vandendris M, Kutnowski M, Futral B. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-dose heparin in open prostactectomy. *Urol Res* 1980;8:219-21.
 51. Turner GM, Cole SE, Brooks JH. The efficacy of graduated compression stocking in the prevention of deep vein thrombosis after major gynaecological surgery *Br J Ostet Gynaecol* 1984;91:588-91.
 52. Allan A, Williams JT, Bolton JP. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983;70:172-74.
 53. Kline A, Hughes LE, Campbell H. Dextran 70 in prophylaxis of thromboembolic disease after surgery: a clinically oriented randomized doble-blind trial. *BMJ* 1975; 2:109-12.
 54. Clagget GP, Schneider P, Rossoff CB. The influence of aspirin on postoperative platelet kinetics and venous thrombosis. *Suegery* 1975;77:61-74.
 55. Butterfield WJ, Hicks BH, Ambler BR. Effetts of aspirin on postoperative venous thrombosis: report of the steering committee of a trial sponsored by the Medical Research Council. *Lancet* 1972;2:441-44.
 56. Renney TJ, O'Sullivan EF, Burke PF. Prevention of postoperative deep vein thrombosis with dipyridamole and aspirin. *BMJ* 1976;1:992-994.
 57. Becker J, Schampi B. the incidence of postoperative venous thrombosis of the legs: a comparative study on the prophylactic effect of dextran 70 and electrical calf-muscle stimulation. *Act Chir Scand* 1973;139:357-67.
 58. Bergman B, Bergqvist D. The incidence of the venous thrombosis in the lower limbs following elective gallbladder surgery: a study with the ¹²⁵I-fibrinogen test. *Ups J Med Sci* 1975;80:41-45
 59. Bonnan J, Walsh J. Prevention of thrombosis after pelvic surgery by British dextran *Lancet* 1972; 1:614-16.
 60. Browse NL, Clemenson G, Bateman NT. Effect of intravenous dextran 70 and pneumatic compression on incidence of postoperative pulmonary embolism. *BMJ* 1976;2:1281-84.
 61. Butson ARC. Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thromboembolism in general abdominal surgery. *Am J Surg* 1981;142:525-27.
 62. Cade JF, Andrews JT, Stubbs AE. Camparision of sodium and calcium heparin in prevention of VTE. *Auzt N Z J Med* 1982;12:501-04.

63. Carter AE, Eban R. The prevention of postoperative deep venous thromboembolism with dextran 70. *Br J Surg* 1973;60:681-83.
64. Carter AE, Eban R. Prevention of postoperative deep venous thromboembolism in legs by orally administered hydroxychloroquine sulphate. *BMJ* 1974;3:94-95.
65. Clarke-Pearson DL, Creasman WT, Colkeman RE. Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: report of a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 1984;8:226-32.
66. Clarke-Pearson DL, Synan IS. Prevention of postoperative VTE by external pneumatic compression in patients gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol* 1984;63:92-98.
67. Flac C, Kakkar VV, Clarke MB. Postoperative deep venous thrombosis effect of intensive prophylaxis. *Lancet* 1969;1:477-78.
68. Lindstrom B, Holmdahl C, Jonsson O. Prediction and prophylaxis of postoperative thromboembolism a comparison between preoperative calf muscle stimulation with groups of impulses and dextran 40. *Br J Surg* 1982;69:633-37.
69. Stephenson CBS, Wallace JC. Dextran 70 in the prevention of postoperative deep venous thrombosis with observations on pulmonary embolism: report a pilot study *NZ Med J* 1973;77:302-05.
70. Tsapogas MJ, Gaossons H, Peabody RA. Postoperative thromboembolism and the effectiveness of prophylactic measures. *Arch Surg* 1971;103:561-67.
71. William HT. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis with perioperative subcutaneous heparin. *Lancet* 1971;2:950-52.
72. Hills NH, Pflug JJ, Jeyasinght K. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. *BMJ* 1972;1:131-35.
73. Holford CP. Graded compression for preventing deep venous thrombosis. *BMJ* 1976 2:969-70.
74. Huttunen H, Mattila MA, Alhava EM. Perioperative infusion of dextran 70 and dextran 40 in the prevention of postoperative deep venous thrombosis confirmed by I-125 labeled fibrinogen uptake method. *Ann Chir Gynecol* 1977;66:79-81.
75. Jackaman FR, Pery BJ, Siddons H. Deep venous thrombosis after thoracotomy. *Thorax* 1978;33:761-63.
76. Kiil J, Axelsen F. Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep vein thrombosis by low-dose heparin. *Lancet* 1978;1:115-16.
77. Sugar S, Massey J, Sanderson JM. Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism. *BMJ* 1975;4:257-59.
78. Coon WW. VTE: prevalence, risk factors, and prevention. *Clin Chest Med* 1984;5:391-401.
79. Carter CJ. The natural and epidemiology of venous thrombosis. *Prog cardiovasc Dis* 1994;36:423-38.
80. Gallus AS, Salzman EW, Hirsh J. Prevention of VTE. In Coldman RW, Hirsh J et al, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinic practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1994:1331-55.
81. Hansson PO, Eriksson H, Weling L. Smoking and abdominal obesity. Risk factors for VTE among middle-aged men: "The study of Men Born in 1913" *Arch Intern Med* 1999 159:1886-90.
82. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82: 610-19.
83. Grady D, Wenger NK, Herrington D. Postmenopausal hormone therapy increases risk

- for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-96.
84. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. Prospective study of the impact of continuing medical education and quality assurance programs on use of prophylaxis of VTE. *Arch Intern Med* 1994;154:669-77.
 85. De Stefano V, Finazzin G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-3544.
 86. Lane DA, Mannucci PM, Baner KA. Inherited thrombophilia: Part I. *Thromb Haemost* 1996;76: 651-62.
 87. Lane DA, Mannucci PM, Baner KA. Inherited thrombophilia: Part II. *Thromb Haemost* 1996;76:824-34.
 88. Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability: congenital and acquired thrombophilias. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 1998;4:25-50.
 89. Salzman EW, Hirsh J. The epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. In Coldman RW, Hirsh J et al, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinic practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1994:1275-96
 90. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US. Risk factor for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. *Eur J Surg* 1996;162:783-89.
 91. Brandjes DP, Buller HR. Pre-surgical identification of the patients at risk for developing VTE post-operatively. *Acta Chir Escand* 1990;556:18-21.
 92. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH. Clinical assessment of thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:304-12.
 93. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk and prophylaxis for VTE in hospital patients. *BMJ* 1992;305:567-74.
 94. Nicolaides AN, Bergqvist D, Hull R. Prevention of TVE: international consensus statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 1997;16:3-38.
 95. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W. Prevention of TVE. *Chest* 1998;114:531S-60S.
 96. Thromboembolic Risk factors (THRIFT II) Consensus Group. Risk and prophylaxis for TVE in hospital patients. *Phlebology* 1998;13:87-97.
 97. Angeno W. Applying risk assessment models in general surgery; overview of our clinical experience. *Blood* 1999;10:S71-S78.
 98. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119: 132S-175S.
 99. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of VTE in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-40.
 100. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trial in general, orthopedic and urologic surgery. *N Eng J Med* 1988;318:1162-73.
 101. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR. Low molecular heparin versus standard heparin in general and orthopedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992;340:152-56.
 102. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of TVE after major abdominal surgery. *Lancet* 1993;341:259-65
 103. Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993;80:689-704.

104. Koch A, Bouges S, Ziegler S. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analysis. *Br J Surg* 1997;84:750-59.
105. Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomized clinical trials. *Lancet* 1986;2:143-46.
106. Muller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease: discovery, development, and directions for the future. *Circulation* 1994;89:432-49.
107. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice 3rd edit.. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1994;837-880.
108. Casu B, Oreste P, Torri G et al. The structure of the heparine oligosaccharide fragments with high anti factor X-a activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. *Biochem J* 1981;97:599-609.
109. Vuilleminot A, Schiele F, Menevean N et al. Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor Xa inhibitor, as an antithrombotic agent: a pilot study in the setting of coronary angioplasty. *Thromb Haemost* 1999;81:214-20.
110. Lane DA, Denton J, Flynn AM et al. Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralization by platelet factor 4. *Biochem J* 1984;218:725-32.
111. Beguin S, Lindhout T, Hemkert HC. The mode of action of heparin in plasma. *Thromb Haemost* 1988;60:457-62.
112. Gori AM, Pepe G, Attanasio M et al. Tissue factor reduction and tissue factor pathway inhibitor release after heparin administration. *Thromb Haemost* 1999;81:589-93.
113. Casu B. Structure of heparins and their fragments. *Hematol* 1984;26:211-9.
114. Farred J, Hoppensteadt DA, Walenga JM. Current perspectives on low-molecular-weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:s1-s11.
115. Linhardt R, Gunay NS. Production and chemical processing of low-molecular-weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:s5-s16.
116. Hoppensteadt DA, Jeske W, Ahsan A. Biochemical and pharmacologic profile of defined molecular weight fractions of heparin. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:s12-19.
117. Farred J, Callas D. Current developments in anticoagulant and antithrombotic agents. Hanley & Belfus. Philadelphia, 1997; pp 95-126.
118. The European Fraxiparin Study (EFS) Group. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988;75:1058-1063.
119. Kakkar VV, Murria WJ. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (CY216) in preventing postoperative thromboembolism: a co-operative study. *Br J Surg* 1985; 72:786-91.
120. Bergqvist D, Matzsch T, Burmark US. Low molecular weight heparin given the evening before surgery compared with conventional low-dose heparin in prevention of thrombosis. *Br J Surg* 1988;75:888-91.
121. Speziale F, Verardi S, Taurino M. Low molecular weight heparin prevention of postoperative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica* 1988;5: 261-68.
122. Liezorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double-blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin *Br J Surg* 1991;78:412-16.

123. Caen JP, A randomized double-blind study between a low molecular weight heparin Kabi 2165 and standard heparin in the prevention of deep venous thrombosis in General surgery: A French multicenter trial. *Thromb Haemost* 1988;59:216-20.
124. Koppenhagen K, Adolf JM, Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost* 1992;67:627-30.
125. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily: a prospective double blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986;73:204-8
126. Gallus A, Cade J. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomized, multicentre comparison. *Thromb Haemost* 1993;70:562-67.
127. Bounameaux H, Huber O, Khabiri E. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low molecular weight heparin. *Arch Surg* 1993;128:326-28.
128. Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Hass S. A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of the postoperative vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 1995;169:567-71.
129. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997;84: 1099-1103.
130. Kakkar VV, Boeckl O. Efficacy and safety of a low molecular weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thrombosis European multicentre trial. *World J Surg* 1997;21:2-9.
131. Etchells E, McLeod RS, Geerts W. Economic analysis of a low-dose heparin vs the low molecular weight heparin enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery. *Arch Intern Med* 1999;159:1221-28.
132. Wiig JN, Solhang JH, Bilberg T. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery. *Eur J Surg* 1995;161:663-68.
133. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA. Low molecular weight heparins started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995;82:496-501.
134. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Eng J Med* 1995;32:1330-35.
135. Bjerkeset O, Larsen S. Evaluation of enoxaparin given before and after operation to prevent VTE during digestive surgery: play-the-winner designed study. *World J Surg* 1997;21:584-89.
136. Mamdani MM, Weingarten CM, Stevenson JG. Thromboembolic prophylaxis in moderated risk patients undergoing elective abdominal surgery: decision and costs effectiveness analyses. *Pharmacotherapy* 1996;16:1111-1127.
137. Bergqvist D, Lindgren B. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg* 1996;83:1548-52.
138. Moser G et al. Mechanical versus pharmacologic prevention of deep venous thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:448-50.

139. Nicolaides AN, Miles C, Hoare M. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism deterrent stocking in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983;94:21-25.
140. Muhe E. Intermittent sequential high pressure compression of the leg: a new method of preventing deep vein thrombosis. *Am J Surg* 1984;147:781-85
141. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997;226:306-13.
142. Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stocking in prevention of postoperative VTE: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;154:67-72.
143. Wille-Jorgensen P, Thorup J. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. *Br J Surg* 1985;72:579-81.
144. Torugren S. Low dose heparin and compression stocking in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1980;67:482-84.
145. Beebe DS, McNevin MP, Grain JM. Evidence of venous stasis after abdominal insufflation for laparoscopic cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:443-47
146. Wilson YG, Allen PE. Influence of compression stocking on lower-limb venous hemodynamics during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994;81:841-44.
147. Lord RV, Ling JJ, Hugh TB. Incidence of deep vein thrombosis after laparoscopic vs minilaparotomy cholecystectomy. *Arch Surg* 1998;133:967-73.
148. Huber O, Bounameaux H, Borst F. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg* 1992;127:310-13.
149. Riber C, Alstrup N, Nymann T. Postoperative thromboembolism after day-case herniorrhaphy. *Br J Surg* 1996;83:420-21.
150. Geerst, WH, Haeit JA, Clagert GP. Prevention of Venous thromboembolism, Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001 :132S-175S
151. Valdermeulen EP, Van Aken H. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.
152. Horlocker TT, Heit Ja. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997;85:874-85.
153. Lumpkin MM, FDA public health advisory. *Anesthesiology* 1998;88:27A-28A.
154. Wysowsky DK, Talarico I, Baesayi J et al. Spinal and epidural hematoma and low molecular weight heparin. *N Eng J Med* 1998;338:1174.
155. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuroaxial block and low molecular weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth* 1998;23:164-77.
156. Consensus Conference of the American Society of Regional Anesthesia. Recommendations for Neuroaxial Anesthesia and Anticoagulation. *American Society or Regional Anesthesia* 1998:1-12
157. Delgado BH, Jiménez CC, García PC: Trombosis venosa profunda consecutiva a cirugía de cadera y rodilla : determinación de su incidencia. *Rev Mex Ortopedia* 1993 7:195-198.
158. Sigler R, Romero T, Meillón LA, Gutiérrez L, Aguirre GJ, Esparza C: Tromboembolia pulmonar en autopsias en un periodo de 10 años. *Rev Med IMSS* 1996;34:7-11.
159. Sandoval ZJ, Martínez GM, Gómez A, Palomar A, Pulido T, Cevallos M, et al:

- Tromboembolia pulmonar aguda: Sociedad Mexicana de Cardiología, México 1998
160. Greenberg RS. *Epideimiología médica*. Editorial Manual Moderno. 3ª edición, pp 123-136.
 161. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, 1990,108;5:626-637.
 162. Bankowsky et al. *Ethics and Epidemiology: International Guidelines*. Consejo de las Organizaciones Internacionales Médicas 1991.
 163. Ryu JH, Olson EJ, Piliikka PA, Clinical recognition of pulmonary embolism: problem of unrecognized and asymptomatic cases. *Mayo Clin Proc* 1998;73: 873-879.
 164. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg*. 1988;208:227-240.
 165. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Eng J Med*. 1988;318:1162-1173.
 166. Consenso Mexicano sobre Enfermedad Tromboembólica Venosa. *Cirugía y Cirujanos*. 2000;68:S1-S29.
 167. Crandon AJ, Peel KB, Anderson JA. Postoperative deep vein thrombosis: identifying high risk patients. *BMJ* 1980;281:343-44.
 168. Rakoczi I, Chamone D, Verstrete M. The relevance of clinical and hemostasis parameters for the prediction of postoperative thrombosis of the deep veins of the lower extremity in gynecologic patients. *Surg Gynecol Obstet* 1980;151:225-31.
 169. Clarke-Pearson DL Synan IS, Coleman RE. The natural history of the postoperative venous thromboemboli in gynecological oncology. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148: 1051-54.
 170. Clarke-Pearson DL, De Long E. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 1990;75: 684-89.
 171. Mac Callum PK, Thompson JM. Effects of fixed minidose warfarin on coagulation and fibrinolysis following major gynaecological surgery. *Thromb Haemost* 1990;64: 511-15.
 172. Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with VTE? *Am J Obstet Gynecol* 1998;8:44-8
 173. Green KB, Silverstein RL. Hypercoagulability in cancer. *Haematol Oncol Clin North Am* .1996; 10:499-530.
 174. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer. Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1982;62:14-32.
 175. Frederick A, Anderson JP, Spencer MS. Risk factor for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:I-9,I-16.
 176. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compresión stocking for prevention of deep vein thrombosis. *J Am Coll Surg* 2003;196:617-619.
 177. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992 ;152: 1660-1664.
 178. Guyatt GH, Sackett DL, Laupacis A. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992; 102:305S-311S.