

Trombosis venosa profunda. Quince años de experiencia: factores de riesgo, trombofílicos y marcadores tumorales

Dr. Guillermo A. Rojas Reyna, F.A.C.S.,* Dra. Alejandra Cicero Lebrija,**

Dr. Jaime A. Valdés Flores,** Dr. Jorge Cervantes Castro, F.A.C.S.*

RESUMEN

Presentamos nuestra experiencia de diciembre 1987 a septiembre 2003 con 275 pacientes (pts.) con trombosis venosa profunda (TVP): 110 masculinos (40%) y 165 femeninos (60%). Edad 9-89 años (55.1 años); de los cuales, 75 pts. (27.7%) presentaron tromboembolismo pulmonar (TEP).

Sitio de trombosis: Extremidades inferiores 246 pts. (89.45%): 164 (66.66%) izquierdas, 65 (26.42%) derechas y 17 (6.91%) bilaterales; de éstos, 72 pts. (29.26%) tuvieron TEP. Extremidades superiores 29 pts. (10.54%): 14 (48.27%) derechas, 12 (41.37%) izquierdas y tres (10.34%) con síndrome de vena cava superior; de éstos, tres pts. (10.34%) presentaron TEP.

Los principales factores de riesgo asociados en 124 pts. (45.09%): cáncer 43 (34.67%), embarazo o puerperio 21 (16.93%), periodo postoperatorio 13 (10.48%), catéteres venosos centrales 12 (9.67%), trauma múltiple en nueve (7.25%), enfermedades autoinmunes en siete (5.64%), hormonales estrogénicos en cinco pts. (4.03%).

A partir de enero de 1996, a 170 pts. (61.81%) se les solicitó perfil trombofílico completo y marcadores tumorales. Se encontraron 41 pts. (24.11%) con 70 trombofilias: deficiencia de proteína S, 23 (32.85%); deficiencia de proteína C, 18 (25.71%); aumento de la homocisteína, ocho (11.42%); factor V de Leiden positivo, seis (8.57%); mutación gen de la protrombina positivo, seis (8.57%); deficiencia de antitrombina III, cinco (7.14%); y anticoagulante lúpico positivo en cuatro pts. (5.71%). De éstos, 22 pts. (53.65%) presentaron coagulopatías múltiples.

Los marcadores tumorales fueron positivos en seis pts. (3.5%). Masculinos, tres (1.76%): antígeno prostático específico en dos (1.17%) y CA 19-9 en un pts. (0.58%). Femeninos, tres (1.76%): CA 125 en dos (1.17%) y ACE en una paciente (0.58%).

Conclusiones: En el presente estudio de 15 años nueve meses de experiencia con TVP se encontró una frecuencia de TEP de 27.27%, factores de riesgo asociados en 45.09% de los casos y en 24.11% de los pts. una o más alteraciones trombofílicas. Razón por la cual recomendamos que en todo enfermo con TVP y/o TEP se practique un perfil trombofílico completo (coagulograma, antitrombina III, proteínas C y S coagulométricas, resistencia a proteína C activada/factor V de Leiden, mutación del gen de la protrombina, homocisteína y anticoagulante lúpico).

Palabras clave: Trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, factores trombofílicos, marcadores tumorales.

ABSTRACT

We present our experience from December 1987 to September 2003 with 275 patients (pts.) with deep vein thrombosis (DVT): 110 male (40%) and 165 female (60%). Age 9 to 89 years old (55.1 years). Of these, 75 pts. (27.7%) had pulmonary embolism (PE).

* Departamento de Cirugía.

** Residente de Cirugía.

Centro Médico American British Cowdray (ABC).

Thrombosis site: Lower extremities 246 pts. (89.45%): Left, 164 (66.66%); Right, 65 (26.42%) and bilateral 17 (6.91%); of these, 72 pts. (29.26%) had PE. Upper extremities 29 pts. (10.54%): Right, 14 (48.27%); Left, 12 (41.37%) and 3 (10.34%) with superior vena cava syndrome; of these, 3 pts. (10.34%) had PE.

There were associated risk factors in 124 pts. (45.09%): cancer 43 (34.67%), pregnancy and puerperium 21 (16.93%), postoperative period 13 (10.48%), central venous catheters 12 (9.67%), multiple trauma 9 (7.25%), autoimmune diseases 7 (5.64%), estrogenic hormones 5 (4.03%).

Since January 1996, we performed a complete thrombophilic and tumor marker work-up in 170 pts. (61.81%). We found 41 pts. (24.11%) with 70 thrombophilias: protein S deficiency in 23 (32.85%), protein C deficiency in 18 (25.71%), increase of homocysteine in 8 (11.42%), factor V Leiden positive in 6 (8.57%), prothrombin (factor II) gene mutation positive in 6 (8.57%), antithrombin III deficiency in 5 (7.14%) and lupic anticoagulant positive in 4 pts. (5.71%). Of these, 22 pts. (53.65%) had multiple coagulopathies.

Tumor markers were positive in 6 patients (3.5%). Male 3 (1.76%): specific prostatic antigen in 2 (1.17%) and CA 19-9 in one patient (0.58%). Female 3 (1.76%): CA 125 in 2 (1.17%) and CEA in one pts. (0.58%).

Conclusions: In this 15 year 9 month study with DVT, there was a 27.27% PE rate, 45.09% of the patients showed important associated co-morbidities and 24.11% some type of thrombophilic anomaly. Reason why patients with DVT and/or PE need an extensive thrombophilic work-up (antithrombin III, coagulometric proteins C and S, activated protein C resistance/factor V Leiden, prothrombin gene mutation, homocysteine and lupic anticoagulant).

Key words: Deep vein thrombosis, pulmonary embolism, thrombophilic factors, tumor markers.

INTRODUCCIÓN

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

Silverstein, et al.¹ realizaron un estudio retrospectivo basado en la población del condado de Olmsted, MN, EUA, el cual reveló una incidencia anual de 43.7 a 145/100,000 habitantes para trombosis venosa profunda (TVP) y de 20.8 a 65.8/100,000 para tromboembolia pulmonar (TEP). La frecuencia fue mucho mayor en personas del sexo femenino en edad reproductiva, comparado con sujetos del sexo masculino de edad similar y más alto en hombres mayores de 45 años en comparación con las mujeres.

Las trombosis arterial y venosa son causa de más de dos millones de muertes al año en los Estados Unidos y 50% de estos eventos pueden ser atribuidos a una anomalía congénita o adquirida en la cascada de la coagulación o en la función plaquetaria.² La sospecha clínica de un estado de hipercoagulabilidad debe tenerse presente en pacientes con episodios de trombosis recurrente, cuando hay historia familiar de trombosis, historia de abortos espontáneos, trombosis en un sitio no habitual, trombosis en pacientes pediátricos o jóvenes, en enfermos que han tenido múltiples exposiciones a la heparina y en aquellos casos con fracaso prematuro o inexplicable de intervenciones vasculares (revascularización arterial).^{3,4}

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

Para lo cual se plantearon las siguientes interrogantes:

1. Determinar la prevalencia de trombofilias en un grupo determinado de pacientes con TVP y/o TEP.
2. ¿Qué grupos de población (sexo, edad, raza) son los más afectados?
3. Presentación clínica más frecuente.
4. Patologías y factores de riesgo asociados.
5. Delimitar las trombofilias más comunes.
6. Determinar la presencia de marcadores tumorales positivos en los pacientes con TVP y sin cáncer conocido.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y analítico en una población de 275 pacientes, en un periodo de 15 años - 9 meses (diciembre 1987 a septiembre 2003); sin límite de edad o sexo, tomando como criterio único de inclusión el diagnóstico de TVP y sin criterios de exclusión. Toda esta informa-

ción se recolectó mediante la revisión de 5,700 expedientes clínicos de un solo médico tratante en el periodo especificado.

RESULTADOS

De diciembre 1987 a septiembre 2003 se encontraron 275 pacientes con diagnóstico de TVP, 110 del sexo masculino (40%) y 165 del femenino (60%), con un rango de edad de nueve a 89 años y en promedio 55.1 años. De éstos, 75 pacientes (27.7%) presentaron TEP.

El sitio más frecuente de TVP fue en miembros inferiores con 246 pacientes (89.45%), de los cuales 164 fueron en el izquierdo (66.6%), 65 en el derecho (26.42%) y bilateral en 17 (6.91%). De éstos, 72 pacientes (29.26%) presentaron TEP concomitante. La presentación de TVP en miembros superiores fue en 29 pacientes (10.54%): 14 (48.27%) en el derecho, 12 (41.37%) en el izquierdo y tres (10.34%) con síndrome de vena cava superior. De éstos, tres (10.34%) presentaron TEP simultáneamente.

En 124 pacientes (45.09%) se encontraron diversos factores de riesgo asociados: cáncer en 43 (34.67%), embarazo y puerperio 21 (16.93%), período postoperatorio (cirugía general u ortopédica) 13 (10.48%), catéteres venosos centrales 12 (9.67%), trauma múltiple nueve (7.25%), enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, eritema nodoso, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido) siete (5.64%), hormonales estrogénicos (anticonceptivos o sustitutivos) cinco (4.03%), obesidad cinco (4.03%), inmovilización prolongada secundaria a accidente cerebrovascular tres (2.91%), síndrome de opérculo torácico (Paget-Schroetter) tres (2.91%) y viajes largos en avión en tres (2.91%).

A partir de enero de 1996 a 170 pacientes (61.81%) se les practicó un perfil trombofílico completo (coagulograma, antitrombina III, proteínas C y S coagulométricas, resistencia a la proteína C activada - factor V de Leiden, mutación del gen de la protrombina 20210A, anticoagulante lúpico y homocisteína) y marcadores tumorales (CA 19-9, CA 125, antígeno prostático específico y antígeno carcinoembrionario [ACE]). En 41 enfermos (24.11%) se encontraron 70 coagulopatías. Fueron 26 del sexo femenino (63.41%) y 15 del masculino (36.58%), con un rango de edad de 16 a 83 años y un promedio de 52.07 años. De éstos, 11 pacientes (26.82%) presentaron TEP concomitante.

Las trombofilias detectadas fueron: deficiencia de proteína S coagulométrica en 23 pacientes (32.85%), deficiencia de proteína C coagulométrica en 18 (25.71%), hiperhomocisteinemia en ocho (11.42%), factor V de Leiden positivo en seis

(8.57%), mutación del gen de la protrombina 20210A positivo en seis (8.57%), deficiencia de antitrombina III en cinco (7.14%) y anticoagulante lúpico positivo en cuatro (5.71%). De éstos, 22 enfermos (53.65%) presentaron coagulopatías múltiples.

El factor racial de estos 41 pacientes fue: raza mestizo-mexicana en 24 (58.53%): originarios del Distrito Federal 15 (36.58%), de Guanajuato dos (4.87%) y de los Estados de México uno, Querétaro uno, Jalisco uno, Michoacán uno, Guerrero uno, Veracruz uno y Puebla uno; 2.43%, respectivamente. Ascendencia judía en 13 (31.70%), española dos (4.87%), inglesa uno (2.43%) y oriundo de la República Dominicana (mulato) uno (2.43%).

De los 70 pacientes con trombofilia, se encontraron factores de riesgo en 21 (51.21%): embarazo- puerperio en seis (28.57%), obesidad en cuatro (19.04%), cáncer en tres (14.28%), período postoperatorio (cirugía general u ortopédica) en dos (9.52%), hormonales estrogénicos (anticonceptivos o sustitutivos) en dos (9.52%), aneurisma de la aorta abdominal en uno (4.76%), viajes largos en avión uno (4.76%), síndrome de Paget-Schroetter en uno (4.76%) y catéter venoso central en uno (4.76%).

El sitio más frecuente de TVP fue en miembros inferiores con 38 pacientes (92.68%): 20 en el izquierdo (52.63%), 15 en el derecho (39.47%) y bilateral en tres (7.89%); de los cuales 11 enfermos (28.94%) presentaron TEP concomitante. La presentación de TVP en miembros superiores fue en tres pacientes (7.31%): uno (33.33%) en el derecho, uno (33.33%) en el izquierdo y uno (33.33%) con síndrome de vena cava superior.

Haciendo un análisis comparativo entre el grupo de pacientes con TVP vs. los enfermos con TVP + trombofilia (*Cuadros I y II*) observamos que la presencia de trombofilia asociada a TVP no incrementa el riesgo de tromboembolismo pulmonar. De igual manera, no hubo diferencia en el sitio de localización del proceso trombótico entre los pacientes con TVP vs. TVP + trombofilia. En relación con los factores de riesgo, se evidencia que en los pacientes

CUADRO I

	Resultados.	
	TVP %	TVP + Trombofilia %
TEP	27.35	26.82
Miembros inferiores	88.88	92.68
TEP	29.32	28.94
Miembros superiores	11.11	7.31
TEP	11.53	—

con TVP + embarazo-puerperio, TVP + obesidad y TVP + hormonales estrogénicos, existe mayor riesgo de presentar alguna coagulopatía oculta.

De los 170 pacientes estudiados, se encontraron marcadores tumorales positivos en seis (3.5%); tres del sexo masculino (1.76%): antígeno prostático específico en dos (1.17%) y CA 19-9 en uno (0.58%). Del sexo femenino tres (1.76%): CA 125 en dos (1.17%) y ACE en una paciente (0.58%).

DISCUSIÓN

En la actualidad se tiene una noción cada vez mucho más grande de la importancia que juegan los procesos trombóticos en la evolución y pronóstico de los pacientes posterior a diversas intervenciones medicoquirúrgicas.⁵ El tromboembolismo venoso causa aproximadamente 250,000 hospitalizaciones y hasta 50,000 muertes al año en los Estados Unidos.

Los fenómenos trombóticos o de hipercoagulabilidad (trombofilias), ya sean heredados o adquiridos, juegan un papel importante en la evolución, morbilidad y mortalidad de quienes los padecen, pudiéndose presentar en cualquier grupo de edad y en ambos sexos. Relacionándose con factores de riesgo específicos como: edad avanzada, obesidad, cirugía, trauma, terapia estrogénica, inmovilización, cáncer, embarazo, historia familiar de estados trombóticos y hasta viajes aéreos mayores a 5,000 km. Debido a esto, una amplia gama de pacientes se encuentran ante tal peligro, por lo que es importante un estudio adecuado y profundo de tales condiciones, debiéndose tener de esta manera un conocimiento más extenso de las probables mutaciones y variaciones en la cascada de la coagulación causantes de dichas complicaciones (*Cuadro III*). Son varias las probables alteraciones, siendo la más común la resistencia a la proteína C activada o factor V de Leiden, otras son la deficiencia de proteínas C y S coagulométricas, hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina III, mutación del gen de la protrombina, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico y anticuerpos

anticardiolipinas. Estas trombofilias pueden presentarse en forma espontánea o asociadas a cualquiera de las condiciones o factores de riesgo antes mencionados; provocando en ciertas ocasiones procesos trombóticos y/o tromboembólicos en pacientes jóvenes o en sitios inusuales como vena porta, mesentérica o circulación cerebral y en otras como manifestación inicial de una malignidad oculta.

SÍNDROMES DE HIPERCOAGULABILIDAD

Resistencia a la proteína C activada-factor V de Leiden

Aunque inicialmente fue descrita por Dahlback y cols.,⁶ en 1993, actualmente es el factor trombofílico congénito más común para el desarrollo de TVP y/o TEP, siendo la causa en más de 50% de los síndromes hereditarios trombóticos.⁷ La función de la proteína C activada, dentro de la cascada de la coagulación, consiste en degradar a los factores Va y VIIa, actuando así como un anticoagulante natural. Los pacientes con resistencia a la proteína C activada no muestran evidencia de anticoagulación *in-vitro* en presencia de proteína C activada exógena, aun con niveles adecuados de proteína C normal (*Cuadro IV*). En 95% de los casos la resistencia a la proteína C activada es causada por una mutación puntual en el gen del factor V, resultando en la sustitución de glutamina por arginina en la posición 506.

La gran mayoría de estos pacientes tienen un error innato del metabolismo que resulta en un factor V (Leiden) anormal. Esta mutación del factor Va lo hace resistente a la degradación, permaneciendo de esta manera como un procoagulante. Los individuos heterocigotos tienen un riesgo siete veces mayor que el de la población general para desarrollar trombosis venosa profunda. Los homocigotos tienen un riesgo 80 veces más y presentarán por lo menos

CUADRO II

Resultados. Factores de riesgo.

Factor	TVP %	TVP + Trombofilia %
Cáncer	38.83	14.28
Embarazo-puerperio	14.56	28.57
Obesidad	0.97	19.04
Hormonales estrogénicos	2.19	9.52

CUADRO III

Escrutinio para estados de hipercoagulabilidad.

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

CUADRO IV

Síndromes comunes de hipercoagulabilidad.

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

HBPM: Heparina de bajo peso molecular. PFC: Plasma fresco congelado. ASA: Ácido acetilsalicílico.

un episodio trombótico durante su vida.⁸ El riesgo de trombosis venosa se incrementa con la edad, aumentando hasta siete veces a una edad mayor de 60 años. Más de 75% de los pacientes portadores de este síndrome presentarán un evento trombótico antes de los 50 años de edad. La resistencia a la proteína C activada es también causa de enfermedad arterial oclusiva en la población joven y es un hallazgo frecuente en los pacientes con reconstrucciones arteriales fallidas.⁹ Los pacientes con factor V de Leiden pueden presentar trombosis de la vena porta, del sistema venoso superficial y de las venas cerebrales.¹⁰ El abordaje diagnóstico debe comenzar con el examen funcional para la resistencia de la proteína C activada que es mucho más barato, de ser positiva se procederá con la realización de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detecta el factor V de Leiden.

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

Fue descrita por Poort, et al., en 1996, como un trastorno autosómico dominante.¹¹ La mutación del gen de la protrombina es un desorden hereditario común entre la población europea, encontrándose aproximadamente en 7% de los pacientes con trombosis venosa. Su prevalencia va desde 1.7% en Europa del Norte a 3% en el Sur. Es muy rara en África y Asia. La mutación es una transición de nucleótidos (glutamina por arginina) en la posición 20210 del gen de la protrombina. Se ha encontrado una asociación entre esta mutación y concentracio-

nes elevadas de protrombina (sintetizada por el hígado).¹² Los niveles elevados de protrombina han mostrado ser promotores de la producción de trombina y de inhibir la disponibilidad de proteína C activada para la inactivación del factor Va.¹³ Estos pacientes presentan usualmente cuadros de TVP y/o TEP y con menos frecuencia trombosis de las venas cerebrales.

Síndrome antifosfolípido

Estos enfermos experimentan el desarrollo de anticuerpos en contra de una variedad de complejos proteína-fosfolípido, predominantemente protrombina y β 2-glicoproteína I, que resultan en un estado de hipercoagulabilidad. En la población normal la frecuencia de niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina es aproximadamente 2 a 4%. Anticoagulantes lúpicos son detectados en 8.5 a 14% de los pacientes con TVP. El diagnóstico debe ser sospechado en enfermos con TVP recurrente, con complicaciones trombóticas posteriores a una reconstrucción arterial, trombosis arteriales en sitios inusuales, abortos recurrentes y/o trombocitopenia.¹⁴ La patogénesis de la trombosis venosa en estos pacientes no es clara, los mecanismos propuestos incluyen la inhibición de vías anticoagulantes naturales (APC y AT-III), la inhibición de la fibrinólisis y la activación endotelial.¹⁵ El diagnóstico debe ser sospechado cuando en el coagulograma de base el tiempo parcial de tromboplastina se encuentre prolongado sin la influencia de fármacos anticoagulantes y confirmado con estudios para detectar la

presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina. El tratamiento incluye anticoagulación con warfarínicos o cumarínicos mientras los anticuerpos sean positivos.¹⁶

Deficiencia congénita de la antitrombina III (AT-III)

La antitrombina III fue descrita por Brinkhous, en 1939. Es una alfa-2-globulina compuesta por 432 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 58,000 daltons. Se sintetiza en el hígado y células endoteliales. El gen de la antitrombina (AT) se localiza en el brazo largo del cromosoma 1. La antitrombina inactiva a la trombina y a otras proteasas, incluyendo a los factores IXa, Xa, XIa, XIIa y calicreína. La deficiencia de antitrombina III fue descrita en 1965 por Egeberg¹⁷ al estudiar una familia noruega con problemas tromboembólicos recurrentes. Hoy en día sabemos que la prevalencia de esta anomalía congénita es de 1 en 5,000. Los eventos tromboticos usualmente ocurren en la segunda década de la vida, generalmente asociados a cirugía, trauma o embarazo. Estos pacientes tienen un riesgo elevado de tromboembolismo. El riesgo de TVP es de 24% durante el periodo postoperatorio.¹⁸ Éste es el único desorden hereditario de la coagulación para el cual la Food and Drug Administration ha aprobado terapia de reemplazo, su objetivo es el de incrementar los niveles de AT-III en más de 80% (niveles de protección) durante el periodo de riesgo; ésta será suspendida una vez que la terapia con warfarínicos haya alcanzado rangos terapéuticos.

Deficiencias de proteínas C y S coagulométricas

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

Las proteínas C y S son dependientes de vitamina K. La proteína C es activada por la trombina y se convierte en un agente anticoagulante y fibrinolítico. La proteína S es un cofactor de la proteína C y carece de propiedades anticoagulantes por sí sola, aunque se ha reportado que tiene algunas funciones anticoagulantes independientes de la proteína C por inhibición directa de complejos enzimáticos procoagulantes.¹⁹ La deficiencia de la proteína C produce trombosis venosa a edades tempranas. Los homocigotos fallecen de eventos tromboembólicos

en la infancia. Los pacientes con enfermedad arterial periférica menores de 50 años tienen una incidencia de 15-20% de deficiencia de proteínas C y S.²⁰ El tratamiento incluye anticoagulantes, reemplazo de factores con plasma fresco congelado durante los periodos de riesgo y concentrados de factor IX, los cuales contienen cantidades importantes de proteínas C y S. La anticoagulación de por vida está indicada en pacientes con historia de trombosis.²⁰

Cuando se evalúa a un paciente con trombosis inexplicable es esencial obtener niveles de proteína C y S antes de iniciar la anticoagulación oral, ya que la warfarina reduce la producción hepática de éstos.²¹

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

Hiperhomocisteinemia

La homocisteína plasmática elevada se asocia a trombosis arterial y venosa. El incremento de sus niveles causa alteraciones de la coagulación, posiblemente modificando la adhesión plaquetaria, aumentando los metabolitos del ácido araquidónico plaquetario o por afección directa del endotelio; incrementa la actividad de los factores V y XII, inhibe la expresión de la trombosmodulina y la activación de la proteína C. También aumenta la expresión del factor tisular y disminuye la expresión del heparán-sulfato endotelial.²² Los niveles de homocisteína son influenciados por la cantidad de folato y vitamina B ingeridos en la dieta, así como por la presencia de la enzima metil-tetrahidrofolato-reductasa. Una mutación genética en esta enzima es la causa hereditaria más común de niveles elevados de homocisteína. El riesgo de TVP asociado con concentraciones elevadas de homocisteína se vuelve aparente a partir de los 18 μ moles/L. El 7% de la población tiene hiperhomocisteinemia leve.²³ La presencia de hiperhomocisteinemia se ha asociado a insuficiencia renal, hipotiroidismo, cáncer (páncreas-mama), anemia perniciosa y tabaquismo. El efecto coagulante de la homocisteína se relaciona con el producto de su oxidación, liberando radicales libres que producen daño endotelial y activación de plaquetas y leucocitos, facilitando también aterosclerosis prematura. El tratamiento consiste en la administración de folatos para disminuir los niveles de homocisteína.²⁴

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para TVP son: edad avanzada, obesidad, cáncer, historia de TVP, procedimientos quirúrgicos recientes y estados de hipercoagulabilidad.²⁴

La edad es ahora aceptada como un factor de riesgo para TVP, confirmada por los resultados reportados por la Organización Mundial de la Salud y otros países.²⁵ La edad promedio es mayor de 40 años, basado en algunos reportes. En un estudio francés realizado en 16 hospitales, más de la mitad de los pacientes con TVP y/o TEP tenían entre 65 y 85 años, menos de 5% eran menores de 24 años.²⁶⁻²⁸ El desarrollo de TVP en pacientes pediátricos es inusual y su profilaxis no es necesaria a menos que tres o más de los factores de riesgo mencionados previamente estén presentes.²⁹

La segunda causa de muerte en enfermos con cáncer es el tromboembolismo pulmonar.^{30,31} El mayor riesgo se presenta con cáncer de páncreas, del sistema reproductor femenino, mama, colon, pulmón, próstata y tumores cerebrales.³² Se cree que las células neoplásicas producen cierta clase de procoagulantes en una etapa temprana de la enfermedad, incluso antes de que la malignidad sea diagnosticada. La patogénesis del desarrollo de estos eventos trombóticos puede ser secundaria a la activación del factor tisular por células tumorales, directamente mediante interacción con el factor VIIa o indirectamente por la estimulación de células mononucleares. Otros mecanismos protrombóticos incluyen la activación endotelial por células tumorales, defectos cuantitativos y cualitativos de las plaquetas, incluyendo trombocitosis y estasis venosa debida a inmovilización, obstrucción venosa o viscosidad sanguínea aumentada.³³ A pesar de múltiples estudios que soportan la relación entre cáncer y TVP, actualmente no se recomienda la búsqueda rutinaria de marcadores tumorales en todos los pacientes con TVP idiopática.³⁴ En un estudio prospectivo, sólo 3% de los pacientes con TVP idiopática fueron diagnosticados con cáncer, después de dos años el riesgo de malignidad fue de 2.3 para los pacientes con TVP espontánea en comparación con los pacientes con TVP secundaria.³⁵ Clínicamente, los pacientes con cáncer pueden presentar manifestaciones trombóticas menos comunes, como son tromboflebitis migratoria, endocarditis trombótica no bacteriana o trombosis portal/hepática. El riesgo de TEP posterior a una TVP parece ser mucho mayor en este grupo de pacientes.³⁶

La cirugía ha sido establecida como un factor de riesgo para TVP, se cree que el trauma a los vasos sanguíneos durante el procedimiento, la inmoviliza-

ción prolongada y los agentes anestésicos son elementos contribuyentes. Hay datos concluyentes que establecen mayor tendencia de TVP en los pacientes con trauma, cirugía ortopédica, abdominal y pélvica. La incidencia es aproximadamente 25% en cirugía general, 16% en procedimientos ginecológicos, 54% en artroplastia total de cadera, 64% en reemplazo total de rodilla y 22% en pacientes neuroquirúrgicos. A pesar de una tromboprofilaxis adecuada con heparina de bajo peso molecular (HBPM) la incidencia de TVP va desde aproximadamente 6% en cirugía general hasta 30% en artroplastia total de rodilla y la frecuencia de TEP sintomático es generalmente baja, reconociéndose clínicamente en 1.6% de los pacientes de cirugía general, siendo fatal en 0.9% de los casos.³⁷ Los pacientes se encuentran en riesgo no solamente en el periodo postoperatorio, sino también en los meses siguientes al procedimiento quirúrgico. Claget encontró que el riesgo de TVP posterior a un reemplazo total de rodilla persiste hasta por dos meses.³⁸

La anestesia regional (espinal o epidural) en comparación con la anestesia general confiere un riesgo ligeramente menor en el periodo postoperatorio para TVP en los reemplazos totales de cadera, aunque sigue siendo alto.³⁹ Heit, et al.⁴⁰ encontraron un incremento en el riesgo de 11.5 veces para TVP con anestesia regional comparado con un aumento de 11 veces para la anestesia general, sin embargo, varios estudios han excluido el tipo de anestesia como un factor de riesgo independiente,⁴¹ el cual se ve modificado por su duración, la inmovilización pre y postoperatoria, el estado de hidratación y la presencia de sepsis.

Un grupo de pacientes quirúrgicos que merecen especial atención son los politraumatizados. La frecuencia de TVP en éstos excede 50%, con TEP fatal de 0.4 a 2%. El tromboembolismo pulmonar es la tercera causa de muerte en las víctimas de trauma mayor que sobreviven más de 24 horas.⁴² Múltiples estudios han demostrado elementos de riesgo específicos de enfermedad tromboembólica, como son: lesión de la médula espinal, fracturas de miembros inferiores, pelvis y columna, cirugía, edad avanzada, trauma craneoencefálico, catéteres venosos centrales, transfusiones múltiples e inmovilización prolongada (más de tres días).^{40,43}

El antecedente de TVP o TEP persiste como la causa de mayor escollo para nuevos eventos trombóticos. Varios estudios han confirmado que el porcentaje de pacientes con TEP diagnosticado por imagen tuvieron historia de TVP o TEP en 21 a 26% de los casos.⁴⁴ La incidencia acumulativa de un evento trombótico recurrente después del diagnóstico y tratamiento con anticoagulación oral fue de

4.9% a tres meses, 8.6% a seis meses y hasta 17.3% a dos años.⁴⁵

Muchas mujeres reciben terapia estrogénica ya sea como anticonceptivo o como terapia de reemplazo, aunque esta última ha disminuido con la información aportada por el estudio Women's Health Initiative,⁴⁶ éste evaluó el uso de estrógenos y progesterona en mujeres posmenopáusicas sanas, mostrando que los riesgos de salud excedían a los beneficios de la terapia hormonal sustitutiva en un periodo de 5.2 años. Existe amplia evidencia que indica un riesgo elevado de TVP en mujeres que reciben terapia estrogénica, siendo de dos a 11 veces más que en la población general. La presencia de un síndrome adquirido o heredado de hipercoagulabilidad aumenta este riesgo a 50 veces.⁴⁷ A pesar de todo esto, se ha observado una baja incidencia de TVP en mujeres jóvenes que toman anticonceptivos, por lo que ha surgido especulación en cuanto a que si estas pacientes pudieran ser portadoras de un estado trombofílico oculto.⁴⁸ El factor V de Leiden ha sido asociado en este grupo de población.

En las pacientes embarazadas la frecuencia de TVP es cinco veces mayor que en las no gestantes. Los factores que pueden hacer a las mujeres en estado de gravidez más susceptibles al desarrollo de TVP son: la presencia de venas varicosas, compresión de las venas ilíacas por el producto en gestación y estasis venosa. Además existe un aumento de los factores I, VII, VIII, IX, X, XI y XII, así como de las plaquetas; los niveles de AT-III y proteína S se encuentran disminuidos, sobre todo en el tercer trimestre. Estos cambios revierten dentro de los dos meses posteriores al parto.⁴⁹ La presencia del factor V de Leiden, la mutación del gen de la protrombina, la deficiencia de las proteínas C y S coagulométricas y los anticuerpos anticardiolipina son relativamente frecuentes en la población obstétrica con TVP y/o TEP.⁵⁰ El puerperio confiere un riesgo trombótico mucho mayor que el embarazo. Por cada 1,000 mujeres que dieron a luz se estima que 2.3 a 6.1 desarrollarán trombosis posparto, lo cual representa un incremento en el riesgo trombótico de tres a cinco veces. Además, debido a que el posparto es mucho más corto que el embarazo, la trombogenicidad es 20 a 30 veces más alta que en la gestación.⁴⁹

Los viajes largos en avión han sido relacionados históricamente con eventos tromboembólicos. Se piensa que la estasis venosa es incrementada por las altas presiones creadas por el borde del asiento en la parte posterior de las piernas del pasajero quien permanece sentado durante varias horas, lo cual disminuye el retorno venoso y eleva gradualmente el hematocrito con un aumento concomitante

en la concentración de proteínas plasmáticas. La clásica historia de TEP es la de disnea posterior al levantarse del asiento después de un viaje largo. Un estudio retrospectivo de casos de TEP severo ocurridos dentro de la primera hora después de la llegada al Aeropuerto Internacional Charles DeGaulle (París, Francia) reveló que las personas que viajaron más de 5,000 km tuvieron una incidencia de TEP de 1.5 por millón de pasajeros, en comparación con una frecuencia de 0.01 por millón en aquéllos que volaron menos de 5,000 km. Los mecanismos propuestos en este reporte incluyeron estasis venosa, hemoconcentración por deshidratación y fibrinólisis inadecuada, además de activación de la cascada de coagulación debida a una disminución en la presión y concentración atmosférica de oxígeno.⁵¹

PROFILAXIS

El concepto de profilaxis ha sido aceptado como válido por los cirujanos europeos y norteamericanos. Un estudio del American College of Surgeons, en 1993, mostró que de 3,500 cirujanos, 86% utilizaba algún tipo de tromboprofilaxis; ésta, en mayor proporción en los hospitales de enseñanza (*Cuadro V*). Este incremento en las medidas profilácticas se debe a la mayor conscientización del problema, mejores sistemas mecánicos (aparatos de compresión neumática intermitente) y farmacológicos (HBPM) de tromboprofilaxis.⁵²⁻⁵⁵

CONCLUSIONES

1. La TVP y/o el TEP son estados patológicos de gran comorbilidad y mortalidad en la población médico-quirúrgica, principalmente en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo asociados como son: obesidad, cáncer, inmovilización prolongada, trauma, embarazo-puerperio, edad avanzada, terapia hormonal estrogénica sustitutiva o anticonceptiva, etc., tal y como se documentó en el presente estudio, donde 45.09% de los pacientes con TVP tenían diversos factores de riesgo, siendo los más frecuentes la presencia de enfermedades oncológicas (34.67%) y embarazo-puerperio (16.93%).
2. La presentación de TVP y/o TEP en la población joven y pediátrica, nos debe hacer sospechar un síndrome de hipercoagulabilidad.
3. Se ha establecido al cáncer como un factor promotor de TVP y/o TEP, siendo la segunda causa de muerte en este grupo de pacientes. En la actualidad no se recomienda la búsqueda rutinaria de marcadores tumorales en pacientes con TVP y/o TEP idiopáticas, ya que sólo fueron positivos

CUADRO V

Profilaxis para TVP.

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

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

en 3%, tal y como se documentó en el presente reporte (3.5%).

4. Existe debate en cuanto al papel que juegan los anticonceptivos orales en la génesis de la TVP y/o TEP en pacientes jóvenes, debido a la baja incidencia de estos eventos en esta población, llegándose a pensar en la posibilidad de un estado trombofílico predisponente oculto.
5. Se han establecido al embarazo, pero, sobre todo, al puerperio como factores causales de TVP y/o TEP a través de los mecanismos mencionados anteriormente.
6. Aunque en una proporción muy baja (1.5 por millón) se ha descubierto que la realización de vuelos largos en avión (más de 5,000 km) predispone al desarrollo de TVP y/o TEP; por lo que posiblemente en aquellos pasajeros con factores de riesgo asociados (cáncer, obesidad, terapia estrogénica, historia de TVP y/o TEP) sería recomendable algún tipo de tromboprofilaxis farmacológica (HBPM) durante el viaje.
7. De acuerdo con la literatura hasta 50% de los pacientes con TVP y/o TEP presentarán alteraciones trombofílicas. En la población estudiada se encontró una edad promedio menor a la reportada (55.1 vs. 60 años), predominio del sexo femenino y 24.11% presentó alguna trombofilia. Observando una mayor frecuencia de deficiencia en las proteínas S y C (32.85 y 25.71%, respectivamente), en comparación a la literatura que reporta como la coagulopatía más frecuente a la resistencia de la proteína C activada/factor V de Leiden (hasta 50%), que en nuestra serie fue de 8.57%. De los pacientes con trombofilia, 53.65% tuvo múltiples coagulopatías.
8. Se ha establecido un sistema de clasificación de riesgo para el desarrollo de TVP y/o TEP en la población quirúrgica, como de bajo, moderado,

alto y muy alto, dependiendo del tipo de cirugía, edad y factores de riesgo asociados; por lo que se han establecido esquemas específicos de tromboprofilaxis, tanto mecánicos (aparatos de compresión neumática intermitente) como farmacológicos (HBPM, heparina no fraccionada).

9. En el presente estudio de TVP de poco más de 15 años, la frecuencia de tromboembolismo pulmonar concomitante fue de 27.27%. La presencia de trombofilias ocultas fue de 24.11%, observando que los pacientes con TVP + embarazo-puerperio, TVP + obesidad y TVP + hormonales estrogénicos tienen mayor riesgo de presentar alguna coagulopatía oculta. Los enfermos con TVP + trombofilia no tuvieron mayor riesgo de tromboembolismo pulmonar que los enfermos con TVP y sin trombofilia asociada.
10. Finalmente, por los resultados del presente trabajo, donde se documentó que 24.11% de los enfermos con TVP presentaron diversas trombofilias asociadas, consideramos que a todo paciente con TVP y/o TEP se le debe practicar un perfil trombofílico completo (coagulograma, proteínas C y S coagulométricas, resistencia a la proteína C activada-factor V de Leiden, anti-trombina III, mutación del gen de la protrombina, anticoagulante lúpico y homocisteína).

REFERENCIAS

1. Stassen Silverstein MD, Heif HA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25 year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
2. Bick, RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability: congenital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin North Am* 1998; 82: 409-58.
3. Villegas FV, Enriquez E, Olivares H, Rojas G, Elizalde J, Martínez SJ. Trombocitopenia asociada al uso de heparina. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1991; 5: 39-42.

4. JM, Nystrom A. A historical review of hemostasis, thrombosis, and anti-thrombotic therapy. *Ann Plast Surg* 1997; 39: 317-29.
5. Sigler L, Romero T, Meillón L, Gutiérrez L. Tromboembolia pulmonar en autopsias en un periodo de diez años. *Rev Med IMSS* 1996; 34: 7-11.
6. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulation response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-8.
7. Silver D, Vouyouka A. The caput-medusae of hypercoagulability. *J Vasc Surg* 2000; 31: 396-405.
8. Griffin JH, Evatt B, Fernández JA. Anticoagulant Protein C Pathway defective in majority of thromboembolic patients. *Blood* 1993; 82: 1989-93.
9. Levy PJ, González FM, Rush DS. Hypercoagulable states as an evolving risk for spontaneous venous and arterial thrombosis. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 266-70.
10. Ouriel K, DeWeese JA. Activated protein C resistance: prevalence and implications in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1996; 23: 46-52.
11. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
12. Perry SL, Ortel T. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clin Chest Med* 2003; 24: 153-70.
13. Smirnov MD, Safa O, Smon NL, Smon CT. Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin. *Blood* 1999; 94: 3839-46.
14. Lam EY, Moneta GL, Porter JM. Relationship of antiphospholipid antibodies and progression of lower extremity arterial occlusive disease after lower extremity by-pass operations. *J Vasc Surg* 2001; 33: 976-82.
15. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000; 95: 1517-32.
16. Roubey RAS. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1444-54.
17. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Throm Diathes Haemorrh* 1965; 13: 516-30.
18. Tengborn L, Bergvist D. Surgery in patients with congenital antithrombin III deficiency. *Acta Chir Scand* 1988; 154: 179-83.
19. Hackeng TM, Van't Veer, Meijers JC, Bouma BN. Human protein S inhibits prothrombinase complex activity on endothelial cells and platelets via direct interactions with factors Va and Xa. *J Biol Chem* 1994; 269: 21051-8.
20. Eldrup-Jorgensen J, Flannigan DP, Brace L, Mulder SG. Hypercoagulable states and lower limb ischemia in young adults. *J Vasc Surg* 1989; 9: 334-41.
21. Bick RL. Prothrombin G20210A mutation, antithrombin, heparin cofactor II, protein C and protein S defects. *Hem Onc Clin North Am* 2003; 17: 9-36.
22. Welch GN, Loscalzo J. Homocystein and atherothrombosis. *N Eng J Med* 1998; 338: 1042-50.
23. Taylor LM Jr. Elevated plasma homocysteine as risk factor for peripheral arterial disease. What is the evidence? *Semin Vasc Surg* 2003; 16: 215-22.
24. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Haematol* 1997; 34: 171-87.
25. Haas S. European Consensus Statement on the Prevention of Venous Thromboembolism: European Consensus Conference. Windsor, U.K. Nov. 1991. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4 (Suppl.): S5-10.
26. Fejfar Z, Badger D, Craig M. Epidemiological aspects of thrombosis and vascular disease. *Throm Diath Haemorrh* 1996; 16: 5(Suppl. 21).
27. Ferrari E, Baodouy M, Cerboni P, et al. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease: results of a French multicenter registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685-91.
28. Nordstrom M, Lindblad B, Berquist D, et al. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-60.
29. Piccioli A, Prandoni P, Goldhaber ZS. Pulmonary embolism: epidemiology, characteristics, management and outcome of deep venous thrombosis in a tertiary care hospital: The Brigham and Women's Hospital DVT Registry. *Am Heart J* 1996; 132: 1010-14.
30. Rohrer MJ, Cuttler BS, Anderson FA. A prospective study of the incidence of deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Vasc Surg* 1996; 24: 46-50.
31. Rojas G, Gerson R, Cervantes J, Arcos L, Villalobos A, Ponte R. Trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar en el paciente oncológico. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1996; 42: 92-6.
32. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 117-20.
33. Aderka D, Brown A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 1986; 57: 1846-9.
34. Piccioli A, Prandoni P, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996; 132: 850-5.
35. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Cogo A, et al. Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Eng J Med* 1992; 327: 1128-33.
36. Rojas G, Cervantes J, Lazaro M, Gerson R, Ponte R. Empleo del filtro de Greenfield en pacientes con cáncer, trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar. *Cir Ciruj* 1994; 61: 20-4.
37. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Anderson FAJ, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119: 132S-135S.
38. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, et al. Prevention of venous thromboembolism (Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy). *Chest* 1998; 114 (Suppl. 5): 531-60.
39. De Wet CJ, Pearl RG. Postoperative thrombotic complications. Venous thromboembolism: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Anesthesiol Clin North Am* 1999; 17: 895-922.
40. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al: risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
41. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
42. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Eng J Med* 1994; 331: 1601-6.
43. Rojas G, Gerson R, Cervantes J, Florez C, Villalobos A. Acceso vascular en el paciente oncológico. Experiencia de 200 casos. *Cir Ciruj* 1999; 67: 200-4.
44. Prandoni P, Lensing A, Cogo A, et al. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
45. Rintelen C, Pabinger I, Knobl P, et al. Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996; 75: 229-32.
46. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in

- healthy post-menopausal women: principal results from the women's hInitiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
47. Bennet L, Odeberg H. Resistance to activated protein C, highly prevalent amongst users of oral contraceptives with venous thromboembolism. *J Intern Med* 1998; 244: 27-32.
 48. Vandenbroucke JP, Koster T, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344: 1453.
 49. Sipes SL, Weiner CP. Venous thromboembolic disease in pregnancy. *Semin Perinatol* 1990; 14: 103-18.
 50. Dizone-Tawnson DS, Nelson LM, Warner MW. The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 883-6.
 51. Lapostolle F, Surget V, Borrón SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Eng J Med* 2001; 345: 779-83.
 52. Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 479-89.
 53. Bergqvist D. Prophylaxis against postoperative venous thromboembolism: survey of surveys. *Thromb Haemorrh* 1990; 2: 69-73.
 54. Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64: 1050-8.
 55. Geerds WH, Pineo F, Anderson FA. Prevention of Venous Thromboembolism: 6th ACCP Consensus Conference on Anti-Thrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119 (Suppl.): 12-20.

Dr. Guillermo A. Rojas, F.A.C.S.
Torre de Consultorios
Hospital ABC, Consultorio 508
Observatorio y Sur 136
Col. Américas.
C.P. 01120. México, D.F.
Tel. 5272-3410
Fax: 5516-9970
Correo electrónico: mdrrojas@hotmail.com