

Recibido: 6 de marzo de 2001
Aceptado: 21 de junio de 2001

**Mayra Martínez
González,
Jorge Alberto
Castañón González**

Enfermedad tromboembólica venosa en la unidad de cuidados intensivos. Un problema no resuelto

RESUMEN

Se discute la epidemiología y factores de riesgo conocidos para trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Se enfatizan aquellos factores de riesgo que son específicos para la Unidad de Cuidados Intensivos y que son el común denominador del paciente grave y en estado crítico. Se comentan y discuten también las diversas estrategias para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda, así como de su complicación más temible, la tromboembolia pulmonar. Aún está por definirse una profilaxis para la enfermedad tromboembólica venosa basada en una adecuada estratificación de los factores de riesgo en este subgrupo de pacientes.

SUMMARY

The epidemiology and known risk factors for deep venous thrombosis and pulmonary embolism are reviewed. Specific risk factors for the critically-ill patient in the Intensive Care Unit are emphasized. The different strategies for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and its most feared complication, pulmonary embolism, are discussed. We conclude that although adequate prophylaxis for venous thromboembolism in this subgroup of patients is possible, adequate risk factor stratification is not yet well defined.

Unidad de Cuidados
Intensivos
y Medicina Crítica,
Hospital de
Especialidades
“Dr. Bernardo Sepúlveda
Gutiérrez”,
Centro Médico
Nacional Siglo XXI,
Instituto Mexicano
del Seguro Social

Correspondencia:
Mayra Martínez González,
Hospital
de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepúlveda
Gutiérrez”,
Centro Médico
Nacional Siglo XXI,
Av. Cuahtémoc 330,
Col. Doctores,
Deleg. Cuauhtémoc,
06725 Distrito Federal,
México.
Tel. y fax: 5627 6900,
extensión 1134.
Correo electrónico:
mayramarina@att.net.mx

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), con sus dos variantes, la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP), es una complicación frecuente y subestimada en el paciente grave y en estado crítico.¹ En este tipo de pacientes con reserva cardiopulmonar disminuida por la enfermedad subyacente, la profilaxis es de vital importancia debido a que la ETEV incrementa significativamente la morbilidad y mortalidad.²

En Estados Unidos de América del Norte se estima que la incidencia anual de ETEV es de 117 casos por 100 mil habitantes: 48 para TVP y 69 para TEP.³ Podría esperarse que la cifra de TVP fuera mayor que la de TEP, pues la mayoría de los émbolos alojados en las arterias pulmonares provienen de las extremidades inferiores, y se considera que 10 % de los pacientes con trombosis venosa profunda sufre TEP;

a su vez, los émbolos de otro origen (grasa, líquido amniótico, células tumorales, gas, entre otros) explican menos de 10 % de los casos de TEP. La falta de concordancia de dichas cifras se debe a la proporción de TVP que cursa subclínica. De los casos de TEP, 10 % es fatal. La ETEV es rara en los individuos jóvenes, pero se vuelve más frecuente conforme avanza la edad.⁴

En México, entre la escasa información disponible destaca la publicación de Ibarra Pérez, quien, por medio de flebografía radioisotópica, doppler, fibrinógeno marcado y flebografía radiológica, en 1985 estudió a pacientes con más de tres días de estancia en un servicio de neumología, encontrando una incidencia de TVP de 26 %.⁵ En el paciente en estado crítico, la incidencia se ha calculado entre 29 y 33 % para TVP,^{4,6} si bien es probable que sea mayor pues con frecuencia los casos cursan subclínicos o con poca sintomatología y pasan inadvertidos.

Palabras clave

Trombosis venosa
profunda,
tromboembolia
pulmonar,
enfermedad
tromboembólica
venosa, heparina

Key words

Venous
thromboembolism,
deep vein
thrombosis, low-
molecular-weight
heparin, heparin

Cade realizó un estudio en 119 pacientes de una unidad de cuidados intensivos general, en la cual diariamente durante una semana se empleó la flebografía radioisotópica para diagnóstico de TVP, identificando una incidencia de 29%;⁶ los factores que encontró asociados a TVP fueron falla circulatoria (con choque o insuficiencia cardiaca), cáncer e insuficiencia respiratoria. Hirsch efectuó otro estudio prospectivo en 100 pacientes de una unidad de cuidados intensivos no quirúrgicos, en el cual realizó doppler duplex de manera seriada, y encontró TVP proximal en 33 % de los pacientes; los factores de riesgo conocidos para TVP no discriminaron a los pacientes que la presentarían.⁷

El paciente en estado crítico habitualmente se encuentra con intubación orotraqueal para asistencia mecánica ventilatoria y bajo los efectos de agentes sedantes y relajantes, por lo que es prácticamente nula la posibilidad de que el paciente coopere para la evaluación clínica. La finalidad de esta exposición es revisar la fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y pro-

filaxis de la ETEV, en el contexto de la unidad de cuidados intensivos.

Fisiopatología

La formación de un trombo se considera resultado de la conjunción de tres condiciones: hipercoagulabilidad, estasis y daño endotelial, la conocida *tríada de Virchow*.^{1,8} Que la estasis forme parte de la fisiopatología de la ETEV se comprueba con los sitios donde con mayor frecuencia se presenta: miembros inferiores, que son los lugares de mayor capacitancia venosa. Cuando la estasis sanguínea se extiende por un tiempo mayor de 24 a 72 horas se forma fibrina, los leucocitos migran a través del endotelio, se fomenta la agregación plaquetaria, disminuye la formación local de activador tisular de plasminógeno y se inhibe la exposición de la sangre a la acción inhibidora de la proteína C activada. Este aspecto es sumamente relevante en la unidad de cuidados intensivos donde el paciente habitualmente se encuentra inmovilizado por períodos prolongados.⁹

En cuanto al endotelio, éste es responsable de la síntesis de moléculas relacionadas con la hemostasia, como el factor de Von Willebrand, fibronectina, elastina, colágena y factor tisular; además, el endotelio cuenta con mecanismos protectores contra trombosis que pueden alterarse ante daño endotelial, como la carga negativa de la membrana endotelial, la síntesis de inhibidores de la actividad plaquetaria como prostaciclina, ácido 13-hidroxioctadecadienoico, óxido nítrico así como la inhibición de depósitos de fibrina, degradación del adenosinfosfato y liberación del activador del plasminógeno.¹⁰

Los estados de hipercoagulabilidad son determinados de manera hereditaria o adquirida. Las trombofilias hereditarias o primarias más frecuentes son la resistencia a la proteína C activada, las deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S, y la mutación de la protrombina 20210A. La resistencia a la proteína C activada, descrita en 1993, es la causa hereditaria más frecuente de trombofilia,¹⁰ y ésta a su vez es la causa más frecuente de resistencia a la proteína C activada, es la mutación puntual en la posición 506 del gen codificador del factor V, la cual se conoce como *factor V de Leiden*.¹¹ El factor V

Cuadro I
Factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa

Factores de riesgo hereditarios	Factores de riesgo adquiridos
Resistencia a la proteína C activada	Edad mayor de 45 años
Deficiencia de antitrombina	Cirugía abdominal
Deficiencia de proteína C	Cirugía ortopédica
Deficiencia de proteína S	Cáncer
Deficiencia de cofactor II de la heparina	Obesidad
Disfibrinogenemias trombogénicas	Trombosis venosa previa
Deficiencia de plasminógeno	Traumatismos en miembros pélvicos
Deficiencia del activador tisular del plasminógeno	Infarto del miocardio
Deficiencia de factor XII	Insuficiencia cardíaca
Hiperhomocisteinemia hereditaria	Enfermedad vascular cerebral
Proteína A20210	Inmovilización prolongada
Elevación de factor Von Willebrand	Embarazo y puerperio
Deficiencia de trombomodulina	Uso de anticonceptivos orales
Deficiencia B ₂ glucoproteína I	Terapia de reemplazo hormonal
	Hiperhomocisteinemia adquirida
	Síndrome de anticuerpos anticoagulante/antifosfolípidos
	Policitemia vera
	Trombocitosis
	Catéteres venosos centrales

de Leiden se encuentra en 20 % de los pacientes con trombosis venosa profunda, y se calcula que el riesgo de TVP en heterocigotos para factor V de Leiden es cinco a 10 veces mayor, y 80 veces mayor para los homocigotos cuando se comparan con la población general.¹¹⁻¹³ La prevalencia de factor V de Leiden varía en las diferentes etnias, siendo más alta en las poblaciones caucásicas y entre los griegos. En Latinoamérica es particularmente baja: Argentina 5.1 %, Costa Rica 2 % y Venezuela 1.6 %.^{14,15} Para México, el único valor informado es de 2 %.¹⁶

Las deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S corresponden a menos de 15 % de las trombofilias primarias. La mutación de protrombina 20210A tiene una prevalencia de 1.8 %. La hiperhomocisteinemia es el resultado de la elevación de la homocisteína por interrupción de su metabolismo por defectos genéticos o deficiencias nutricionales, y se asocia con riesgo de trombosis venosa profunda, en especial en presencia de otras condiciones protrombóticas;^{12,17,18} se considera que la incidencia es de 1:200 mil a 1:335 mil habitantes.⁸

Los estados procoagulantes fisiológicos adquiridos son el embarazo y el puerperio (se presenta un evento trombótico en 0.01 a 0.2 % de los embarazos, y la TVP es tres a 16 veces más frecuente en los embarazos resueltos por cesárea).⁸ En el embarazo, además de existir los factores de estasis por incremento en la distensibilidad y capacitancia venosa en el tercer trimestre y dificultad para el retorno venoso por compresión —por el útero gestante— del sistema iliofemoral de predominio izquierdo,¹⁹ existe elevación de los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación II, VII y X desde la mitad de la gestación, y durante el tercer trimestre un incremento en la generación de fibrina, disminución de los niveles de la proteína S, e inhibición del sistema fibrinolítico,²⁰ lo que incrementa el riesgo para TVP. El riesgo de TVP se incrementa durante el embarazo y puerperio en las pacientes con trombofilias hereditarias; se ha mostrado que las pacientes con deficiencia de antitrombina, proteína C o S, tienen hasta ocho veces mayor riesgo de presentar TVP. También se incrementa el riesgo en pacientes con factor V de Leiden o protrombina G20210A.¹⁹

Dentro de los estados procoagulantes patológicos adquiridos se encuentra el síndrome de

anticuerpos anticofactor/antifosfolípidos, principalmente la presencia de anticoagulante lúpico, que se considera responsable de 6 a 8 % de las trombosis venosas en individuos sanos, y que es la manifestación clínica predominante del síndrome primario.

Otros factores de riesgo incluyen obesidad e insuficiencia cardiaca congestiva, donde existe estasis venosa como mecanismo procoagulante; sepsis, en la cual básicamente el daño endotelial y la liberación de mediadores tanto celulares como toxinas desencadenan la generación de fibrina y activan el sistema fibrinolítico, a ello se agrega estasis en el paciente hipoperfundido. Ciertos procesos neoplásicos cursan con liberación de factores procoagulantes, por lo que también se consideran de riesgo para la presencia de TVP. Tienen también un mayor riesgo de presentar un evento de ETEV las personas con ETEV previa, edad mayor de 40 años, posoperatorio de cirugía mayor, trauma, infarto del miocardio, fractura de cadera o fémur, inmovilización prolongada, reemplazo estrogénico e ingesta de anticonceptivos orales (cuadro I).²

Todos estos factores pueden estar presentes en el paciente grave y en estado crítico, además de otros propios del paciente gravemente enfermo y que posiblemente contribuyen a la alta incidencia de TVP en dicho grupo: empleo de sedantes y relajantes musculares, la ventilación mecánica con presión positiva que genera presiones intratorácicas altas, las cuales disminuyen el gasto cardíaco y el retorno venoso modificando los flujos en las extremidades inferiores, en donde a pesar de haber un sistema de valvas se carece de mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo; sepsis, estados de hipoperfusión o choque y la presencia de catéteres venosos centrales, ya que prácticamente a todos los pacientes en la unidad de cuidados intensivos se les instalan varios catéteres venosos a lo largo de su estancia en ese lugar. En 1994, Raad realizó un estudio en 72 autopsias de pacientes que habían sido portadores de catéteres venosos centrales,²¹ encontró una capa de fibrina en la superficie externa de todos los catéteres (hallazgo descrito desde 1973 por Peters y colaboradores) y trombosis mural en 38 % de las venas cateterizadas, lo que contrasta con sólo 1.4 % de las venas contralaterales en las cuales no se había aloja-

**Martinez González
Mayra et al.
Enfermedad
tromboembólica
venosa**

do un catéter previamente. Timsitt indicó una incidencia de TVP asociada a catéter venoso central de 33 %, con 8 % de trombos limitados, 22 % largos y 3 % oclusivos; sin embargo, el diagnóstico se efectuó por doppler duplex y no se corroboró por venografía.²² Por flebografía se ha documentado la presencia de trombos no oclusivos alrededor de los catéteres después de siete días de su inserción, lo que se ha relacionado con gammagrama ventilatorio/perfusorio de alta probabilidad para TEP.¹ Incluso se ha demostrado que el uso profiláctico de heparina convencional o de bajo peso molecular disminuye la incidencia de trombosis y sepsis asociadas con catéteres venosos centrales.²³ Los mecanismos implicados son estasis venosa, daño endotelial y formación de trombina, ya que se ha identificado actividad de trombina en la superficie de catéteres posterior a su retiro.

Manifestaciones clínicas

Se calcula que dos terceras partes de las trombosis venosas son subclínicas, debido a que los trombos en venas de gran calibre con escaso número de valvas y poca inflamación de su pared son menos adherentes (trombos flotantes), razón por la cual no producen gran hipertensión venosa; en numerosas ocasiones sólo son documentadas después de un evento agudo de embolia pulmonar cuando se busca la fuente embolígena.²⁴

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la TVP son edema de la extremidad (en alrededor de 90 % de los pacientes), dolor, hiperSENSIBILIDAD e hipertermia local; puede haber fiebre, trayecto venoso palpable y signo de Homan's. Sin embargo, se ha establecido que debido a su inconsistencia, los datos clínicos no son suficientes para confirmar o excluir el diagnóstico de TVP, y únicamente indican la necesidad de continuar la evaluación del enfermo.²⁵

La sintomatología más frecuente de la TEP es la disnea, y en segundo lugar el dolor torácico, acompañados de hemoptisis, síncope, taquipnea, fiebre, hipotensión y taquicardia. Dado que el paciente grave habitualmente no se encuentra en condiciones de referir sus síntomas y los signos son tan inespecíficos y pueden tener tan diverso origen, el padecimiento

probablemente pasará inadvertido si no es sospechado. Debe establecerse la posibilidad en todo paciente de este tipo que curse con eventos recurrentes de broncospasmo, hipotensión súbita, falla ventricular derecha, hipertensión arterial pulmonar aguda no atribuible a otra causa, y dificultad para retiro de la ventilación mecánica no explicable por otras causas. También puede ser la causa de taquicardia sinusal persistente o de un episodio súbito de actividad eléctrica sin pulso (disociación electromecánica cardiaca); de hecho, este último puede ser el primer dato de TEP.

Diagnóstico

Hay varios estudios, tanto de laboratorio como de gabinete, que se han empleado para diagnóstico de la ETEV. Si bien son poco específicos, en la TEP los *cambios electrocardiográficos* —cambios en la onda T, cambios del segmento ST, datos de cor pulmonale agudo (S1Q3T3, bloqueo de la rama derecha del haz de His, P pulmonar o desviación del eje hacia la derecha), voltaje bajo en el plano frontal, desviación del eje eléctrico hacia la izquierda, contracciones ventriculares prematuras, fibrilación auricular— ayudan a descartar la presencia de otras entidades como infarto del miocardio.²⁵ Por lo general la alteración más frecuente es la taquicardia sinusal.

En la *gasometría arterial* se encuentra aumento del gradiente alvéolo/arterial de oxígeno, habitualmente mayor de 20 mm Hg; puede o no presentarse hipoxemia dependiendo de la edad del sujeto o de la existencia de patología pulmonar previa. Si se cuenta con capnografía, se hace evidente una disminución de la presión parcial de CO₂ al final de la inspiración (PetCO₂).

El *dímero D*, producto de la degradación de fibrina ya polimerizada, ha sido empleado como diagnóstico de TEP cuando se eleva a valores mayores de 500 ng/mL (por arriba de la cifra que habitualmente se encuentra en la coagulación intravascular diseminada en presencia de hematomas o de cirugía reciente); su valor predictivo negativo es de 95 % cuando el resultado es menor de 500 ng/mL medido por ELISA,²⁵ por lo que puede ser útil para descar-

tar la presencia de TEP, sobre todo en combinación con otros métodos diagnósticos.

Los estudios para diagnóstico de TVP son la pleismografía por impedancia eléctrica, el doppler duplex y la flebografía.

La *pleismografía* por impedancia eléctrica es un método que evalúa el retorno venoso aplicando una corriente y midiendo el voltaje en dos puntos de la extremidad, ocluyendo inicialmente el flujo venoso y liberándolo después; el retardo en el drenaje venoso y en el incremento de la impedancia se interpretan como positivos para TVP. Sin embargo, esta técnica no identifica los trombos pequeños o aquellos trombos *flotantes* no obstructivos que no retardan el flujo venoso.²⁵ La sensibilidad para TVP proximal en el paciente sintomático se ha estimado en distintos estudios en rangos tan amplios como 65 a 98 %, con una especificidad más consistente de 83 a 97 %, diferencias que en parte tienen que ver con el tamaño de la muestra. Para trombosis distal, la sensibilidad es tan baja como 0 a 20 %. La combinación de datos clínicos sugestivos de TVP y pleismografía por impedancia también ha sido evaluada: el valor predictivo negativo es de 97 % cuando se encuentra una pleismografía negativa con baja probabilidad clínica de TVP; cuando se combina una pleismografía positiva con alta probabilidad clínica de TVP, el valor predictivo positivo se incrementa a 92 %.²⁶ La combinación de la pleismografía por impedancia con dímero D, al ser ambos normales, tiene un valor predictivo negativo de 99 % para la trombosis venosa profunda.²⁶ En el paciente asintomático la sensibilidad de la pleismografía por impedancia es de 30 %, por lo que no se considera de valor en el escrutinio de pacientes con alto riesgo de TVP. En el enfermo en estado crítico, el uso de la pleismografía por impedancia se encuentra muy limitado ya que cualquier factor que disminuya el flujo venoso en extremidades inferiores puede dar un resultado falso-positivo, como es el incremento de la presión intratorácica durante la ventilación mecánica.^{25,27}

El *doppler duplex* es un estudio que consta de ultrasonografía en tiempo real en dos dimensiones y la detección de flujo venoso por doppler. Los hallazgos que se consideran diagnósticos de TVP son la falta de capacidad para comprimir la vena, ausencia de señal de flujo

en el doppler, presencia de un trombo ecogénico en el lumen, distensión venosa y pérdida de la respuesta a la maniobra de Valsalva o modificaciones con la respiración. Tiene la ventaja de ser un método diagnóstico seguro, no invasivo y portátil. Sus limitaciones son la dificultad para la compresión venosa en los pacientes obesos, con edema, hipersensibilidad en la región anatómica del estudio, o con férulas o tracción esquelética u otros elementos que impidan el acceso a la zona anatómica en estudio. La sensibilidad y la especificidad del doppler duplex en el paciente sintomático con trombosis proximal son de 92 y 97 %, respectivamente;²⁵ incluso se ha propuesto la realización de doppler duplex seriados en los pacientes en los cuales existe alta sospecha de TVP y cuyo primer estudio resulte negativo, con lo cual puede identificarse la extensión de un trombo más distal. Heijboer encontró que de los pacientes con ultrasonogramas seriados negativos, sólo 1.5 % presentó evidencia de TVP en el seguimiento a seis meses,²⁸ de tal manera que se considera adecuado suspender el tratamiento anticoagulante en el paciente con sospecha clínica de TVP proximal con ultrasonidos negativos al inicio y a los cinco o siete días.²⁶ En el paciente asintomático, la sensibilidad del doppler duplex para TVP proximal de miembros inferiores cae hasta 62 %, con una especificidad de 97 % y un valor predictivo positivo de 66 %. Pudiera ser que en el paciente asintomático el trombo sea de menor tamaño y de menos tiempo de evolución, y por lo tanto más susceptible a la compresión y no ocasione oclusión del flujo. En la trombosis distal de miembros inferiores, el doppler duplex es técnicamente más difícil de efectuar ya que las venas son más pequeñas y tienen un flujo menor. Cuando el estudio es técnicamente adecuado, la sensibilidad para el ultrasonido es de 73 y de 87 % para el doppler; en el paciente asintomático, la sensibilidad es de 33 a 58 %. Una vez establecido un defecto por doppler duplex compatible con TVP, éste difícilmente se normaliza con el tiempo, de ahí que la utilidad de dicho estudio en la evaluación de la TVP recurrente sea cuestionable. Se refiere que hay cierta relación entre la distensión venosa y el tiempo de formación del trombo, sin embargo, la diferencia es pequeña por lo que dicha hipótesis debe ser con-

**Martinez González
Mayra et al.
Enfermedad
tromboembólica
venosa**

siderada con precaución. En el caso de la TVP de las extremidades superiores, la sensibilidad en el paciente sintomático es de 78 a 100 %, mientras que en el asintomático cae nuevamente a 31 %. Este método diagnóstico es el de elección en el paciente en estado crítico en quien clínicamente se sospecha TVP; sin embargo, se debe ser cauteloso en el escrutinio del paciente asintomático de alto riesgo.

en el sitio de punción, y por sí mismo trombosis. El factor que limita más su uso en el paciente en estado crítico es la necesidad del medio de contraste, el cual puede condicionar nefrotoxicidad, principalmente en el paciente con función renal limitada por patología previa o por hipoperfusión y empleo concomitante de otros agentes potencialmente nefrotóxicos. De igual forma, existe la posibilidad de reacciones alérgicas que deben tratarse con antihistamínicos y corticosteroides.²⁵

Anteriormente se empleaba la *gammagrafía con fibrinógeno marcado con yodo radiactivo*, que se basa en el principio de que el fibrinógeno marcado, al igual que el fibrinógeno endógeno, se incorpora al trombo en formación. Es útil para identificar trombosis distal pero no para proximal, además de ser poco práctico y conllevar el riesgo de infecciones y de resultados falso-positivos cuando hay acumulación de fibrinógeno, fibrina o productos de degradación de fibrina, como hematomas, fracturas, quemaduras, incisiones quirúrgicas, celulitis y artritis. Por lo general no se usa en la unidad de cuidados intensivos. Su sensibilidad ha variado entre 60 y 75 %, y su especificidad entre 70 y 90 %.⁹

La *venografía radioisotópica con tecnecio*⁹⁹ presenta la ventaja de que puede efectuarse de manera simultánea al gammagrama pulmonar, sin embargo, no es superior a otros estudios por lo que tampoco se utiliza ampliamente, además, para realizarla se requiere un equipo costoso.⁹

Recientemente se ha empleado la *resonancia magnética* para diagnóstico de TVP, con la que se han obtenido sensibilidades y especificidades de hasta 100 % comparadas con la venografía en el paciente sintomático. En el paciente asintomático aparentemente también resulta útil en la trombosis distal de miembros inferiores. Una de las grandes ventajas de la resonancia magnética es la posibilidad de distinguir TVP previa de la aguda, además de permitir la evaluación de los vasos pélvicos. Se emplea sin necesidad de medio de contraste y es relativamente segura, aunque implica el traslado del enfermo en estado crítico y no puede ser usada en pacientes con dispositivos metálicos ni en los pacientes muy obesos.²

Respecto al *diagnóstico por imagen* de TEP, habitualmente se presenta con radiografías de tórax anormales, que pueden mostrar derrame

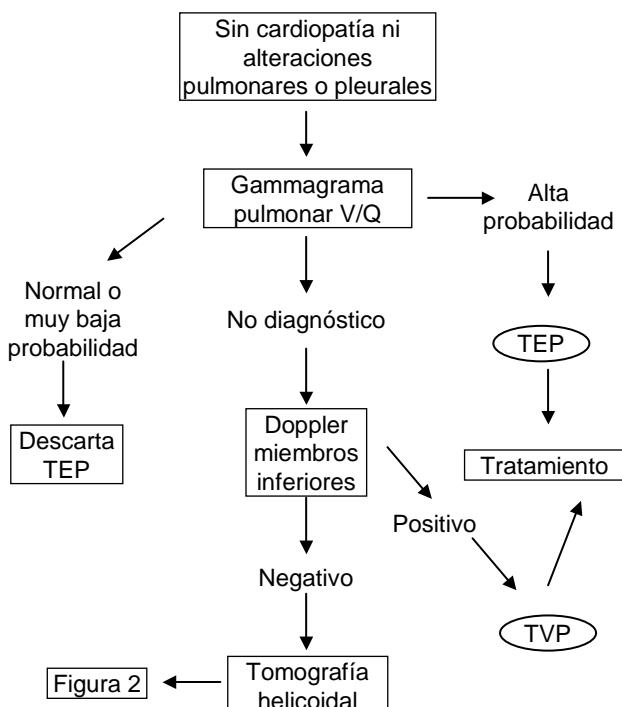


Figura 1. Ruta diagnóstica para enfermedad tromboembólica venosa, en pacientes sin cardiopatía ni alteraciones pulmonares o pleurales.

La *venografía por contraste* es considerada el *estándar de oro* para el diagnóstico de TVP, y el criterio diagnóstico es el defecto de llenado intraluminal evidente en por lo menos dos proyecciones, aunque también puede considerarse la interrupción repentina de la vena, lo cual puede de igual manera corresponder a una oclusión previa. Con este procedimiento puede evaluarse todo el sistema venoso profundo, desde la pantorrilla hasta la vena cava inferior. Tiene la desventaja de ser un procedimiento invasivo que puede ocasionar dolor y flebitis

pleural, atelectasias, infiltrados pulmonares, la joroba de Hampton o el signo de Westermark (zona de oligohemia).²⁴ Sin embargo, estos hallazgos son tan inespecíficos que no bastan para la evaluación del paciente con sospecha de TEP. El gammagrama pulmonar ventilatorio/perfusorio es el primer estudio que se emplea durante la evaluación de un paciente con sospecha de TEP. En *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis* (PIOPED) se reportó que hasta 98 % de los pacientes con TEP tiene gammagrama pulmonar anormal, lo cual indica alta sensibilidad aunque la especificidad es baja, 72 %.²⁹ En dicho trabajo se utilizó la combinación de la sospecha clínica con el resultado del gammagrama ventilatorio/perfusorio, y se determinó que:

- En los pacientes con alta sospecha de TEP con gammagrama de alta probabilidad para TEP, se asocia con TEP en 96 %.
- Ante sospecha clínica baja con un gammagrama de alta probabilidad, 56 % presenta TEP.
- Con sospecha clínica alta de TEP pero baja probabilidad en el gammagrama, la presencia de TEP es de 40 %.
- En el paciente con pobre sospecha clínica y un gammagrama de baja probabilidad, la presencia de TEP es de 4 %.

El gammagrama ventilatorio/perfusorio puede verse modificado por la presencia de enfermedad pulmonar previa, principalmente neumopatía obstructiva crónica. En el mismo estudio, hasta 60 % de los pacientes con neumopatía crónica presentó un gammagrama con pro-

babilidad intermedia para TEP; sin embargo, se indica que el valor predictivo positivo para las diferentes escalas del gammagrama no difirió del resto de los pacientes.

En cuanto al uso exclusivamente de gammagrama perfusorio y radiografía de tórax, con los cuales se cuenta en algunos centros hospitalarios, el PIOPED mostró que los valores predictivos positivos eran similares a los obtenidos con el gammagrama ventilatorio/perfusorio. El *Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis* (PISA-PED) empleó únicamente el gammagrama perfusorio; se encontró que la sensibilidad fue de 92 % y la especificidad de 89 %, con valor predictivo positivo de 93 % y negativo de 88 %.³⁰

En un intento por mejorar los resultados obtenidos con el gammagrama pulmonar ventilatorio/perfusorio y disminuir el número de gammagramas con reportes intermedios, se ha propuesto la realización del SPECT (*single photon emission computer tomography*) con lo que se ha demostrado mejoría en la demostración de defectos en la perfusión, principalmente pequeños.³¹

La *angiografía pulmonar* es el *estándar de oro* para TEP, sin embargo tiene la limitante del uso de material de contraste y el riesgo de hemorragia, ambos factores de riesgo en el enfermo en estado crítico que habitualmente cursa con trastornos de la coagulación, deterioro de la función renal y requiere de un estado de hidratación adecuado. En los pacientes con bloqueo de la rama izquierda del haz de His se recomienda la instalación de un marcapaso temporal por el riesgo de bloqueo completo durante el procedimiento. También pueden presentarse arritmias. Los cri-

**Martínez González
Mayra et al.
Enfermedad
tromboembólica
venosa**

Cuadro II
Nomograma para dosificación de heparina no fraccionada, para tratar enfermedad tromboembólica venosa³⁵

Dosis inicial	Bolo de 80 UI/kg, posteriormente 18 UI/kg/h
TTT < 35 s (< 1.2 respecto al control)	Bolo de 80 UI/kg, posteriormente 4 UI/Kg/h
TTT 35 a 45 s (1.2 a 1.5 respecto al control)	Bolo de 40 UI/kg, posteriormente 2 UI/kg/h
TTT 46 a 70 s (1.5 a 2.3 respecto al control)	Sin cambio
TTT 71 a 90 s (2.3 a 3 respecto al control)	Disminuir la infusión en 2 UI/Kg/h
TTT > 90 s (>3 respecto al control)	Suspender la instilación endovenosa una hora, posteriormente disminuir la instilación en 3 UI/kg/h

TTT = tiempo de tromboplastina parcial

s = segundos

terios para el diagnóstico de TEP son la presencia de un defecto de llenado intraluminal en dos proyecciones y la demostración de una arteria pulmonar ocluida.²⁵

Otro estudio de desarrollo reciente que se ha utilizado para el diagnóstico de TEP es la *tomografía computarizada helicoidal*, que ha mostrado una sensibilidad y especificidad de 90 y 96 %, respectivamente. Los criterios diagnósticos son un defecto de llenado en el lumen de las arterias pulmonares. Los émbolos pequeños de la periferia pueden ser apreciados con esta técnica. El papel que desempeña dentro del algoritmo de diagnóstico de la TEP aún no está bien definido, pero se propone que se efectúe en el paciente con gammagrama ventilatorio/perfusorio de probabilidad intermedia. Tiene la ventaja de poder demostrar otras patologías intra-torácicas.^{32,33}

La *resonancia magnética* también se ha empleado para diagnóstico de TEP. Comparada con la tomografía computarizada helicoidal, su sensibilidad y especificidad fueron de 73 y 97 %,

respectivamente. Los criterios diagnósticos son el defecto de llenado o la oclusión vascular. Tiene las ventajas de no requerir medio de contraste, pero aún no está definido su papel para diagnóstico de TEP.²⁵

La *angiorresonancia con empleo de gadolinio* ha mostrado un valor predictivo positivo de 87 % y negativo de 100 %. Puede identificar los trombos subsegmentarios, aunque con menos sensibilidad. Esta técnica puede combinarse con demostraciones de perfusión pulmonar y con imágenes ventilatorias con xenón o helio. Este estudio tiene la ventaja de que al mismo tiempo pueden evaluarse las extremidades inferiores y los pulmones.^{25,32-34}

Por último, el *ecocardiograma transtorácico* se utiliza para evaluar la disfunción ventricular derecha, sin embargo, este hallazgo no es específico de TEP. En ocasiones con el ecocardiograma transesofágico se visualiza un trombo en una rama principal de la arteria pulmonar. Este estudio es el de elección cuando existen limitaciones técnicas o una mala ventana transtorácica en presencia de neumopatía obstructiva crónica, obesidad y ventilación mecánica; ofrece datos en torno a la movilidad, relajación y dimensiones de las cavidades derechas, que son de gran utilidad en la evaluación cardiovascular en el paciente grave y en estado crítico.²⁵

En las figuras 1 y 2 se muestran secuencias diagnósticas que puede emplearse en el paciente en estado crítico.

Tratamiento

El tratamiento de la trombosis venosa profunda habitualmente se realiza con *heparina convencional*, la cual, aunque no tiene efectos líticos, al ser anticoagulante impide la progresión del trombo y con ello permite que el sistema fibrinolítico endógeno lise el trombo;¹ el objetivo del tratamiento es conseguir un tiempo de tromboplastina parcial entre 1.5 a 2.5 veces en relación con el control. Se ha encontrado una relación entre adecuados niveles de anticoagulación en las primeras 24 horas y disminución del riesgo de trombosis recurrente;² para ello puede utilizarse una dosificación por peso (cuadro II).³⁵

Más recientemente se ha incrementado el empleo de la *heparina de bajo peso molecular*

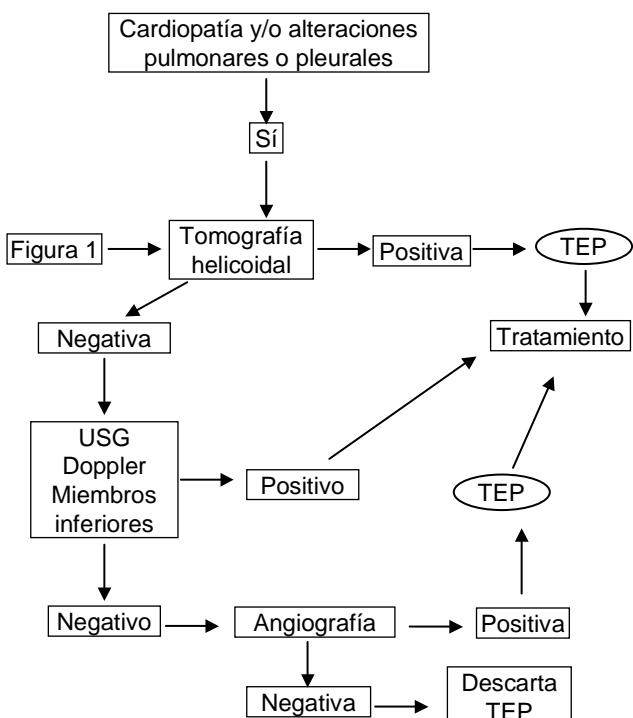


Figura 2. Ruta diagnóstica para enfermedad tromboembólica venosa, en pacientes con cardiopatía o alteraciones pulmonares o pleurales.

(HBPM). De acuerdo con Van den Belt, el uso de HBPM es por lo menos tan efectiva como la heparina convencional en cuanto a reducción de complicaciones de ETEV recurrente (incluyendo TEP), además se asocia menos con eventos hemorrágicos,⁴ tiene la ventaja de administrarse vía subcutánea e incluso se ha iniciado su uso en TEP no masiva. No obstante, tiene una vida media más larga que la heparina convencional, por lo que en el paciente en estado crítico, habitualmente sometido a diversos procedimientos invasivos y quirúrgicos, podría ser una desventaja; más aún, en los pacientes con edema generalizado no puede asegurarse absorción y distribución adecuadas y se desconoce la dosificación ideal en pacientes con obesidad mórbida o insuficiencia renal, ya que su eliminación es por esta vía. No se requiere monitoreo periódico de la HBPM dado que sus efectos antitrombóticos son predecibles y afectan muy poco la coagulación; en todo caso se podría efectuar determinación de actividad antifactor Xa.¹

El anticoagulante oral se inicia habitualmente 24 horas después del inicio de la heparina convencional o HBPM, con controles de INR de 2.0 a 3.0; una vez obtenidos estos valores en por lo menos dos días, y posterior al mantenimiento de la heparina convencional o de bajo peso molecular durante cinco días, se suspende y se continúa la anticoagulación oral. En TEP masiva o trombosis iliofemoral severa se sugiere mantener la heparina por 10 días. También puede continuarse con heparina no fraccionada por vía subcutánea a dosis suficiente para mantener el TTP en 1.5 a 2 contra el control, dividida cada 12 horas; o bien, con HBPM ajustada al peso, como 1 mg/kg de enoxaparina cada 12 horas por vía subcutánea. Con el uso prolongado de la heparina convencional se presenta otro efecto adverso: trombocitopenia, más frecuente alrededor del séptimo día de tratamiento, y que se ha atribuido a la presencia de anticuerpos contra el complejo heparina/plaqueta. En estos casos, cuando la cuenta plaquetaria disminuye a menos de 100 mil o a menos de 50 % del valor basal, se debe valorar la suspensión del tratamiento para continuarlo con heparina de bajo peso molecular, o bien, con la colocación de un filtro en vena cava inferior y la confirmación diagnóstica de

anticuerpos antiplaqueta.^{2,36} Sin embargo, se ha mencionado que la incidencia de trombocitopenia es menor a 1 % con ambos tipos de heparina si se emplea por menos de siete días. La duración del tratamiento anticoagulante se ha sugerido por tres meses en los pacientes con TVP con factores de riesgo no permanentes; seis meses para los pacientes con TVP idiopática; 12 meses para los pacientes con ETEV recurrente o factores de riesgo permanentes; de por vida en pacientes con riesgo alto de TVP con riesgo bajo de eventos hemorrágicos.^{4,36}

Está aceptada la colocación de un filtro intracaval en los pacientes con TVP o TEP que no pueden ser sometidos a tratamiento anticoagulante, aunque en 1998 Decousus señaló que comparado con un grupo de pacientes sin filtro percutáneo, un grupo con filtro presentó una incidencia menor de TEP a dos años pero una incidencia mayor de TVP, si bien la mortalidad a los dos años fue similar en ambos grupos.^{4,37}

Otra opción de tratamiento es la trombolisis para los pacientes con TEP. Los tres agentes que se emplean con este fin son la estreptoquinasa, que forma un complejo con el plasminógeno para facilitar la formación de plasmina; la uroquinasa, que convierte el plasminógeno en plasmina; y el activador del plasminógeno tisular recombinante, que convierte el plasminógeno en plasmina. El tratamiento trombolítico mejora las presiones arteriales pulmonares, la perfusión vascular pulmonar y la función del ventrículo derecho, evaluados tanto por parámetros hemodinámicos como por hallazgos ecocardiográficos (disminución de la hipocinesia del ventrículo derecho). Los eventos hemorrágicos se han presentado entre 11.1 y 20 % en las diferentes series.² Otros efectos adversos incluyen fiebre, reacciones alérgicas y TEP recurrente de haber trombos recientes en miembros inferiores. Hasta el momento, el empleo de trombolisis se reserva para los pacientes con TEP masiva con inestabilidad hemodinámica sin riesgo elevado de hemorragia, aunque esta indicación podría modificarse de corroborarse que en cierto grupo de pacientes sin inestabilidad hemodinámica disminuye la mortalidad.

En el contexto de la unidad de cuidados intensivos, el empleo de la trombolisis está restringido ya que se contraindica en el paciente

**Martínez González
Mayra et al.
Enfermedad
tromboembólica
venosa**

con procedimiento neuroquirúrgico reciente, trauma del sistema nervioso central, cirugía ocular, traumatismo, hemorragia gastrointestinal o de cualquier otro tipo, toma de biopsia en los últimos 10 días, embarazo, hipertensión arterial sistémica descontrolada, así como historia de evento vascular hemorrágico.

El tratamiento trombolítico de la TVP se encuentra aún más restringido y sus indicaciones son la trombosis extensa iliofemoral y la flegmasia cerúlea, únicamente en pacientes con riesgo bajo de hemorragia.² Las dosis empleadas para trombólisis en TEP son 250 mil UI de estreptoquinasa intravenosa en 30 minutos, con infusión intravenosa de 100 mil UI/h por 24 horas; 4400 UI/kg de uroquinasa intravenosa en 10 minutos, posteriormente 2200 UI/kg/h por 12 horas; y activador del plasminógeno tisular recombinante, 100 mg en infusión continua para dos horas.^{1,37}

Otra opción terapéutica es la trombectomía, que se indica en la TEP masiva con inestabilidad hemodinámica a pesar del uso de heparina y resucitación adecuada, en la que ha fallado la trombólisis o se encuentra contraindicada. Es un procedimiento quirúrgico con mortalidad elevada, hasta de 60 %, y que no puede realizarse en todos los centros hospitalarios, por lo cual sólo ciertas unidades tienen experiencia en llevarlo a cabo. En grupos pequeños de pacientes se ha descrito también la trombectomía percutánea y la fragmentación del émbolo, aparentemente con buenos resultados; esta técnica promete buenos resultados por ser mucho menos agresiva.¹ La trombectomía en el paciente con TVP proximal se ha propuesto cuando el cuadro tiene menos de siete días de duración, pero se ha asociado a retrombosis en el periodo posoperatorio y se recomienda únicamente en los pacientes con trombosis venosa masiva.⁴

Cuadro III

Niveles de factores de riesgo y estrategias profilácticas en la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)

Nivel de riesgo	Medidas profilácticas
Bajo	Movilización temprana
Moderado	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo adicionales ■ Cirugía no mayor en pacientes ≥ 40 años sin factores de riesgo adicionales ■ Cirugía mayor en pacientes < 40 años sin factores de riesgo adicionales 	Dosis bajas de heparina no fraccionada cada 12 horas, heparina de bajo peso molecular, medias elásticas de compresión o compresión neumática intermitente.
Alto	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Cirugía no mayor en pacientes ≥ 60 años o con factores de riesgo adicionales ■ Cirugía mayor en pacientes de < 40 años o con factores de riesgo adicionales 	Dosis bajas de heparina no fraccionada cada ocho horas, heparina de bajo peso molecular o compresión neumática intermitente
Muy alto	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Cirugía mayor en pacientes ≥ 40 años con ETEV previa, cáncer o estado de hipercoagulabilidad ■ Artroplastia de cadera o rodilla ■ Cirugía por fractura de cadera ■ Trauma mayor ■ Lesión de médula espinal 	Medias elásticas o compresión neumática intermitente más dosis bajas de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular

Profilaxis

El empleo de profilaxis contra TVP y TEP está claramente justificado, sobre todo en el paciente en estado crítico, que por el simple hecho de encontrarse en la unidad de cuidados intensivos se considera de muy alto riesgo debido a los factores ya señalados, independientemente del diagnóstico, el cual también puede representar un factor de riesgo para ETEV.³⁸ A pesar de ello, Ryskamp informó que únicamente 86 % de los pacientes en una unidad de cuidados intensivos mixta recibía profilaxis en las primeras 24 horas de su estancia, aunque no había contraindicación para la misma.³⁷ La mayor parte de los estudios en cuanto a profilaxis de ETEV se ha efectuado en pacientes posquirúrgicos. El régimen más ampliamente usado es la heparina convencional en dosis de 5000 UI subcutáneas cada ocho a 12 horas; este esquema ha demostrado una reducción de 50 % en la incidencia de TVP y TEP, sin que haya incremento en los eventos hemorrágicos.³⁹ Otro esquema empleado cada vez más es la HBPM, que ha mostrado ser igual o superior a la heparina convencional en la prevención de TVP. Ambas deben emplearse con precaución en los pacientes sometidos a punción lumbar o colocación de catéteres epidurales.³⁷

Entre las modalidades mecánicas no se recomienda el vendaje compresivo. Otras alternativas son las medias elásticas y la compresión neumática intermitente (CNI), cuya finalidad es disminuir la estasis de miembros inferiores, aunque algunos autores han sugerido modificación en el sistema fibrinolítico local; son opciones baratas y se cuenta con ellas en prácticamente todos los niveles hospitalarios. Se ha cuestionado su capacidad para disminuir la incidencia de ETEV, sin embargo, en los pacientes posquirúrgicos la disminución en la incidencia de TVP con el uso de compresión neumática intermitente es hasta de 68 %, pero se desconoce si modifica la incidencia de TEP. Las medias de compresión elástica reducen la incidencia de TVP distal, pero hay pocos datos en relación con la reducción de TVP proximal y TEP; su eficacia en pacientes de muy alto riesgo, como los pacientes de unidad de cuidados intensivos, tampoco ha sido determinada. La combinación de medias de compresión elástica con dosis bajas de heparina

brinda una mejor protección en pacientes sometidos a cirugía abdominal.³⁹ La CNI tiene además las limitantes de que puede ser mal tolerada por el paciente, y en el enfermo con flujo arterial comprometido o con dosis elevadas de aminas vasopresoras puede comprometer aún más la irrigación de las extremidades.

El uso de cumarínicos para profilaxis de ETEV es efectivo, si bien su acción no es inmediata y requiere monitoreo frecuente por laboratorio, además, el riesgo de hemorragia es mayor que con las otras medidas, por lo que no se recomienda como primera opción. El ácido acetilsalicílico no ha mostrado ser tan efectivo como otros agentes cuando se administra a pacientes sometidos a cirugía mayor.

La colocación de filtros intracavales se utiliza en la TEP recurrente a pesar de anticoagulación adecuada, en la TVP con contraindicación para anticoagulación oral, cuando se ha identificado un trombo libre flotante en venas proximales de miembros inferiores y posembolectomía pulmonar.³⁵ También se ha sugerido en los casos de TVP o TEP previas con pobre reserva funcional cardiaca, por lo que un nuevo evento de TEP sería fatal. Las complicaciones de su colocación son menores a 5 % e incluyen mala colocación, embolia gaseosa e infección del sitio de inserción; se refiere migración del filtro en 53 % y erosión de la pared de la cava en 25 %, aunque los hematomas retroperitoneales son poco comunes.¹ Ya se mencionó que el filtro intracaval reduce la incidencia de TEP en los pacientes con un evento de TVP, sin embargo, no se ha mostrado una reducción en la mortalidad y en el seguimiento a largo plazo hay mayor recurrencia de TVP.^{4,39}

En el *Sexto Consenso de Terapia Antitrombótica* del ACCP, se clasifica a los pacientes quirúrgicos de acuerdo con el grado de riesgo para ETEV, y con base en ello se recomienda una medida profiláctica (cuadro III). Las condiciones médicas han sido menos estudiadas, por lo que no ha sido posible establecer una guía para profilaxis con estratificación de riesgos.³⁹ En el paciente con infarto del miocardio habitualmente se usan trombolíticos, heparina no fraccionada, HBPM o antiagregantes plaquetarios con fines distintos a la profilaxis para ETEV, incluso varios de ellos en combinación; a las anteriores medidas puede agregarse medidas

**Martínez González
Mayra et al.
Enfermedad
tromboembólica
venosa**

mecánicas. En la enfermedad vascular cerebral isquémica se recomiendan dosis bajas de heparina no fraccionada, HBPM y danaparoid, aparentemente con mayor eficacia de los dos últimos. En los pacientes con enfermedad vascular cerebral hemorrágica se sugiere utilizar medidas mecánicas. En el resto de los pacientes no quirúrgicos no hay diferencias en la incidencia de ETEV ni en la mortalidad cuando se compara el uso de dosis bajas de heparina no fraccionada con heparina de bajo peso molecular, sin embargo, con HBPM hubo disminución de 52 % en la incidencia de hemorragia mayor.³⁹ En 1999, Samana y colaboradores publicaron un trabajo en el que se estudió el empleo de profilaxis contra ETEV en pacientes no quirúrgicos; se formaron tres grupos a los que se les administró placebo, 20 mg y 40 mg de enoxaparina, respectivamente. El grupo al que se le administró 40 mg de enoxaparina tuvo una incidencia de TVP significativamente menor respecto al grupo placebo, efecto que se mantuvo hasta tres meses después; es de resaltar que no hubo diferencias significativas entre el grupo placebo y el que recibió 20 mg, y que la incidencia de efectos adversos no fue mayor en el grupo que recibió 40 mg.⁴⁰

En el paciente sometido a procedimiento neuroquirúrgico, en quien la presencia de hemorragia es catastrófica, se recomienda compresión neumática intermitente, con o sin medias de compresión elástica; en pacientes con muy alto riesgo de ETEV, dosis bajas de heparina no fraccionada o HBPM. El inicio temprano de HBPM está contraindicado en pacientes con hemorragia intracranal y en pacientes con lesión incompleta de médula espinal asociada con hematoma periespinal, en los cuales se sugiere inicio después de 24 a 72 horas. En los pacientes con traumatismo craneoencefálico sin hemorragia y lesión medular espinal completa no se contraindica, siempre y cuando no haya evidencia de hemorragia activa.³⁹

El paciente de la unidad de cuidados intensivos se considera de muy alto riesgo por las características ya descritas. En él coexisten varias situaciones que complican la profilaxis. Algunas veces el paciente se encuentra con diátesis hemorrágica o trombocitopenia por la patología de fondo, en cuyo caso tanto la heparina como la warfarina estarían contra-

indicadas. Incluso puede tener heridas o esfacciones en extremidades inferiores que impiden la colocación de compresión neumática. Keane y colaboradores mencionan un bajo impacto de la profilaxis en el paciente de la unidad de cuidados intensivos (34 versus 32 % de incidencia de TVP).³⁸ No se ha establecido un esquema profiláctico adecuado. En la actualidad se sugiere el empleo de dosis bajas de heparina no fraccionada o HBPM, y ante riesgo alto de hemorragia, medias de compresión elástica y compresión neumática intermitente, separadas o en combinación. Sin embargo, no se conocen las dosis adecuadas de heparina no fraccionada o HBPM para este tipo de pacientes;⁴¹ Hirsh recomienda 30 mg de enoxaparina cada 12 horas por vía subcutánea, para los pacientes de la unidad médica de cuidados intensivos.⁷

Referencias

1. Legere B, Dweik R, Arróliga A. Venous thromboembolism in the intensive care unit. Clin Chest Med 1999;20:367-383.
2. García-Cruz JC, Legere B, Takao F, Arróliga A. Tromboembolismo venoso en cuidados intensivos. 50 años, 50 temas. VI Congreso Panamericano e Ibérico de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Quito, Ecuador: Imprenta Noción; 1999. p. 380-394.
3. Silverstein M, Heit J, Mohr D, Petterson T, O'Fallon M, Melton J. Trends in the incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 1998;158:585-593.
4. Lensing A, Prandoni P, Prins M, Büller HR. Deep-vein thrombosis. Lancet 1999;353:479-485.
5. Ibarra-Pérez C, Lau-Cortés E, Colmenero-Zubiate S, et al. Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. Angiology 1988;39:505-513.
6. Cade J. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. Crit Care Med 1982;10:448-450.
7. Hirsch D, Ingenito E, Goldhaber S. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. JAMA 1995;274:335-337.
8. Martínez-Murillo C, Quintana S, Fernández A, Hernández P. El problema trombótico. Rev Hematol 2000;1:17-22.
9. Espinós D, Díaz-Rubio M, Tromboembolismo venoso. Clin Med España 1996;1:3.
10. Hillarp A, Zoller B, Dahlback B. Activated protein C resistance as a basis for venous thrombosis. Am J Med 1996;101:534-540.
11. Price D, Ridker P. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: A clinical perspective. Ann Intern Med 1997;127:895-903.

12. Murin S, Marellich G, Arróliga A, Matthay R. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1369-1373.
13. De Stefano V, Martinelli I, Manucci P, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801-806.
14. Hermann FH, Koesling M, Schroder W, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in various populations. *Genet Epidemiol* 1997;14:403-411.
15. Rees D, Cox M, Clegg J. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-1134.
16. Ruiz-Arguelles A. Primary thrombophilia in Mexico: A prospective study. *Am J Haematol* 1999;60:1-5.
17. Zavala Z, Majluf A. Hiperhomocisteinemia. *Rev Hematol* 2000;1:23-24.
18. Mandel H, Brenner B, Berant M, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden-effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:763-768.
19. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-1231.
20. Toglia M, Weg J. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:108-113.
21. Raad I, Luna M, Khalil S, Costerton J, Lam Ch, Bodey G. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* 1994;271:1014-1016.
22. Timsitt J, Farkas J, Boyer J, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients. *Chest* 1998;114:207-213.
23. Randolph A, Cook D, González C, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters. *Chest* 1998;113:165-171.
24. Castaño JA, Gallegos H. Una propuesta para el estudio y tratamiento de la paciente con enfermedad tromboembólica y embarazo. *Revista de Medicina Interna de México* 1994;10:22-25.
25. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1043-1066.
26. Ginsberg J, Wells P, Hirsh J, et al. Reevaluation of the sensitivity of impedance plethysmography for the detection of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1994;154:1930-1933.
27. Kearon C, Julian J, Newman T, Ginsberg J. Non-invasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:663-677.
28. Heijboer H, Büller H, Lensing A, Turpie A, Colly L, Wouter-ten-Cate J. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993;329:1365-1369.
29. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753-2759.
30. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: Results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-1393.
31. Magnussen J, Chicco P, Palmer A, et al. Single-photon emission tomography of a computerised mode of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1430-1438.
32. Maki D, Gefter W, Alavi A. Recent advances in pulmonary imaging. *Chest* 1999;116:1388-1402.
33. Novelline R, Rhea J, Rao P, Stuk J. Helical CT in emergency radiology. *Radiology* 1999;213:321-329.
34. Gupta A, Frazer C, Ferguson J, et al. Acute pulmonary embolism: Diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999;210:353-359.
35. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. *Ann Intern Med* 1993; 119:874-881.
36. Gorman P, Davis K, Donnelly R. Swollen lower limb: 1. General assessment and deep vein thrombosis. *BMJ* 2000;320:1453-1456.
37. Ryskamp R, Trottier S. Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in a medical-surgical ICU. *Chest* 1998;113:162-164.
38. Goldhaber S. Venous thromboembolism in the intensive care unit. *Chest* 1998;113:5-7.
39. Sixth ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. *Chest* 2001;119(Suppl).
40. Samama M, Cohen A, Darmon J, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely III medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341:793-800.
41. Castaño-González JA, Gallegos-Pérez H, Miranda-Ruiz R, Vázquez-de-Anda G, Colmenero-Zubiate S. Heparina de bajo peso molecular como profilaxis antitrombótica en pacientes graves y en estado crítico con alto riesgo de hemorragia y/o trombosis. *Revista de Medicina Interna de México* 1996;12:73-76.
■

**Martínez González
Mayra et al.
Enfermedad
tromboembólica
venosa**