

Cirugía y Cirujanos

Volumen
Volume 70

Número
Number 1

Enero-Marzo
January-March 2002

Artículo:

Seguridad y eficacia de enoxaparina en la prevención de enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía de abdomen.
Estudio preliminar

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



www.medigraphic.com

Seguridad y eficacia de enoxaparina en la prevención de enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía de abdomen. Estudio preliminar

Dr. Gilberto Guzmán Valdivia-Gómez,* Dra. Ma. Teresa Soto-Guerrero,* Dra. Alicia Flores-Cortés,[†]
Dr. Edgar Rico-Sierra,[‡] Dr. Salvador Orozco-López,[§] Dr. Carlos Nava-Pineda,^{||} Dr. Alberto Herrera-Bastarachea,[¶] Dr. Jaime Cárdenas-Elizondo,^{**} Dr. Héctor Diarte-Vega,^{**} Dr. Rómulo Armenta-Flores,^{††} Dr. Francisco Andrés Gómez-Bautista^{‡‡}

Resumen

Introducción: la tromboembolia pulmonar (TEP) secundaria a trombosis venosa profunda (TVP) de los miembros inferiores es una entidad frecuente y se debe fundamentalmente a la falta de medidas profilácticas en pacientes de riesgo sometidos a intervención quirúrgica

Material y métodos: se realiza el presente estudio multicéntrico, prospectivo, transversal y descriptivo en la que se incluyeron a 96 pacientes a quienes se les realizó procedimiento quirúrgico abdominal y se les administró 40 mg de enoxaparina subcutánea, una sola dosis al día.

Resultados: de los procedimientos que se realizaron, la colecistectomía y apendicectomía fueron las más frecuentes, 45.8% y 10.4% respectivamente.

Todos los pacientes presentaron al menos un factor de riesgo y 95.8% presentaron alguno de los siguientes: la presencia de várices de miembros inferiores, obesidad, tabaquismo, reintervención quirúrgica o antecedente de infarto agudo de miocardio. En relación a la hemorragia en el posoperatorio dos pacientes (2.2%) presentaron hemorragia mayor y fueron en los primeros dos días de tratamiento. Dieciocho pacientes (19.1%) presentaron hemorragia menor que se presentó desde el primer día hasta el día número 11. No hubo cambios significativos en las cifras del tiempo de protrombina y tromboplastina parcial en los pacientes que recibieron el tratamiento

Summary

Introduction: Thromboembolic pulmonary (TEP) secondary to deep venous thrombosis (DVT) of the inferior limbs continues to be a frequently found entity and is fundamentally caused by of the prophylactic measures at-risk patients who had surgery.

Material and methods: We have done this multicenter prospective, transversal and descriptive trial in which 96 patients were included who had abdominal surgery and to whom we administered 40 mg of subcutaneous enoxaparine in a single daily dose.

Results: Among the most frequent abdominal operations performed were cholecystectomy and appendectomy, 4.5 and 10.4% respectively. All patients presented at least one risk factor and 95% presented one of the following: presence of varicose of the lower limbs; obesity; smoking habit; repeated surgery, or antecedents of acute myocardium infarct. With reference to postoperative bleeding, two patients (2.2%) had a major bleeding during the first 2 days of treatment. Eighteen patients (19.1%) had minor bleeding from day one to day eleven. No significant changes were present in the prothrombin time and partial thromboplastin figures on patients who received treatment, but hemoglobin and hematocrit were significantly lower than in those who received non-steroid anti-inflammatory ($p < 0.05$) in those who did not receive it ($p = 0.1$).

* Servicio de Cirugía General del Hospital General Regional No. 1 "Gabriel Mancera" IMSS, México, D.F.

[†] Servicio de Cirugía General del Hospital Regional del ISSSTE, Monterrey, Nuevo León.

[‡] Servicio de Cirugía General del Hospital General de Zona No. 58 IMSS, Tlalnepantla, Estado de México.

[§] Servicio de Cirugía General del Hospital General de Zona No. 14 IMSS, Guadalajara, Jalisco.

^{||} Servicio de Cirugía General del Hospital General de Zona "Francisco del Paso y Troncoso" IMSS, México, D.F.

[¶] Servicio de Cirugía General del Hospital General de Zona "Juárez" IMSS, Mérida, Yucatán.

^{**} Servicio de Cirugía General del Hospital General de Zona No. 25 IMSS, Monterrey, Nuevo León.

^{††} Servicio de Cirugía Cardiovascular y de Tórax del Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato.

^{‡‡} Servicio de Cirugía General del Hospital General de Zona No. 25 IMSS, México, D.F.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Gilberto Guzmán Valdivia Gómez

Amores 43 B-105 Colonia del Valle C.P. 03100, México, D.F. guzvaldi@yahoo.com.

Teléfono: 55-43-81-71. Fax: 55-43-08-00

Recibido para publicación: 22-10-2001.

Aceptado para publicación: 17-12-2001.

to, pero la hemoglobina y hematócrito fueron significativamente más bajos en quienes recibieron AINES ($p = 0.05$), que en quienes no lo recibieron ($p = 0.1$). En dos pacientes (2.2%) se identificó reacciones de hemorragia mayor, dos pacientes presentaron reacciones adversas (2.2%), uno con dolor en el sitio de aplicación de la heparina de bajo peso molecular y uno con prurito en manos y pies.

Ningún paciente presentó trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Discusión: Se concluyó que la utilización de heparina de bajo peso molecular es seguro y eficaz en la profilaxis de enfermedad tromboembólica en pacientes que van a ser sometidos a cirugía abdominal y que presentan algún factor de riesgo.

Palabras clave: tromboflebitis, trombosis venosa, enoxaparina, tromboembolia pulmonar.

Two patients had major bleeding (2.2%), and two presented adverse reactions (2.2%), one with pain at application site of low weight heparin and one with pruritus in hands and feet. No patient presented deep venous thrombosis or pulmonary emboli.

Discussion: We conclude that utilization of low weight heparin is safe and efficient in prophylaxis of thromboembolic disease in patients who will be operated on and who present a risk factor.

Key words: Thrombophlebitis, Venous thrombosis, Enoxaparine, Pulmonar thromboemboly.

Introducción

La enfermedad tromboembólica es una entidad que se caracteriza principalmente por la formación de trombos en las venas de mediano y gran calibre de los miembros inferiores que formarán émbolos, que a través del sistema venoso de la cava inferior, llegan a las cavidades cardiacas derechas, y de ahí a la arteria pulmonar llegando a pequeños o grandes segmentos pulmonares, desarrollando tromboembolia pulmonar que incluso puede provocar la muerte.

El origen de estos trombos en las venas, principalmente de los miembros inferiores, se debe a un estado de hipercoagulabilidad, a lesión de las paredes venosas y/o estasis sanguínea prolongada que termina con la formación de coágulos (tríada de Virchow).

Diferentes estudios clínicos⁽¹⁻³⁾ han demostrado que la enfermedad tromboembólica se presenta principalmente en pacientes sometidos a cirugía, y de ellos, la cirugía ortopédica de miembros inferiores, cirugía en la cavidad pélvica y cirugía oncológica, juegan un papel preponderante en el desarrollo de la enfermedad. No se sabe la prevalencia de esta entidad en México, pero se ha calculado^(4,5) una incidencia aproximada de 160,000 casos por año de trombosis venosa profunda (TVP), 70,000 casos anuales de embolia pulmonar (EP), de los cuales 20,000 son sintomáticos fatales⁽⁵⁾ lo que condiciona la necesidad de llevar a cabo medidas profilácticas efectivas para disminuir la presencia de esta entidad que no sólo puede pasar inadvertida, o manifestarse en el postoperatorio inmediato, sino que puede presentarse tardíamente o con sus secuelas.

La profilaxis de la enfermedad tromboembólica se ha llevado clásicamente con dosis subcutáneas de heparina no fraccionada cada 8 o 12 horas. El advenimiento de la heparina de bajo peso molecular, como la enoxaparina, ha simplificado la administración del medicamento profiláctico a una sola dosis.

Las causas principales de no llevar a cabo las medidas profilácticas para evitar la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) son que no se toma en cuenta a esta entidad como enfermedad frecuente y grave, y por la creencia de incrementar el riesgo de hemorragia en el trans y posoperatorio inmediato.

El presente trabajo demuestra los resultados de un estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, no comparativo de la seguridad y eficacia de la enoxaparina en pacientes sometidos a cirugía.

Pacientes y método

Se incluyeron a 96 pacientes consecutivos programados para un procedimiento quirúrgico mayor de abdomen (Cuadro I), a su ingreso se les clasificó su estado físico en normal o anormal después de haberles realizado un examen clínico completo (Cuadro II). El grado de obesidad se calculó de acuerdo al "índice de masa corporal de quelet", que consiste en la relación (peso/estatura²). Se inició la heparina de bajo peso molecular dentro de las dos horas previas al procedimiento quirúrgico.

Se evaluaron 14 factores de riesgo (Cuadro III), tanto personales como antecedentes familiares de trombosis, se tomó en cuenta también el tipo de técnica anestésica, tiempo quirúrgico, pérdida sanguínea durante el procedimiento y la necesidad de sustitutos, y el tiempo de tratamiento requerido con enoxaparina.

Para evaluar clínicamente la hemorragia postoperatoria (complicación temida con el uso de las heparinas) se tomaron en cuenta los 10 primeros días del posoperatorio, tomándose en consideración el tamaño del hematoma en el sitio de aplicación de enoxaparina y presencia de hemorragia en la herida quirúrgica o en otra área; de acuerdo a estos parámetros se clasificó como hemorragia mayor si se presenta hemorragia

activa en herida quirúrgica posterior al cierre de la misma y después de hemostasia adecuada, que el paciente presentara disminución en sus cifras de hemoglobina de 2 mg/ml o más en el postoperatorio y/o que requiriera de transfusión sanguínea mínima de dos paquetes globulares o que el paciente presentara hemorragia retroperitoneal. Se consideró hemorragia menor cuando se presentara hematoma en el sitio de aplicación mayor a 5 cm de diámetro y/o intolerancia a la palpación de la herida quirúrgica sin datos de infección.

Se compararon los datos de laboratorio, entre el basal (preoperatorio), día cinco y día siete; éstos incluyeron hemoglobina, hematocrito, y plaquetas, estudios relacionados con hemorragia y efectos secundarios de la heparina.

Sabiendo que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incrementan el efecto de los anticoagulantes, se tomó en cuenta la relación existente entre la administración de estos medicamentos y los cambios en los parámetros de laboratorio arriba anotados.

Además de los exámenes de laboratorio, se registró también la presencia de signos clínicos de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Se tomaron como reacciones adversas a la hemorragia mayor, de acuerdo a los criterios mencionados para éste, dolor en el sitio de aplicación de la enoxaparina y prurito.

El análisis estadístico se llevó a cabo en tres etapas; en la primera se calcularon las frecuencias simples y porcentajes, la segunda etapa consistió en comparar, mediante t de Student las diferencias entre los resultados de laboratorio basal y días 5 y 7 así como entre los días 5 y 7. Mismo tratamiento estadístico se realizó en los pacientes con uso de AINEs previo o posterior a la cirugía. En la tercera etapa se efectuó un análisis de varianza (ANOVA) cuando se requirió la comparación de las tres medias de resultados de laboratorio antes mencionados, pero comparando los tres momentos a la vez: basal, día cinco y siete, considerando a todos los pacientes y después separando por el uso de AINEs antes y/o después de la cirugía.

Los pacientes firmaron carta de consentimiento informado y el estudio fue aceptado por el comité local de investigación.

Resultados

De los 96 pacientes estudiados, 26 fueron hombres (27%) y 70 mujeres (73%), la edad osciló de 30 a 89.6 años con una media de 59.3; la diferencia observada en cuanto a edad no fue significativa ($p = 0.5$).

El examen clínico completo en los pacientes permitió clasificarlos en normal (93%) y anormal (7%), el cuadro II resume las condiciones clínicas de los pacientes.

Cuadro I. Procedimiento quirúrgico en pacientes bajo tratamiento con enoxaparina

Procedimiento quirúrgico	Diagnóstico de ingreso	No. pacientes	(%)
Colecistectomía	Colecistitis crónica litiasica	44	(45.8)
Apendicectomía	Apendicitis aguda	10	(10.4)
Exploración de la vía biliar	Estenosis de vía biliar	6	(6.2)
Colectomías	Enfermedad diverticular del colon	5	(5.2)
Plastía de pared	Hernia postincisional	5	(5.2)
Funduplicatura abierta	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	3	(3.1)
Sigmoidectomía	Cáncer de sigmoides	3	(3.1)
Vagotomía + piloroplastía	Estenosis pilórica	2	(2.0)
Colectomías	Colitis ulcerativa crónica inespecífica	2	(2.0)
Pielolitotomía	Litiasis renoureteral	2	(2.0)
Sigmoidectomía	Vólvulos de sigmoides	2	(2.0)
Hemicolectomía derecha	Cáncer de ciego	1	(1.1)
Hemigastrectomía	Cáncer gástrico	1	(1.1)
Nefrectomía	Cáncer renal	1	(1.1)
Lavado de cavidad	Absceso pancreático	1	(1.1)
Transposición de colon	Estenosis esofágica por cáusticos	1	(1.1)
Resección intestinal	Fístula enterocutánea	1	(1.1)
Cistogastroanastomosis	Pseudoquiste de páncreas	1	(1.1)
Coledocoduodenoanastomosis	Coledocolitiasis	1	(1.1)
Liberación de adherencias	Oclusión intestinal por bridas	1	(1.1)
Drenaje de absceso abdominal	Colección intracavitaria residual	1	(1.1)
Resección transuretral de próstata	Hipertrofia prostática	1	(1.1)
Cistouretrosuspensión	Incontinencia urinaria	1	(1.1)
Total		96	(100)

Del total de los 14 factores de riesgo, todos los pacientes al menos presentaron uno; 23 pacientes (24%) tuvieron dos, 22 (23%) presentaron tres, 10 (10.4%) presentaron cuatro, ocho (8.3%) presentaron cinco factores de riesgo, cinco pacientes (5.2%) presentaron seis y uno (1%) presentó siete factores de riesgo. De los factores de riesgo registrados los más frecuentes fueron la presencia de várices de miembros inferiores en 58.3%, obesidad en 52.1%, tabaquismo 35.4%, reintervención quirúrgica en el 26% y antecedente de infarto agudo del miocardio en 11.5%. Cabe mencionar que en 95.8% de los casos se presentó al menos uno de estos cinco factores de riesgo.

En el cuadro I se muestran las entidades clínicas de acuerdo a la 10ª Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10ª) y las técnicas quirúrgicas utilizadas y las causas más frecuentes son la litiasis vesicular con una frecuencia de 45.8% y la apendicitis aguda en 10.4%.

Respecto al procedimiento anestésico utilizado, 79 pacientes (82.2%) recibieron anestesia general, 16 (16.7%) bloqueo peridural y 1 (1.1%) recibió anestesia subaracnoidea.

El tiempo promedio de duración de cirugía fue de una hora con ochenta y siete minutos, con un intervalo de 35 minutos hasta 4 horas y cuarenta minutos.

Respecto a la pérdida de sangre durante el tiempo quirúrgico, en 93 pacientes (96.9%) fue la habitual para el tipo de cirugía realizada, pero en tres pacientes (3.1%) se consideró como excesiva. De los 96 pacientes, 3 recibieron solución tipo Haemacel como expansor del plasma. En cuanto a sustitución de derivados sanguíneos, 12 pacientes (12.5%) recibieron algún sustituto, 8 pacientes (57.1%) recibieron paquete globular, dos recibieron plasma (14.3%), dos pacientes recibieron paquete globular y plasma (14.3%).

El tiempo promedio de tratamiento con enoxaparina fue de 7.7 días con una desviación estándar de 2.1 días. Veinte pacientes (20.8%) recibieron tratamiento entre uno y seis días mientras que 76 (79.2%) recibieron la heparina de bajo peso molecular entre 7 y 11 días.

Cuadro II. Estado clínico de los 96 pacientes bajo tratamiento con enoxaparina previo a cirugía

Examen físico	Normal	%	Anormal	%
Apariencia general	89	92.7	7	7.3
Piel y tejidos blandos	87	90.6	9	9.4
Ojos	87	90.6	9	9.4
Oídos, nariz y garganta	91	94.8	5	5.2
Corazón	89	92.7	7	7.3
Tórax	89	92.7	7	7.3
Abdomen	53	55.2	43	44.8
Neurológico	92	95.8	4	4.2
Columna y extremidades	77	80.2	19	19.8
Urogenital	90	93.8	6	6.3

En relación a la hemorragia mayor en el postoperatorio, un paciente (1.1%) lo presentó en el primer día de tratamiento, y otro paciente (1.1%) en el segundo día, a partir del tercer día ya no hubo esta complicación. Dieciocho pacientes (19.1%) presentaron sangrado menor que se presentó desde el primer día hasta el día número 11. La diferencia de presentación de relación al día de presentación entre sangrado mayor y menor tiene diferencia significativa ($p = 0.008$)

En relación con los cambios en las cifras en los exámenes de laboratorio basales (Cuadro IV), para el 5º día se observó que los valores dentro de límites normales disminuyó: la hemoglobina en un 4%, hematócrito en 4.8%. en plaquetas 0.4%; para el 7º día la hemoglobina, hematócrito y plaquetas aumentaron en comparación al quinto día, pero sólo el tiempo de tromboplastina fue un poco más alto que en el resultado basal. Del análisis estadístico, a través de la prueba "t de Student" y análisis de varianza del cuadro IV, se demuestra que la disminución de hemoglobina y hematócrito son estadísticamente significativas y en los tiempos de coagulación no demostraron diferencias significativas entre el basal y días 5 y 7 así como en la comparación entre los días 5 y 7. Tampoco hubo cambios significativos en las cifras de plaquetas posterior a la administración de enoxaparina.

Comparando los resultados de laboratorio entre los pacientes con uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en el pre y postoperatorio, la hemoglobina y hematócrito fueron significativamente más bajos en quienes recibieron AINES ($p = 0.05$), que en quienes no lo recibieron ($p = 0.1$).

En cuatro pacientes se identificaron reacciones adversas (4.2%) y en todos se suspendió el medicamento antes de los 10 días. En cuanto al tipo de reacciones adversas que se presentaron, dos pacientes tuvieron hemorragia mayor, uno tuvo dolor en el sitio de la aplicación de la enoxa-

Cuadro III. Factores de riesgo para trombosis venosa profunda

1. Várices en miembros inferiores
2. Obesidad
3. Tabaquismo
4. Reintervención quirúrgica
5. Infarto del miocardio
6. Cáncer
7. Tromboflebitis
8. Uso de anticonceptivos*
9. Insuficiencia cardíaca
10. Historia familiar de trombosis
11. Poliglobulia
12. Trombosis venosa periférica
13. Tromboembolia pulmonar
14. Otros factores**

* Sólo mujeres

** (Choque, EPOC, inmovilización prolongada, fracturas de tibia)

parina al cuarto día y uno presentó prurito en manos y pies a los seis días.

No hubo ningún paciente (0%) con sospecha de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Discusión

La enfermedad tromboembólica venosa debe considerarse una entidad que provoca gastos elevados para el paciente y grandes costos para las instituciones. A esta enfermedad no se le ha dado la importancia que merece porque los factores de riesgo para presentar esta enfermedad o sus secuelas se presentan con mucha frecuencia⁽⁶⁾, en nuestro trabajo los 96 pacientes presentaron al menos un factor de riesgo y para los pacientes que son sometidos a cirugía abdominal los principales factores de riesgo que encontramos son: várices de miembros inferiores, obesidad, tabaquismo, reintervención quirúrgica y antecedente de infarto agudo del miocardio.

Los mecanismos trombogénicos son secundarios a daño tisular con liberación de sustancias vasoactivas y activadores plaquetarios. La heparina inhibe la acción de la trombina (anti-trombina) y las heparinas de bajo peso molecular, como la enoxaparina, inhiben la etapa de amplificación trombogénica a partir del factor Xa.

En el presente trabajo se manifiestan las cirugías de mayor frecuencia en los servicios de cirugía, así como el tipo de anestesia administrado y el tiempo quirúrgico utilizado, por lo que los pacientes en riesgo se encuentran en procedimientos quirúrgicos de todos los días.

La enoxaparina se administró de uno a 11 días, dependiendo del tipo de cirugía y evolución postoperatoria de los pacientes, otros estudios reportan resultados similares⁽⁷⁾, aunque hay trabajos que proponen tiempo de profilaxis de hasta 4 semanas en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera^(8,9).

Una de las causas de no utilizar a la heparina y preferir a las de bajo peso molecular es el miedo a presentar trastornos hemorrágicos en el transoperatorio y en el postoperatorio inmediato con la formación de hematomas y equimosis; en el estudio de Merli y cols.⁽¹⁰⁾ demostraron una incidencia de 2.1% en los pacientes que recibieron heparina no fracciona-

da, 1.7% con enoxaparina en 298 pacientes estudiados; en nuestro trabajo la complicación se presentó en el 2.2% y ésta sucedió en las primeras 48 horas de tratamiento, por lo que la hemorragia no debe detener al cirujano al uso de los métodos profilácticos, principalmente la heparina de bajo peso molecular. En este trabajo no se observó trombocitopenia secundaria a la administración de enoxaparina; Labas y colaboradores en un estudio de eficacia y seguridad de la enoxaparina como método profiláctico en casa tampoco demostraron esta complicación⁽¹¹⁾. Burgess y Chong⁽¹²⁾ en Australia reportaron menor efecto de agregación plaquetaria en pacientes tratados con heparina fraccionada que en pacientes tratados convencionalmente con dosis intravenosa de heparina.

Del mismo modo no hubo alteración en los niveles de los tiempos de coagulación, tanto de protrombina como de tromboplastina parcial, similar a lo encontrado por Leizorovicz A⁽¹³⁾. En lo referente a la disminución de la hemoglobina y hematócrito observada en los pacientes, en el postoperatorio, seguramente fue secundario al sangrado habitual por el procedimiento quirúrgico. Es importante hacer notar el incremento en la disminución de la hemoglobina y hematócrito en los pacientes que recibieron AINES en el pre y postoperatorio, lo que significa la potencialización del efecto anticoagulante con la asociación de heparina de bajo peso y antiinflamatorios no esteroideos, por lo que su combinación debe tomarse en cuenta, o bien, para disminuir la dosis de los antiinflamatorios, o bien, reducir la dosis de la heparina de bajo peso molecular.

En el presente trabajo no se presentó trombosis venosa profunda ni cuadro de tromboembolia pulmonar, por lo que la efectividad de la enoxaparina fue real.

La profilaxis con enoxaparina en pacientes sometidos a intervención quirúrgica de abdomen es útil y segura y debe realizarse en pacientes que presentan factores de riesgo para presentar enfermedad tromboembólica. Es útil porque disminuye el riesgo de presentar enfermedad tromboembólica y como consecuencia evita morbi-mortalidad en el paciente relacionadas con la tromboembolia pulmonar, ahorro en estancia hospitalaria y la no-presentación de secuelas postrombóticas que requieren métodos diagnósticos y tratamientos a

Cuadro IV. Relación de las medias de los resultados de laboratorio, basal, días 5 y 7

Parámetro	Basal	5º día	7º día
Hemoglobina	13.5 mg/dl	12.6 mg/dl	12.8 mg/dl
Hematócrito	41.4%	38.2%	40.0%
Plaquetas	244,880 mm ³	232,083 mm ³	237,872 mm ³
Tiempo de protrombina	12.7 seg	12.9 seg	12.4 seg
Tiempo de tromboplastina parcial	29.8 seg	30.1 seg	30.0 seg

largo plazo; es segura porque no se relaciona con incremento de hemorragia en la herida quirúrgica y áreas u órganos intervenidos quirúrgicamente.

Referencias

1. Clagett GP, Anderson FA, Heit H, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995;108(Suppl):312s.
2. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114(Suppl):531s-560s.
3. Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Intern Angiol* 1997;16:3-18.
4. Sigler L, 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.
5. Consenso Mexicano sobre enfermedad tromboembólica venosa. *Cir Cir* 2000;68(Suppl 6):S7-S8.
6. Bratzler DW, Raskob GE, Murria CK. Underuse of venous thromboembolism prophylaxis for general surgery patients. *Arch Intern Med* 1998;158:1909-12.
7. International Consensus Statement. Prevention of venous thromboembolism guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 1997;16:3-38.
8. Bergqvist D. Prolonged prophylaxis against postoperative venous thromboembolism. *Haemostasis* 1996;26:379-87.
9. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, Whitsett TL, Johnson GJ, Gardiner GA Jr, Landon GC, Jove M. Prolonged and enoxaparine therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:336-45.
10. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, Elias D, Grigg A, Musset D, Rodgers GM, Trowbridge AA, Yusen RD, Zawilska K. Subcutaneous enoxaparine once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
11. Labas P, Ohradka B, Vladimir J, Cambal M. The home treatment of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, forced mobilization and compression. *Int Angiol* 2000;19:303-7.
12. Burgess JK, Chong BH. The platelet proaggregating and potentiating effects of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and heparinoid in intensive care patients and healthy controls. *Eur J Haematol* 1997;58:279-85.
13. Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis. An updated meta-analysis. *Drugs* 1996;52(Suppl 7):30-7.

