

El tromboembolismo venoso en la práctica médica y quirúrgica

Autor:

Dr. Raúl Altman

E-Mail: draltman@arnet.com.ar

Fecha recepción artículo: 05/02/2009 - **Fecha aceptación artículo:** 10/07/2009

Resumen

Las 4 condiciones más frecuentemente asociadas al TEV son: enfermedades médicas, patologías malignas, cirugía ortopédica y uso de drogas intravenosas IV. En los menores de 45 años: uso de drogas IV, estados de trombofilia, embarazo, anticonceptivos orales.

La trombosis venosa profunda de miembros superiores, MMSS, tiene una importante tasa de mortalidad y reincidencia.

Es fundamental la profilaxis durante la internación para evitar el TEV en la externación. La prevención y terapéutica precoz disminuyen los costos médicos y las complicaciones tardías.

Abstract

The venous thromboembolism in medical and surgical practice

The 4 conditions most frequently associated with DVT/PE (deep venous thromboses and pulmonary embolism) are: medical diseases, malignant diseases, orthopaedic surgery and IV drugs use. In patients under 45 years old: IV drugs use, thrombophilia, pregnancy, oral contraceptives. Deep vein thrombosis in upper limbs has a high rate of mortality and recurrence. Prophylaxis in hospitals is essential to prevent DVT/PE as in outpatients. Prevention and early treatment reduce medical costs and late complications.

Introducción

Las alteraciones del mecanismo de hemostasia que pueden presentarse como disturbios hemorrágicos o como fallas funcionales orgánicas por oclusiones trombóticas arteriales y venosas, son frecuentes e importantes en la práctica médica diaria.

En 1858 Rudolf Virchow resume en 3 factores básicos la fisiopatología de la trombosis venosa: éstasis sanguínea, hipercoagulabilidad y lesión endotelial. En la trombosis arterial, estos facto-

res, especialmente la lesión endotelial, también concurren a un episodio trombótico.

Tal vez debamos modificar ligeramente el concepto de Virchow incluyendo factores adicionales, considerando que lo conocido actualmente es parte de lo que fue desconocido hasta años atrás y en el signo de interrogación de la primer imagen englobamos los desconocidos de hoy que la investigación nos permitirá conocer en el futuro.

Históricamente pareciera que la primera referencia sobre la coagulación de la sangre fue he-

*Centro de Trombosis de Buenos Aires. Cátedra de Magíster en Trombosis, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán

cha por Hipócrates (1), que junto con Platón y Aristóteles, fueron los que despertaron el interés científico en la coagulación de la sangre hace cerca de 3000 años. Postulaban que la coagulación era el resultado de la caída de la temperatura al contactarse la sangre con el exterior del cuerpo.

Solo recién en el siglo XVIII se menciona que la

coagulación de la sangre es un mecanismo natural cuando existe una pérdida sanguínea consecutiva a una injuria y en 1730 el cirujano francés Jean-Louis Petit reconoce por primera vez que la hemorragia después de una amputación es detenida por la formación del coágulo(2).

Ahora sabemos, después de varios siglos, que la trombosis venosa profunda y/o la embolia de pulmón pueden afectar la evolución de los pacientes en diversas condiciones clínicas y quirúrgicas.

El tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia de pulmón) es una causa importante de morbi-mortalidad en muchas situaciones clínicas y quirúrgicas. Lo que la investigación nos ha enseñado es que sus causas son prevenibles. Aun hoy un importante número de casos de tromboembolismo pulmonar que ocu-

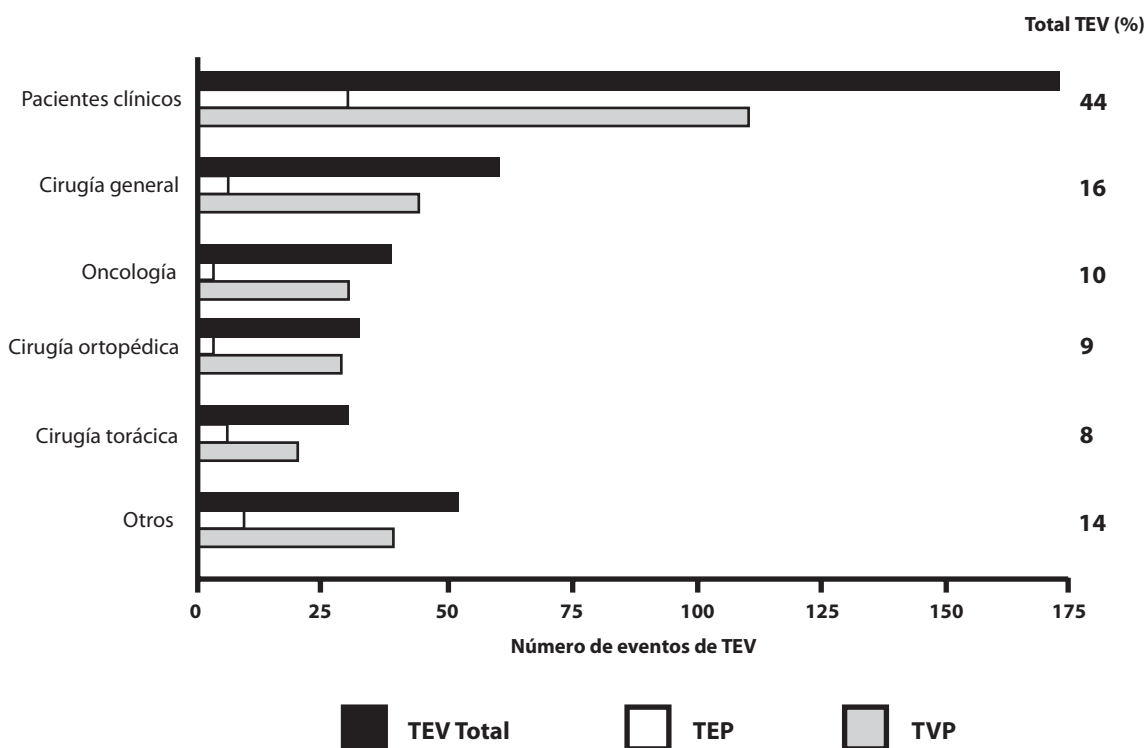
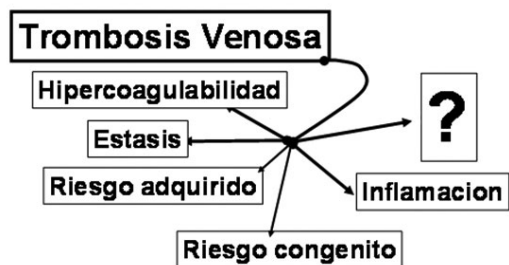


Figura I: Tromboembolismo venosos total (TEV),TVP y TEP según la especialidad. Mayor frecuencia en los pacientes clínicos, seguidos por los que son sometidos a cirugía general y ortopédica. Los pacientes oncológicos tienen una alta incidencia de TEV.

En los EEUU, todos los cuadros severos de trombosis, tanto arteriales como venosos están cercanos a los 6 millones de casos anuales. Cada año entre 117 y 159 por 100.000 personas presentan un cuadro de trombosis venosa profunda (TVP), 139 por 100.000 presentan una embolia de pulmón (TEP) y en 94 por 100.000 el TEP es fatal (4,5).

rran en los hospitales, no son reconocidos como causa de muerte en numerosas circunstancias. Tampoco se tiene en cuenta que los pacientes que han tenido un tromboembolismo venoso son más susceptibles de presentar un nuevo cuadro ante un factor de riesgo moderado. Debe tenerse en cuenta, además, la morbilidad que esta patología produce, debido a la insuficiencia venosa crónica y a las ulceraciones dérmicas que comprometen la calidad de vida del paciente.

El problema del costo que significa para estos pacientes su atención médica y la imposibilidad de retornar a su trabajo, es un fenómeno económico social realmente importante.

Existen guías que enumeran las recomendaciones para la prevención del tromboembolismo venoso, pero a pesar de la aceptación generalizada de su beneficio, su aplicación está aún por debajo de lo deseado.

Hasta hace unos años, se aceptaba que las prácticas quirúrgicas eran las que condicionaban la mayor probabilidad de tromboembolismo venosos. Este criterio ha cambiado recientemente y en la Figura 2 puede verse la incidencia de esta patología en diversas circunstancias, tanto quirúrgicas como clínicas(3).

La frecuencia de cada complicación indica que de 384 pacientes con tromboembolismo venosos, 272 presentaron TVP, 62 TEP y 50 tuvieron ambas patologías al mismo tiempo(3).

La incidencia de un primer episodio de TVP en la población general es 5.04 por 10 000 personas por año, sin diferencias de importancia por sexo, pero si aumenta en forma importante con la edad: la incidencia es de 2-3 por cada 10.000

personas a la edad de entre 30 y 49 años para llegar a 20 por cada 10.000 personas a la edad de 70-79 años.

Alrededor del 40% de los casos se trata de TVP idiopáticas(6).

La incidencia de TVP es virtualmente equivalente a la incidencia de stroke en los EEUU(4). Según Heit, la incidencia del tromboembolismo venoso entre las mujeres europeas de raza blanca es de más de 10 por 10000; esta incidencia puede ser mayor entre las personas de África y menor entre las de origen asiático.

La supervivencia después de un episodio de tromboembolismo venoso es alta. La muerte súbita, especialmente por TEP, esta en el orden del 25% y de los que sobreviven, el 30% tiene una recurrencia del cuadro trombótico venoso y un cuadro de síndrome postflebitico entre 10 y 20 años después del episodio(7).

La supervivencia a 1 y 7 días del cuadro de tromboembolismo venoso, fue de 78% para los pacientes con TVP y 75 % para los que presentaron un cuadro de TEP. Cuando se toma la supervivencia de los pacientes con TVP solamente fue de 97% y 96.2% al 1er. y 7mo. día, respectivamente. En cambio en los pacientes que presentaron TEP, la supervivencia fue del 63,6% y el 59,1% al 1er. y al 7mo. día. A los 8 años la supervivencia fue de 47,5% tomando los cuadros de tromboembolismo venoso en conjunto, con una incidencia del 65,2% para los que sufrieron solo una TVP y del 34,5% a los que se les diagnóstico concurrentemente un TEP(4).

Næss y col.(8) encuentran una incidencia de 1.43 por 1.000 personas de primer episodio de trom-

	TVP x 100.000 personas	TEP x 100.000 personas
EEUU (3,4)	117 a 159	139
Europa (6)	100	
Noruega (7)	93	50
Francia (8)	120	60-11
Hong Kong (Población china) (9,10)	16.6-17.1	3.9
Mundial (8)	60-100	23-107
Mundial (5) (Tromboembolismo venoso)	Media 50.4 20-30 entre los 30-49 años 200 entre los 70-79 años	

Tabla I: Incidencia comparada de TVP y TEP en diferentes regiones

boembolismos venoso en la población general mayor de 20 años en una ciudad de Noruega. La incidencia de TVP fue de 0.93 cada 1000 personas y de 0,5 cada 1000 personas para el TEP, incidencias que aumentan exponencialmente con la edad siendo ligeramente más frecuente en las mujeres que en los hombres. La mortalidad a los 30 días fue mayor en los pacientes con TEP (9,7%) que en aquellos que presentaban una TVP (4.6%).

En Francia la incidencia anual de TVP es aproximadamente 120 por 100.000, la incidencia de TEP es de entre 60 y 111 por 100.000 y la mortalidad reportada por tromboembolismo venoso estimada en 7.2 por 100,000(9).

La población china de Hong Kong(10) tiene una incidencia anual de tromboembolismo venoso estimada en 1.66 eventos por 10.000 individuos que es menor que la que presenta la población caucásica.

Según lo mencionado anteriormente, la incidencia comparada de TVP y TEP mundial en diversos países puede verse en la Tabla 1.

Cheuk y col.(11) encuentran en una población similar una incidencia semejante de TVP con una incidencia de TEP de 3,9 por 100.000 personas.

Liu y col.(10) indican que las 4 condiciones más frecuentemente asociadas con el tromboembolismo venoso son las enfermedades médicas, las patologías malignas, la cirugía ortopédica y el uso de drogas intravenosas. Por otra parte, en los individuos menores de 45 años las condiciones que más se asocian al tromboembolismo venoso incluyen el uso de drogas intravenosas, los estados de trombofilia, el embarazo y el uso de contraceptivos orales(10).

Di Minno y col.(12) en un estudio multicéntrico determinaron la prevalencia de los factores de riesgo para el tromboembolismo venoso entre pacientes con cuadros de trombosis venosa reciente, (incluyeron trombosis venosa superficial, TVP y TEP), de menos de 1 año de presen-

tación, asistidos por cirujanos generales. La prevalencia de tromboembolismo fue de 3,4% en las mujeres y 2,4% en los hombres. Alrededor del 20% de los pacientes tenían un importante factor de riesgo y el 5% tenían al menos 2 factores de riesgo sin que hubiera diferencia entre hombres y mujeres.

Los factores de riesgo más frecuentes fueron historia de tromboembolismo venoso, tabaquismo, historia de abortos, terapéutica con estrógenos, obesidad y venas varicosas. Los factores de riesgo, que serán analizados con detalla mas adelante, incluyen los hereditarios (mutaciones del factor V Leiden; mutación del gen para la protrombina G20210A; deficiencias de la proteína C, proteína S, y antitrombina. La hiperhomocisteinemia y los niveles aumentados en plasma de los factores I (fibrinógeno), VIII y XI, que pueden ser hereditarios o adquiridos, son también factores de riesgo a tener presentes. Los factores de riesgo adquiridos incluyen las enfermedades malignas, la hospitalización, la cirugía, el trauma venoso, la inmovilización, la terapéutica estrogénica el embarazo y el síndrome antifosfolipídico. Los factores de riesgo para el primer episodio de tromboembolismo venoso lo son también para las recurrencias(13).

Las recurrencias en 1719 pacientes en un seguimiento promedio de 7.4 años para los que tuvieron TVP y de 6,1 años para aquellos con diagnósticos de TEP, fue de 588 recurrencias en 404 pacientes, entre los que el 86% recibió tratamiento anticoagulante con heparina durante un promedio de 5,9 días y un promedio de anticoagulación oral de 198 días(4).

Después de un seguimiento medio de 50 meses, el 22% tuvo recurrencia de tromboembolismo venoso con una incidencia acumulativa de 11% al año, 19,6 % a los 3 años, de 29,1% a los 5 años y del 39,9% a los 10 años(14).

La presencia de un filtro en la vena cava no excluye la posibilidad de una TVP recurrente o un TEP(15). También las recurrencias, síndro-

	Tvp RECURRENTE	Sind. Pstromotico	Tasa de sobrevida
2 años	17%	25%	80%
5 años	24%	30%	74%
8años	30%	30%	69%

Tabla 2: Trombosis venosa profunda. Complicaciones a largo plazo (14)

me post-trombótico y mortalidad pueden verse en la Tabla 2, datos que fueron publicado en 1997(16) y donde 529 pacientes con TVP sintomáticas, fueron tratados con heparina de bajo peso molecular y anticoagulación oral, esta última mantenida durante 3 meses.

Las recurrencias resultaron ser más frecuentes en el hombre que en la mujer. Según el estudio de Kyrle PA y col. (Tabla 3) (17).

Estos datos plantean la necesidad de prolongar la anticoagulación y con ello disminuir los riesgos de complicaciones tardías.

¿Son extrapolables a la población de Argentina los valores reflejados en otros países? La incidencia de esta patología en los EEUU y entre la población caucásica hace que podamos calcular que alrededor de 58.000 TVP, 50.000 embolias de pulmón y 34.000 tromboembolias de pulmón fatales se producirían anualmente en la Argentina, valores variables según el grupo etario que se valore.

La trombosis venosa de miembros superiores, si bien menos frecuente que la de miembros inferiores, tiene una importante tasa de mortalidad y de reincidencia. En un seguimiento medio de 13 meses hubo significativa incidencia de mortalidad y TEP que fue de entre 13 y 23%, para el 1er. mes, 31 y 44% a los 3 meses y entre 40 y 59% a los 12 meses, según este comprometida las venas subclavia/axilar o yugular interna(18,19).

Los factores de riesgo para las TVP de miembros superiores involucran a los catéteres centrales o marcapasos en el 65% de los pacientes, enfermedades malignas en el 37%, concomitante presencia de TVP de miembros inferiores (11%) o antecedentes de TVP (11%). Mientras que el 33% de los pacientes tenían múltiples factores de riesgo, en el 21% no se hallaron facto-

res de riesgo aparentes(20). Estas revisiones indican que las TVP de miembros superiores son tan serias como la de los miembros inferiores y deben ser tratadas con el mismo criterio que estas.

El cáncer es un riesgo conocido para el TEP y TVP y las muertes por tromboembolias venosas son más frecuentes que la mortalidad anual de mujeres por cáncer mamario(21) y el tromboembolismo venoso contribuye a la mala evolución de estos pacientes. Los tromboembolismos venosos diagnosticados en la autopsia son elevados en los pacientes con cáncer y se encuentran en el orden del 50%(22).

Las muertes de pacientes por cáncer en los EEUU, son 550.000 anuales que llevado a la población de Argentina representaría alrededor de 80.000 decesos por año, cifra inferior a las muertes producidas por fenómenos trombóticos, arteriales y venosos. Es importante señalar que muchas TVP o TEP no tienen manifestaciones clínicas en el postoperatorio pero se pueden presentar hasta varias semanas posteriores a una cirugía(23).

La base farmacológica para el tratamiento de las trombosis comenzó a principios de l siglo 20, cuando la heparina fuera descubierta, en 1911, por Doyon e independientemente por McLean en 1916, quien la aisló del hígado y la llamó heparina(24).

La droga, preparada en cantidades suficientes por Best y colaboradores en Toronto en 1936 fue utilizada por Gordon Murray para el tratamiento de la trombosis postquirúrgica(25).

El estudio publicado por Kakkar y col.(26) en 1975, fue la base del manejo postoperatorio preventivo de la TVP al mostrar la efectividad de bajas dosis de heparina en la prevención del tromboembolismo venoso. La dosis en este tra-

Resultados	Hombres	Sind. Pstromotico	Tasa de sobrevida
(n = 373)	Mujeres	25%	80%
(n = 453)	p	30%	74%
Recurrencia de TVP (%)	30%	30%	69%
36 meses.	20.0	6.0	<0.001
5 años (recurrencia)			
Estimada Kaplan-Meier (%)	30.7	8.5	<0.001

Tabla 3: Porcentual de recurrencias después de 36 meses y posibilidad de recurrencias a los 5 años según el criterio de probabilidad de Kaplan-Meier

bajo fue de 5000 U de heparina administrada por vía subcutánea cada 8 horas, mostrando que la incidencia de TVP descendió de 24.6% en el grupo control a 7.7% en el grupo de pacientes tratado con heparina.

Estos resultados modificaron la terapéutica en el postquirúrgico y en los EEUU en el año 1994, el 90% de los cirujanos generales, refirieron el uso rutinario de la tromboprolifaxis(27).

Existe un consenso universal para el uso de dosis fijas de heparina regular no fraccionada o de heparina de bajo peso molecular para la profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes que serán sometidos a cirugía. El American College of Chest Physicians, el Surgical Care Improvement Project, la International Union of Angiology, y la National Comprehensive Cancer Network han elaborado guías específicas para la profilaxis en estas circunstancias(28).

Hay estudios que sugieren que la mayoría de los tromboembolismos venosos ocurren en pacientes ambulatorios y que su frecuencia esta muy relacionada con los pacientes que estuvieron internados. El estudio de Spencer y col.(29) muestra que hay más TEV dentro de los 3 meses que siguen a la internación que durante la hospitalización. Entre 516 pacientes que habían tenido una hospitalización reciente y que subsecuentemente desarrollaron un cuadro de tromboembolismo venoso, solo el 42,8% habían recibido profilaxis con anticoagulantes. Por ello la prevención durante la internación es de importancia fundamental para prevenir el tromboembolismo venoso después de la externación.

Valoración del costo / beneficio

La TVP y el TEP tienen, como hemos podido apreciar de la lectura de los párrafos anteriores, una importante morbilidad y mortalidad y, extendido en el tiempo, se presentan otras complicaciones que alteran las condiciones fisiológicas del paciente, especialmente el síndrome post-trombótico y la hipertensión pulmonar secundaria.

Pacientes con tromboembolismo venoso reciben tratamiento anticoagulante para tratar el evento agudo, iniciando con heparina de bajo peso molecular o heparina regular no fraccionada con el objeto de prevenir un nuevo cuadro especialmente prevenir el tromboembolis-

mo pulmonar. Los datos clínicos indicarían que la heparina de bajo peso molecular podría ser más eficaz la heparina no fraccionada. Una nueva molécula, el fondaparinux, puede ser usada como alternativa de la heparina de bajo peso molecular.

Para valorar el costo-beneficio del tratamiento de los síndromes tromboembólicos venosos, debe tenerse en cuenta el tratamiento agudo, la terapéutica prolongada y las eventuales complicaciones trombóticas y sus secuelas.

La eficacia de la heparina regular no fraccionada y de la heparina de bajo peso molecular en la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso, es admitida universalmente. Siendo la heparina de bajo peso molecular más costosa que la heparina regular, es necesario comparar la eficacia de ambas y su seguridad con los costos que determina el uso de cada una de ellas.

McGarry y col.(30) muestran que en los pacientes internados con enfermedades agudas, que no tienen tromboprolifaxis, los costos son más bajos que aquellos que reciben enoxaparina o heparina regular no fraccionada, pero las posibles complicaciones tromboembólicas y muerte son menores por el uso de heparina de bajo peso molecular, que por el uso de la heparina regular, comparados con los que no tuvieron profilaxis.

A conclusiones similares arriban en Alemania Schadlich y col.(31) en pacientes inmovilizados internados con enfermedades agudas comparando los pacientes sin tromboprolifaxis o con dosis bajas de heparina o con enoxaparina.

Los recursos que se utilizan y los costos médicos directos en el cuidado de pacientes con TVP y/o TEP fueron calculados en los EEUU, entre 6700 y 7200 dólares por paciente que con la evolución anualizada llegaron a alcanzar entre los 17.000 y 25.000 dólares(32).

La prevalencia de las úlceras venosas es alrededor de 300 por 100.000 pacientes el 25% de las cuales es secundaria a TVP(33). Se estima entre 720 millones a 1000 millones de dólares en los países de Europa Occidental y de 3.000 millones de dólares en los EEUU es el costo anual en la atención de estos pacientes(34, 35).

No podemos extrapolar estas cifras a Argentina u otros países de Latinoamérica, ya que las condiciones de organización sanitaria y costos médicos son diferentes y no conocemos estadísticas publicadas que nos aporten datos en ese sentido.

Recientemente Kearon y col.(36) han publicado un estudio que puede ser de importancia para los países Latinoamericanos. Mostraron que dosis fijas de heparina no fraccionada administradas por vía subcutánea y sin monitoreo de laboratorio, fueron tan eficaces y seguras como las dosis de heparina de bajo peso molecular en el tratamiento de pacientes con tromboembolismo venoso, pudiendo ser una alternativa, ya no solo para el tratamiento hospitalario sino también domiciliario permitiendo una sensible disminución de los costos médicos.

Independientemente de la relación costo/beneficio, lo que debemos tener en cuenta es que la prevención y la terapéutica precoz de los tromboembolismos venosos, disminuyen sensiblemente los costos médicos inmediatos y las complicaciones tardías. Con la utilización de compuestos de acción directa sobre la trombina y el factor X activado (Dabigatran, Rivaroxaban, etc.)(37) se abrirán nuevos interrogantes en los costos de la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas.

Bibliografía

1. Older concepts of blood coagulation en A history of blood coagulation by C A Jr Owen, Chapter 1, editado por WL Nichols y EJ W Bowie, Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minnesota.
2. Owen CA Jr. Historical account of tests of hemostasis. *Am J Clin Pathol* 1990;93: S3-8.
3. Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest*. 2000;118:1680-4.
4. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86:452-63.
5. Bick RL. Low molecular weight heparin in the outpatient management of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1999;25 (suppl 3):97-9.
6. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review.. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25:1-5.
7. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:23-9.
8. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5:692-9.
9. Benard E, Lafuma A, Ravaud P. Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Presse Med*. 2005;34:415-9
10. Liu HS, Kho BC, Chan JC, Cheung FM, Lau KY, Choi FP, Wu WC, Yau TK. Venous thromboembolism in the Chinese population--experience in a regional hospital in Hong Kong . *Hong Kong Med J*. 2002;8:400-5.
11. Cheuk BL, Cheung GC, Cheng SW. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population. *Br J Surg*. 2004;91:424-8.
12. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al The First Ambulatory Screening On Thromboembolism (fast) Study Group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1459-66.
13. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med*. 2001;1:7-26
14. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92:199-205.

15. Kim V, Spandorfer J. Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Emerg Med Clin North Am.* 2001;19:839-59.
16. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica.* 1997;82:423-8.
17. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004;350:2558-63.
18. Ascher E, Salles-Cunha S, Hingorani A. Morbidity and mortality associated with internal jugular vein thromboses. *Vasc Endovascular Surg.* 2005; 39:335-9.
19. Hingorani A, Ascher E, Marks N, et al. Morbidity and mortality associated with brachial vein thrombosis. *Ann Vasc Surg.* 2006;20:297-300.
20. Hingorani AP, Ascher E, Markevich N, et al. Prospective evaluation of combined upper and lower extremity DVT. *Vasc Endovascular Surg.* 2006;40:131-4.
21. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1996;93:2212-45.
22. Rickles FR, Levine MN. Epidemiology of thrombosis in cancer. *Acta Haematol* 2001;106:6-12.
23. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107 (suppl.): I-22-I-30.
24. Current methods of therapy: Heparin en A history of blood coagulation by C A Jr Owen, Chapter 25, editado por WL Nichols y EJ W Bowie, Mayo Foundation for Medical Education and Research, Rochester, Minnesota, USA.
25. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. Factor Xa inhibition. *Eur J Clin Invest.* 2005;35 Suppl 1:1-3.
26. Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet.* 1975;2:45-51.
27. Caprini JA, Arcelus JJ, Hoffman K, et al. Prevention of venous thromboembolism in North America : results of a survey among general surgeons. *J Vasc Surg.* 1994;20:751-8.
28. Zurawska U; Parasuraman S, Goldhaber SZ. Prevention of Pulmonary Embolism in General Surgery Patients *Circulation.* 2007;115:e302-e307.
29. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007;167:1471-5.
30. McGarry LJ, Thompson D, Weinstein MC, Goldhaber SZ. Cost effectiveness of thromboprophylaxis with a low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in acutely ill medical inpatients. *Am J Manag Care.* 2004;10:632-42.
31. Schadlich PK, Kentsch M, Weber M et al. Cost effectiveness of enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolic complications in acutely ill medical inpatients: modelling study from the hospital perspective in Germany . *Pharmacoeconomics.* 2006;24:571-91.
32. Macdougall DA, Feliu AL, Boccuzzi SJ, Lin J. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63 (20 Suppl 6):S5-S15.
33. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Leg ulcer etiology: a cross sectional population study. *J Vasc Surg* 1991;14:557-64.
34. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997;48:67-9.
35. McGuckin M, Waterman R, Brooks J, et al. Validation of venous leg ulcer guidelines in the United States and United Kingdom . *Am J Surg* 2002;183:132-7.
36. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296:935-42.
37. Altman R. Nuevos anticoagulantes. La era de los anticoagulantes post-dicumarínicos en Trombosis. Tomo 1 Fisiología, Fisiopatología. Editor Raúl Altman. Editorial Akadia Buenos Aires, 2005; pág 479-98.