



Eventos tromboembólicos y tromboprofilaxis en pacientes quirúrgicos oncológicos en el Hospital de Clínicas durante 2014/2016

Ciclo de Metodología Científica II-2017, grupo N°67

Br. Dominique Bourdiel. , Br. Leticia López. , Br. Antonella
López. , Br. Virginia Marset. , Br. Mariana Viera. ,
, Dra. Laura Fraga §, , Dra. Lorena Nicassio†,

§ Prof. Adjunto Clínica Médica 'C'.

† Asistente clínica médica 'C'.

Índice

• Resumen y palabras claves	pág. 3
• Introducción	pág. 4
• Objetivo general y específicos	pág. 11
• Metodología	pág. 12
• Resultados y discusión	pág. 14
• Conclusiones y perspectivas	pág. 22
• Agradecimientos	pág. 23
• Anexos	pág. 24
• Referencias bibliográficas	pág. 27

Resumen

Introducción. La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es la principal causa de muerte durante la internación. La misma está predispuesta por diversos factores, siendo la enfermedad oncológica y la cirugía los que presentan un mayor riesgo para su desarrollo.

Objetivo. Estimar la proporción de pacientes del Hospital de Clínicas, sometidos a cirugía oncológica abdomino-pélvica que recibieron trombopprofilaxis durante la internación y la ocurrencia de eventos tromboembólicos en los mismos.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio analítico de caso-control mediante la revisión de historias clínicas de pacientes asistidos en la Clínica Quirúrgica “B” y Urológica del Hospital de Clínicas durante los años 2014 y 2016. En pacientes post-quirúrgicos oncológicos se determinó la indicación de trombopprofilaxis y la aparición de eventos tromboembólicos.

Resultados. Se analizaron 65 pacientes de los cuales el 40% recibió trombopprofilaxis farmacológica en el 2014 y 48% en el 2016, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos períodos. Con respecto al momento de inicio de la profilaxis se obtuvieron medias de 1.38 y 2.93 días, para los años 2014 y 2016 respectivamente (valor $p=0.048$).

En cuanto a la duración de la trombopprofilaxis, la media para el 2014 fue de 4.00 días y 10.87 para el 2016 (valor $p=0.005$).

No se evidenció la presencia de eventos tromboembólicos.

Conclusiones. Debido a los sesgos, el presente estudio no permitió estimar la proporción de pacientes que recibieron trombopprofilaxis farmacológica y su relación con la ocurrencia de eventos tromboembólicos.

Palabras claves:

Enfermedad tromboembólica venosa

Trombopprofilaxis

Cirugía

Cáncer

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una condición grave y potencialmente fatal que se caracteriza por el depósito patológico de fibrina y hematíes en el interior del lecho vascular, y su desprendimiento y diseminación al resto del organismo(1). Sus formas de presentación más importantes son la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), por su elevada frecuencia y su significativa morbimortalidad.

La incidencia general a nivel mundial de esta enfermedad se estima en 0,2 personas cada 1000 habitantes, pero su presencia en diferentes poblaciones es muy variada debido a que es una patología multifactorial que involucra claros factores de riesgo tanto congénitos como adquiridos (2). No todos implican el mismo aumento en el riesgo de padecer la patología, sino que algunos tienen más relevancia que otros. Dentro de los más importantes se encuentran la cirugía mayor reciente, la enfermedad oncológica, la hipercoagulabilidad, la ETE previa, la fractura de cadera, el trauma mayor, la lesión de médula espinal y la edad avanzada. Otros factores de riesgo son reposo prolongado, enfermedad venosa en miembros inferiores, obesidad, tabaquismo, anticonceptivos orales y terapia de remplazo hormonal. (3,4,5).

La importancia de conocer los factores de riesgo que favorecen la ETE radica en que se pueden implementar medidas que disminuyan la incidencia de esta patología en las poblaciones vulnerables.

Desde el siglo XIX se conoce la relación existente entre la manifestación de enfermedad oncológica y ETE (6). Presentar un neoplasma maligno aumenta, por sí solo, 4 veces el riesgo de tener ETE (7), y si el paciente está hospitalizado se le suma un riesgo de 4,27 extra (8). Su aparición supone un factor de riesgo independiente que se asocia a una elevada morbimortalidad. De hecho, si una persona con cáncer desarrolla TEP, tiene una probabilidad de recurrencia del 20,7%, significativamente mayor respecto a un paciente que no padece cáncer cuyo riesgo de recurrir es del 6,8% (9), y un riesgo 4,5 veces mayor de morir en las 2 semanas posteriores al diagnóstico (10). Además en este grupo de pacientes, la ETE supone la segunda causa de muerte más frecuente (11).

En relación a la cirugía como factor de riesgo de la ETEV, la misma comenzó a estudiarse a mediados del siglo XX (12). Kakkar V. et al.(13) en el año 1969 publicaron el resultado de una investigación donde analizaban la incidencia de TVP asintomática en pacientes sometidos a cirugía mayor por cualquier causa, evidenciando la presencia de la misma en un 30% de la población estudiada. Estudios actuales han encontrado riesgos 22 veces más elevados de padecer ETEV en personas a las que se les ha realizado una cirugía mayor respecto a otras que no (7).

Un paciente que se somete a una cirugía está expuesto a diversos factores que aumentan o disminuyen el riesgo de presentar una ETEV. Según la presencia o ausencia de los mismos se pueden clasificar en bajo, moderado, alto o muy alto riesgo(5).

A partir del conocimiento de estos hechos, se realizaron investigaciones buscando estrategias que disminuyan la incidencia de esta patología.

En el año 1988 Clagett G. et al (14) llevaron a cabo un meta-análisis que perseguía varios objetivos. Uno de ellos era evaluar distintos fármacos anticoagulantes en la prevención de ETEV post cirugía con respecto a eficacia y seguridad. La heparina no fraccionada en bajas dosis resultó ser un fármaco profiláctico adecuado. Otro objetivo era comparar la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes quirúrgicos que recibieron profilaxis durante 7 días y los que recibieron placebo. En el grupo tratado con heparina no fraccionada los eventos tromboembólicos y la mortalidad por los mismos fueron significativamente menores. Por ejemplo, la incidencia de TVP pasó de 25,2% en los grupos control a 8,7% en los tratados y la mortalidad por embolia pulmonar pasó de 0,7% a 0,2%, respectivamente. No hubo diferencia significativa en la presencia de sangrados mayores en ambos grupos.

En el año en que el meta-análisis se llevó a cabo aún se utilizaba heparina no fraccionada, pero a mediados de los noventa, y con más fuerza a principio del siglo XXI, se alcanzó suficiente evidencia respecto a la conveniencia del uso de heparina de bajo peso molecular en relación a la estándar (15-18). Esto se debe a que se administra de forma subcutánea una vez al día, y que posee una mayor seguridad respecto a la incidencia de sangrados (19).

Se han seguido haciendo estudios que evalúan la seguridad de la heparina de bajo peso molecular en la profilaxis postquirúrgica. Olesiński et al.(20) realizaron un estudio observacional prospectivo en 13 centros de cáncer polacos, donde evaluaron la incidencia de complicaciones en pacientes que recibieron trombopprofilaxis. De la totalidad de evaluados que recibieron heparina de bajo peso molecular, n=5207 pacientes, el 6,5% presentó algún tipo de

complicación hemorrágica, siendo el 6,3% consideradas leves y el 0,2% graves. No se constató ninguna muerte relacionada con el uso de profilaxis, por lo que se concluye que su utilización es segura.

En cuanto al tiempo que debería durar la tromboprofilaxis luego de la cirugía, hay diversas investigaciones que se dedicaron a dilucidar el tema. Cuando se comenzaron a implementar los anticoagulantes, el tratamiento se extendía por una semana (14). Sin embargo, investigaciones posteriores demostraron que si se prolonga durante 4 semanas el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas disminuía significativamente (21), pasando del 12,0 al 4,8% según Bergqvist et al.(22), y del 13,6% al 5,93% según Pérez P. et al.(23).

Por lo mencionado anteriormente, los pacientes sometidos a cirugía por cáncer abdominal o pélvico están expuestos a múltiples factores de riesgo determinantes en la aparición de ETEV. Alberts B. et al.(24) utilizaron una cohorte de 27.455 pacientes sujetos a cirugía urológica mayor, donde estimaron la incidencia de ETEV sintomática que motiva reconsulta en los 30 días posteriores a la cirugía, obteniendo un resultado de 1,4%. La misma consistía en 1% de TVP y 0,7% de TEP. Dentro de los factores de riesgo que estudiaron encontraron que los pacientes que estuvieron sometidos a cirugías de más de 6 horas, tuvieron un riesgo 4,5 veces mayor en comparación con las cirugías que duraron menos de 2 horas. El 64% de los eventos ocurrieron después del alta, lo que apoya que la tromboprofilaxis que se aplica solo en el período de hospitalización no sería suficiente. La mortalidad en el grupo con ETEV fue de 5,4%, mucho mayor que el grupo sin ETEV que fue de 0,4%.

En distintos estudios se ha investigado si las características del tumor influyen en el riesgo de presentar ETEV. Cigdem Usul Afsaret al.(25) y Fuentes et al. (26) evaluaron específicamente cómo el cáncer de páncreas y el cáncer de estómago, respectivamente, y sus características se relacionan con la aparición de ETEV. Lo que compararon fue su localización dentro del órgano, estadio TNM, tipo histológico y presencia de metástasis no hepáticas, encontrando que no había diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, sí encontraron un aumento de ETEV en pacientes con metástasis hepáticas, por lo que sería un grupo especial a tener en cuenta al momento del seguimiento. Con respecto al cáncer colorrectal, Alsubaieet al.(27) tampoco encontraron diferencias en cuanto al tipo celular, grado de diferenciación y tipo de cirugía, pero hallaron que la localización rectal significaba mayor riesgo que la colónica para inducir ETEV.

Para evaluar si eran las cirugías pélvicas o las abdominales las que presentaban mayor incidencia de ETEV, Steelet al.(28) realizaron una investigación donde compararon ambas cirugías encontrando que las abdominales tenían una incidencia de 2,5% mientras que las pélvicas de 1,8%, siendo las mismas significativamente menores con un $p=0,001$.

Como se expuso anteriormente, las recomendaciones de tromboprofilaxis para prevención de ETEV en pacientes sometidos a cirugía dependen del riesgo para desarrollarla. Actualmente para evaluarlo se utiliza el score de Caprini (*Ver anexo 1*). El mismo consiste en un conjunto de características y comorbilidades que pueden poseer los pacientes, a los cuales se le asocia un puntaje que va entre 1 y 5 según el riesgo que implica. Dependiendo de la suma de los mismos, se clasifica al paciente en cuatro categorías de riesgo que determinan el tratamiento que debe recibir. Si el resultado es 0 o 1 hay bajo riesgo y bastaría con implementar deambulación precoz. Si el resultado es de 2 el riesgo es moderado y si es 3-4 el riesgo es alto. En ambos casos se podría utilizar heparina de bajo peso molecular o compresión neumática intermitente que es un método no farmacológico de profilaxis. Si el resultado es 5 o más se considera muy alto riesgo y el único tratamiento aceptado es el farmacológico, heparina de bajo peso molecular durante 30 días(29). Este score fue validado en diversas investigaciones posteriores para distintas poblaciones, observando que el aumento en la puntuación obtenida se correlacionaba directamente con un incremento en el riesgo de padecer ETEV, y que la falta de adherencia a las directrices de tromboprofilaxis aumentaba significativamente la aparición de eventos(30,31).

Un paciente que se somete a una cirugía por cáncer abdominal o pélvico, en su amplia mayoría, va a encontrarse en el grupo de muy alto riesgo. Presentar cáncer implica 2 puntos, someterse a una cirugía mayor otros 2 puntos y un reposo de por lo menos 72 horas 2 puntos más, lo que determina 6 puntos como base y por lo tanto la necesidad de profilaxis farmacológica.

El score de Caprini fue tomado por *The American College of Chest Physicians* (ACCP) para redactar pautas internacionales que unificaran la indicación de tromboprofilaxis. Fueron publicadas por primera vez en 1986 y posteriormente actualizadas hasta la novena edición en 2012(32, 33).

Una vez comprobado el conocimiento sobre el tema, unificadas y publicadas las pautas es importante analizar su cumplimiento.

Para evaluar la aplicación de la tromboprofilaxis Agnelli G et al.(34), en 2006, analizaron la presencia de ETEV post cirugía mayor abdominal o pélvica bajo tratamiento

tromboprolifático, donde el 2,1% de los pacientes presentaron ETEV sintomática. Durante la internación se le administró profilaxis al 81,6% de los pacientes operados y solo en un 30,7% se cumplió con la recomendación de continuar durante 30 días a pesar del alta. El 40% de los eventos ocurrieron 21 días pasados la cirugía. La tasa global de mortalidad en este estudio fue de 1,72%, siendo en el 46,3% de los casos causada por la ETEV, lo que coloca a esta enfermedad como la principal causa de muerte a 30 días en este grupo de pacientes.

Con respecto a investigaciones realizadas en la región, en el año 2006 en Brasil, Deheinzinet al.(35) realizaron un estudio donde evaluaron la oportunidad de la prescripción de la tromboprolifaxis en personas hospitalizadas, por razones médicas y quirúrgicas, en cuatro hospitales del estado de San Pablo. Encontraron que a un tercio de las personas de alto riesgo para padecer ETEV no se les indicó profilaxis y a un tercio de las personas clasificadas como bajo riesgo y que no necesitaban sí se les prescribió. Esto se dio a pesar de que más del 90% de las historias contaban con la información necesaria para clasificar correctamente al paciente.

Persiguiendo un objetivo similar, Vázquez et al.(36), en Argentina, realizaron un estudio en veintiocho centros de cinco provincias, donde evaluaron la aplicación de tromboprolifaxis a pacientes médicos y quirúrgicos que tenían alto riesgo de sufrir un evento tromboembólico. De los 1315 pacientes observados, 586 comprendían el grupo de los pacientes quirúrgicos. Dentro del mismo al 29 % se les indicó tromboprolifaxis inadecuada, ya sea porque fue insuficiente o excesiva.

En los estudios anteriores se aprecia cómo se incumplieron parcialmente las recomendaciones de tromboprolifaxis, y no son los únicos. En estudios más recientes se encontraron datos similares, Samamaet al.(37) en el año 2014, realizaron una investigación en hospitales públicos y privados de Francia donde concluyeron que un tercio de los pacientes no recibían el tratamiento profiláctico por el tiempo adecuado.

Siguiendo con lo planteado anteriormente Geahchanet al.(38) evaluaron la utilización de profilaxis, pero además lo compararon con las recomendaciones de las guías de ACCP. Encontraron que la profilaxis estuvo indicada en el 90% de los casos durante la internación y en el 28,3% en el alta hospitalaria, pero solo en el 73,9% y en el 18,9%, respectivamente, siguieron las recomendaciones de las guías. También investigaron las razones de la no adherencia a indicar el tratamiento, hallando como principal motivo la creencia por parte del médico que no era necesaria su utilización, evidenciando el desconocimiento acerca del tema. Al respecto,

Vásquez et al.(39) estudiaron en Argentina la implementación de la tromboprofilaxis previo y posterior a una capacitación rápida sobre el uso correcto de tromboprofilaxis a cirujanos experimentados. Hallaron que previo a la capacitación no se había aplicado profilaxis a ningún paciente postquirúrgico, mientras que posterior a la capacitación fue utilizada en un 21,7%, resultando significativa dicha diferencia. De todas formas, concluyeron que obtuvieron baja adherencia, posiblemente debido a la desmotivación del cirujano respecto al tema y el pensamiento errado de que el tratamiento implica un aumento en el riesgo de sangrados.

Con respecto a Uruguay no hay muchos estudios que se dediquen únicamente a pacientes quirúrgicos. Pérez G. et al.(40) realizaron un estudio descriptivo multicéntrico donde evaluaron la aplicación de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados, tanto médicos como quirúrgicos. Encontraron que hubo una correcta aplicación en el 18% de los pacientes, siendo mayor para los pacientes médicos que para los quirúrgicos. En otro estudio realizado en el Hospital Pasteur, analizaron la proporción de pacientes médicos que recibían tromboprofilaxis antes y después de la aplicación de una alerta en la historia clínica e instancias de capacitación sobre el tema. Hallaron que la correcta indicación pasó del 60% antes de la intervención al 81% posteriormente (41).

Existen determinadas afecciones médicas que contraindican la aplicación de la profilaxis porque el riesgo de sangrado u otros efectos adversos sería más importante que el riesgo de presentar ETEV. Dichas patologías incluyen: hipersensibilidad a heparina, plaquetopenia menor a 50.000/mm³, endocarditis séptica, accidente cerebrovascular hemorrágico, diátesis hemorrágica documentada, tratamiento con anticoagulante o antiagregante de las plaquetas, y disfunción hepática (42, 43).

En este marco, el presente estudio intenta evaluar la utilización de la tromboprofilaxis y la incidencia de la ETEV en la población asistida en la Clínica Quirúrgica “B” y Clínica Urología del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, en los años 2014 y 2016. Se eligieron dichos períodos porque desde el año 2016 el Servicio de la Clínica Médica “C”, tomó medidas para intentar aumentar el alcance de la tromboprofilaxis en los servicios quirúrgicos anteriormente nombrados, y de esta manera asistir al paciente desde una perspectiva médico-quirúrgica.

En conclusión, el propósito de este estudio es evidenciar el impacto del trabajo multidisciplinario en la ocurrencia de complicaciones tromboembólicas por su elevada morbimortalidad y sus altos costos socio-sanitarios.

Objetivos

Objetivo general

Estimar la proporción de pacientes del Hospital de Clínicas, sometidos a cirugía oncológica abdomino-pélvica que recibieron trombopprofilaxis durante la internación en 2014 y 2016 y la ocurrencia de eventos tromboembólicos.

Objetivos específicos

- Cuantificar la proporción de pacientes que recibieron trombopprofilaxis.
- Evidenciar la incidencia de eventos tromboembólicos en la población estudiada.
- Analizar si existe diferencia en la incidencia de eventos tromboembólicos entre la población que recibió trombopprofilaxis y la que no lo hizo.
- Determinar si hay diferencias entre ambos períodos estudiados respecto a la ocurrencia de eventos tromboembólicos.

Metodología

Es un estudio analítico de casos y controles en el cual se evaluaron los eventos tromboembólicos, en pacientes sometidos a cirugía oncológica abdomino-pélvica en la Clínica Quirúrgica “B” y Clínica Urológica del Hospital de Clínicas, durante los años 2014 y 2016. Con los pacientes seleccionados se formaron dos grupos, uno integrado por los que presentaron el evento tromboembólico en su evolución post-quirúrgica (casos) y otro por quienes no lo presentaron (controles). Dentro de estos, se buscaron retrospectivamente cuántos pacientes recibieron o no tratamiento tromboprolifáctico farmacológico.

La recolección de datos se realizó mediante revisión de historias clínicas en la sección de archivos médicos de la Institución. Se utilizaron planillas impresas, diseñadas por los investigadores, donde fueron consignados diversos ítems (*ver anexo 2*). Dichas planillas fueron codificadas para no vincular la información obtenida con la historia clínica del paciente y así preservar su privacidad.

Criterios de Inclusión

Hombres y Mujeres de edad igual o mayores de 18 años al momento del acto quirúrgico ingresados a los servicios de Clínica Quirúrgica “B” y Clínica Urológica, cirugía abdomino-pélvica oncológica con seguimiento en el Hospital de Clínicas en el año 2014 y 2016.

Criterios de Exclusión

Menores de 18 años de edad, presentar sangrado peri o intraoperatorio. recuento plaquetario $<100.000/\text{mm}^3$, anticoagulación o antiagregación previa a la cirugía, trastornos de la coagulación, ingresados por re intervención quirúrgica y fallecidos al momento de la realización del estudio.

Descripción de la población de estudio

De la revisión de historias clínicas, el número total de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión en los años establecidos fue de 65, correspondiendo 32

pacientes al año 2014 y 33 al 2016. La variable dependiente fue la enfermedad tromboembólica venosa, esta es cualitativa, dicotómica. Con respecto a la variable independiente, fue la tromboprofilaxis farmacológica, la cual es una variable cualitativa, dicotómica. Por último, las variables de confusión son todas aquellas situaciones que se consideraron relevantes para presentar ETEV incluidas en el Score de Caprini (*Ver anexo 1*).

Análisis de los datos

Las variables cuantitativas fueron representadas mediante la media y el desvío estándar, y las cualitativas como porcentaje o frecuencia. El análisis de las variables cualitativas se realizó mediante el test estadístico Chi cuadrado y el de las cuantitativas mediante el estadístico t de student. Se analizaron las variables de confusión para evaluar su influencia en el riesgo de desarrollar ETEV e incluir aquellas con un valor $p < 0.05$ en una regresión logística múltiple. Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPI INFO.

Aspectos éticos

El trabajo fue presentado ante el Comité de Ética del Hospital de Clínicas para evaluar los aspectos éticos del mismo y así asegurar los derechos de los pacientes involucrados en el estudio, así como también las obligaciones que deben cumplirse por parte de los investigadores. Los derechos fueron preservados bajo absoluta confidencialidad otorgada por los mismos, siendo estos los responsables del mantenimiento del anonimato de los individuos y asegurando que los datos no podrán ser vinculados con la identidad de la persona.

Fuentes de financiamiento

No se contó con ningún tipo de patrocinio externo para la realización de este proyecto. Los gastos asociados con el estudio fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores. Los responsables a cargo de la tutoría no serán remunerados por dicha labor.

Resultados

Se realizó la revisión de 85 historias clínicas. De estas se incluyeron 65, las cuales cumplían con los criterios de inclusión establecidos y no presentaban ningún criterio de exclusión.

Características de la población

Se estudió un total de 65 pacientes, donde el 62% fueron hombres y el 38% mujeres. En el año 2014 se identificaron 32 pacientes, cuya edad promedio fue de 60 años y 33 del año 2016, con una edad promedio de 63.4 años.

No se encontraron diferencias significativas entre las variables sexo ($p=0.059$) y edad ($p=0.205$), así como tampoco en la localización del tumor ($p=0.528$). Debido a esto, se estima que ambos grupos son similares.

Para estimar la influencia de la localización tumoral, se dividieron a los pacientes según el servicio que realizó la intervención. En el año 2014 el 53% de los pacientes observados fueron asistidos por el servicio de Cirugía General y el 47% por Urología. Para el año 2016 los resultados obtenidos fueron del 45% y 55% respectivamente (*Ver tabla 1*).

TABLA 1. Características de la población

	2014 (n = 32)	2016 (n=33)	Valor p
Sexo (n) F/M (%)	16/16 (50)	9/24 (27)	0.059
Edad (años)	60.0 ± 16.3	63.4 ± 16.7	0.205
Loc. tumoral (n)	17/15 (53)	15/18 (45)	0.528
Cirugía general/Urología (%)			

En cuanto a la localización tumoral, la incidencia de la misma se expone en la tabla 2 (*ver tabla 2*). Las localizaciones más frecuentes fueron el riñón para el 2014 (21.88%) y vejiga para el 2016 (30.30%). No se encontró ningún paciente con cáncer de pene y próstata para el año 2014, así como tampoco en retroperitoneo ni vía biliar en el año 2016.

TABLA 2. Localización del tumor primario.		
N (%)	2014 n=32	2016 n=33
Recto	3 (9,3)	2 (6.06)
Colon	6 (18.75)	5 (15.15)
Retroperitoneo	1 (3.13)	-
Gástrico	4 (12.5)	3 (9.09)
Páncreas	2 (6.25)	4 (12.12)
Vía biliar	1 (3.13)	-
Vejiga	4 (12.5)	10 (30.30)
Riñón	7 (21.88)	3 (9.09)
Pene	-	2 (6.06)
Testículo	4 (12.5)	3 (9.09)
Próstata	-	1 (3.03)

Características del acto quirúrgico e internación

El acto quirúrgico es un factor de riesgo para el desarrollo de ETEV, por tal motivo tomamos en cuenta múltiples variables que influyen en la aparición del evento.

Respecto al tiempo operatorio para el año 2014, se obtuvo una media de 2 horas y 35 minutos, en tanto la del 2016 fue de 2 horas y 49 minutos.

Los tipos de cirugía que se incluyeron fueron laparotomía, laparoscopia y resección transureteral (RTU). La mayor proporción para el año 2014 corresponde a laparotomía (61.3%), seguido por laparoscopia (32.3%) y RTU (6.45%). Un hallazgo similar fue obtenido para el año 2016, con un 51.6%, 22.6% y 25.8% respectivamente.

Las oportunidades quirúrgicas consideradas fueron de coordinación o de urgencia; siendo en la mayoría de los casos de coordinación, 78% y 91% para los periodos 2014 y 2016 respectivamente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables anteriormente mencionadas. (*Ver tabla 3*).

TABLA 3. Características del acto quirúrgico e internación.			
	2014 (n=32)	2016 (n=33)	Valor P
Tiempo operatorio (H)	2,35 ± 1,26	2,49 ± 2,02	0.300
Tipo de cirugía (N)			
Laparotomía	19	16	0.116
Laparoscopia	10	7	
Resección Transureteral	2	8	
TOTAL	31*	31**	
Oportunidad quirúrgica	25/7 (78)	29/3 (91)	0.168
(n)			
Coordinación/Urgencia			
(%)			
Tiempo de internación	8 ± 4.58	21.21 ± 21.27	0.008
(Días)			

* En el 2014 se encontró una historia clínica que no contaba con la descripción operatoria, por lo que desconocemos dicho dato.

** En el 2016 no se constataron las descripciones operatorias de dos historias clínicas, por lo que no fueron incluidas en el conteo final.

Se comparó la proporción de pacientes sometidos a cirugía con una duración menor o igual y mayor de 45 minutos. Dicha duración es uno de los puntos considerados en el Score de Caprini. Presentar una duración mayor a 45 minutos, por sí solo, implica un riesgo moderado de desarrollar complicaciones tromboembólicas. Con respecto a este punto, se encontró para el año 2014 que el 90.6% de las cirugías correspondieron a un riesgo moderado, mientras que para el año 2016 fue del 93.8%. (*Ver tabla 4*).

TABLA 4. Duración de la cirugía (min)		
	2014 (n= 32) (%)	2016 (n= 33) (%)
≤ 45	3 (9.4)	2 (6.2)
> 45	29 (90.6)	30 (93.8)
Total	32 (100)	32* (100)

* Se desconoce el tiempo operatorio de un paciente en las historias clínicas revisadas en el año 2016, por lo que no es agregado en la presentación de datos.

Respecto a la duración de la internación postquirúrgica, se halló una diferencia significativamente menor en el año 2014 en comparación con el 2016 (valor $p = 0.008$). (ver tabla 3).

Administración de tromboprofilaxis y eventos tromboembólicos.

Se estudió la proporción de pacientes que recibieron tromboprofilaxis farmacológica. Se observó que en el año 2014 fue de 40% y en 2016 de 48%, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos períodos.

Con respecto al momento de inicio de la profilaxis se obtuvieron medias de 1.38 y 2.93 días, para los años 2014 y 2016 respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa (valor $p= 0.048$).

En cuanto a la duración de la tromboprofilaxis, la media para el 2014 fue de 4.00 días y 10.87 para el 2016 (valor $p = 0.005$).

No se registraron complicaciones asociadas con la administración de la tromboprofilaxis.

Tampoco se evidenció la presencia de eventos tromboembólicos.(ver tabla 5).

TABLA 5. Administración de tromboprofilaxis y eventos tromboembólicos

	2014 (n=32)	2016 (n=33)	Valor P
Tromboprofilaxis (n) Si/No (%)	13/19 (41)	15/18 (48)	0.516
Momento de inicio (días)	1.38 ± 1.04	2.93 ± 1.62	0.048
Duración de la profilaxis (días)	4.00 ± 1.91	10.87 ± 9.22	0.005
Complicaciones de la tromboprofilaxis (n) Si/No (%)	0/13 (0.0)	0/15 (0.0)	----*
Eventos tromboembólicos (n) Si/No (%)	0/ 32 (0.0)	0 /33 (0.0)	----*

*Debido a que no se halló ninguna complicación de la tromboprofilaxis ni eventos tromboembólicos, no puede determinarse estadísticamente el valor p de las mismas.

Discusión

Numerosos investigadores han estudiado la relación que existe entre la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y factores de riesgo que aumentan su incidencia, como son el cáncer y la cirugía (6-13). La importancia de estos estudios radica en que la ETE es una patología con elevada morbimortalidad y conocerlos permite prevenirla o al menos disminuir significativamente su riesgo. Con el objetivo de identificar personas que presentan mayor riesgo de desarrollar ETE, Caprini et al. (29) crearon un score que enumera determinadas condiciones que puede presentar un paciente. Según la presencia o ausencia de las mismas, se define el grupo de riesgo al que pertenece y el tratamiento que debe recibir. Esto fue tomado por The American College of Chest Physicians para unificar criterios y crear recomendaciones internacionales de tratamiento (32,33).

Tanto a nivel internacional como regional, se ha estudiado la adherencia a estas pautas determinando que la misma se encuentra entre 67-82% durante la hospitalización, y 19-31% al alta según el hospital estudiado (35-38).

En este trabajo se consideran pacientes oncológicos postquirúrgicos de abdomen y pelvis, a los cuales las guías anteriormente citadas los clasifican como muy alto riesgo, siendo el tratamiento profiláctico adecuado heparina de bajo peso molecular durante 30 días.

Se analizó la aplicación de tromboprolifaxis en 2 años diferentes. Durante la internación, en el 2014 se indicó al 41% de la población estudiada y en el 2016 al 48%, siendo no significativa la diferencia entre ambos.

Como se puede observar el porcentaje de personas a las que se les realizó profilaxis es menor a los datos obtenidos en estudios de otros países. En ningún caso la profilaxis se mantuvo durante 30 días. Destacamos que ningún paciente recibió dicha profilaxis al momento del alta.

En 2016 la duración promedio fue de 10,8 días, significativamente mayor que en 2014 la cual fue de 4,0 días.

La duración de la internación luego de la cirugía también fue significativamente mayor en el año 2016 en comparación con 2014, siendo 21,2 y 8,0 días, respectivamente. Pensamos que esto puede deberse a aspectos logísticos del hospital como demoras en el acceso al tomógrafo u otros recursos diagnósticos, internaciones incrementadas por causa social, medidas gremiales, entre otras. Conociendo estos datos pensamos que la prolongación del tiempo que se administró la

profilaxis está relacionada con la duración de la internación y no con una mejora en la aplicación de la misma.

Destacamos que la importancia de la extensión de la tromboprofilaxis al alta radica en que entre el 40- 64% de los eventos tromboembólicos se producen en este período (24,34).

De todas formas, tanto para 2014 como en el 2016 la práctica clínica dista mucho de las recomendaciones internacionales. Consideramos que la baja adherencia a las guías, puede estar explicada por la falta de capacitación del equipo asistencial y por una inadecuada implementación de recursos que faciliten la misma.

Otro factor que puede influir, es la fragmentación de la asistencia del paciente y la falta de comunicación entre el equipo, lo que conlleva a mayores errores, consecuentes a discrepancias y al desconocimiento de las decisiones tomadas por el resto del equipo. Esto se explicaría, porque la asistencia de los pacientes es efectuada según la sala en la que es ingresado y sin ser referenciado a un determinado equipo médico.

La alerta escrita es uno de los recursos que se pueden utilizar para realizar la tromboprofilaxis. Según Goldhaber et al. (44), observaron una disminución de 41% de eventos tromboembólicos luego de la implementación de una alerta electrónica. Por otra parte, Tafuri et al.(45), en el servicio de Clínica Médica “C”, del Hospital de Clínicas durante el año 2010, encontraron que la alerta escrita se aplicó en el 77% de los casos observados, donde el 50% tenía indicación de tromboprofilaxis y el 34% de estos no la recibía. Según ellos, esta es el primer paso para mejorar la profilaxis en el hospital. Sin embargo, solamente se realizó durante el estudio y luego no continuó su implementación. Por tanto, actualmente no logramos visualizar una diferencia sustancial.

No logramos evidenciar la ocurrencia de eventos tromboembólicos. Sin embargo, en estudios internacionales se constató que la incidencia de ETEV en los pacientes que no recibieron tromboprofilaxis, fue de 25-30% mientras que en los que si recibieron fue de un 1.4- 5.9% (13,14,21-24).

Diversos sesgos pueden explicar esta diferencia.

En primer lugar, de las historias clínicas analizadas en este estudio, 65 cumplieron con los criterios de exclusión e inclusión. Teniendo en cuenta la gran cantidad de pacientes que se asisten en el Hospital Universitario, pensamos que el número de historias analizadas fue escaso. Además, sin discriminar entre patología benigna o maligna, en la Clínica Quirúrgica “B” se realizaron en 2014 un total de 186 cirugías y en 2016, 159. Suponemos que un gran número de las mismas fueron por patología benigna, impidiendo ser incluidas en el estudio. Adicionalmente, gran parte de los pacientes que pertenecen a los servicios de la Clínica

Quirúrgica “B”, son operados en el Hospital Español. Esto explicaría disponer de menor cantidad de historias clínicas para su revisión.

Por otra parte, diferentes criterios en la codificación del cierre de las historias, podrían dificultar el hallazgo de las mismas.

Finalmente, en este estudio no se tomaron en cuenta los pacientes fallecidos, desconociendo la existencia de evento tromboembólico en ellos.

Por lo mencionado anteriormente, no pudimos vincular nuestros resultados con la información obtenida a partir de investigaciones previas, respecto a la relación de la tromboprofilaxis y eventos tromboembólicos.

Conclusiones

Debido a los sesgos analizados anteriormente, el presente estudio no permite estimar la proporción de pacientes que recibieron tromboprofilaxis farmacológica y su relación con la ocurrencia de eventos tromboembólicos.

Perspectivas

Consideramos que investigar tiene un inconmensurable valor para el Hospital Universitario, ya que mejora la calidad asistencial y genera nuevos conocimientos. Para facilitar la misma, creemos que se debe hacer hincapié en establecer un registro de historias clínicas unificado y electrónico logrando así, poder tener acceso a todas las consultas del paciente en cualquier servicio asistencial. A su vez, se deberían unificar los criterios de cierre de las historias clínicas para permitir su correcta selección. Pensamos que la carencia de estos aspectos obstaculiza la investigación impidiendo realizar conclusiones veraces.

Es de vital importancia fortalecer los equipos asistenciales desde un enfoque longitudinal para realizar un seguimiento adecuado e integral del paciente. Así como también, un abordaje interdisciplinario implementando comités de tromboprofilaxis.

También se propone realizar jornadas de capacitación sobre tromboprofilaxis al personal sanitario.

Además, se debería asegurar la permanencia de la altera escrita y su correcta implementación en pisos de atención tanto médicos como quirúrgicos.

Agradecimientos

Se agradece al Departamento de Archivos Médicos del Hospital de Clínicas por su disposición al brindarnos las historias clínicas para nuestra investigación.

También, al Prof. Dr. César Canessa, responsable de Clínica Quirúrgica “B”, por facilitarnos datos acerca del total de cirugías realizadas por el servicio.

Anexo

Anexo 1

TROMBOPROFILAXIS EN PACIENTES MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS	
ESCALAS DE EVALUACIÓN DE RIESGO	
ESCALA DE CAPRINI (Paciente quirúrgico)	
1 Punto cada uno: <ul style="list-style-type: none">Edad 41- 60 añosCirugía menor planificadaAntecedente de cirugía menor (< 1 mes)IMC > 25kg/m²Edema actual en miembros inferioresVenas varicosasEmbarazo o postparto (< 1 mes)Historia de abortos recurrentes espontáneosACOs o terapia hormonalSepsis (<1 mes)Enfermedad pulmonar severa, incluida neumonía (< 1 mes)Función pulmonar anormal (EPOC)Infarto agudo de miocardioFalla cardíaca congestiva (< 1 mes)Historia de enfermedad intestinal inflamatoriaPaciente médico en reposo	2 Puntos cada uno: <ul style="list-style-type: none">Edad 61-74 añosCirugía artroscópicaCirugía abierta mayor (> 45 mins)Cirugía laparoscópica (> 45 mins)Malignidad o quimioterapiaConfinamiento de la cama >72 horasInmovilización con yeso < 1 mesCatéter venoso central
5 Puntos cada uno: <ul style="list-style-type: none">ACV < 1 mesArtroplastia electivaFractura de cadera, pelvis o pierna (<1 mes)Lesión de médula espinal aguda (<1 mes)Trauma múltiple (<1 mes)	3 Puntos cada uno: <ul style="list-style-type: none">Edad >75 añosHistoria de TVP/TEPHistoria familiar de trombosisTrombocitopenia inducida por heparinasFactor V de Leiden positivoAnticuerpos anticardiolípidinas elevadosAnticoagulante lúpico positivoProtombina 20210A positivoOtras trombofilias adquiridas congénitas <p><small>* Escala de Caprini validada para cirugía general abdominal, sena, tiroidea, vascular, bariátrica, ginecológica, urológica, plástica y reconstructiva. Para los otros procedimientos evaluar riesgos específicos atribuidos a cada tipo de cirugía y factores de riesgo adicionales.</small></p>

Anexo 2

<u>Datos a sacar de la historia clínica</u>				
DATOS PERSONALES				
Sexo	F	M	SD	
Edad (en años cumplidos)	Valor:		SD	
IMC	Valor:		SD	
INTERNACIÓN				
Fecha de ingreso				
Fecha de egreso				
Fecha de la cirugía				
ANTECEDENTES PERSONALES				
Anticoagulado/Antiagregado	Si	No	SD	Cuál:
Terapia hormonal (ACO, TRH)	Si	No	SD	Cuál:
IAM<1mes previo a la cirugía	Si	No	SD	
Trauma<1 mes previo a la cirugía	Si	No	SD	
Sepsis <1mes previo a la cirugía	Si	No	SD	
Reposo en cama/inmovilidad	Si	No	SD	
Insuf. Cardíaca <1mes previo a la cirugía	Si	No	SD	
Insuficiencia renal aguda.	Si	No	SD	
ANTECEDENTES DE LA CIRUGIA				
Tiempo del acto anestésico quirúrgico.	_____		SD	
Tipo de intervención quirúrgica.	Laparoscopia	Laparotomía	SD	
Oportunidad de intervención	Coordinación	Urgencia	SD	
Tipo de anestesia.	General	Raquídea	SD	
Complicaciones en el postoperatorio inmediato (sin ser la ETEV)	Cual:		SD	
DATOS DE LA NEOPLASIA				
Localización del primario				

Estadio (TNM)	SD		
DATOS DE LA PROFILAXIS			
HBPM	Si _____	Dosis _____	No SD
Momento de inicio	SD		
Duración de la anticoagulación (en días)	SD		
Hemorragias	Si	No	SD
DATOS DEL EVENTO			
TVP	Si	No	SD
TEP	Si	No	SD

Referencias bibliográficas

1. Matute CR. Enfermedad Tromboembólica Venosa. Profilaxis. (5):467–76.
2. Beckman Mg Fau - Hooper WC, Hooper Wc Fau - Critchley SE, Critchley Se Fau - Ortel TL, Ortel TL, Am JPM. Venous thromboembolism: a public health concern.
3. L GC, M GF. con cáncer . Factores de riesgo y farmacológica. Rev Med Chile 2008. 2008;1528–34.
4. Prandoni P, Samama MM. Risk stratification and venous thromboprophylaxis in hospitalized medical and cancer patients. Br J Haematol. 2008;141(5):587–97.
5. Statement IC. International Angiology Official Journal of the International Union of Angiology. General, vascular, bariatric and plastic surgical patients. . 2013: 23(2):117-128
6. Salama P. Trombosis y cáncer Thrombosis and cancer. 2004;27.
7. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Michael O 'fallon W, Melton Iii LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism A Population-Based Case-Control Study.
8. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, et al. Prevalence and Clinical History of Incidental, Asymptomatic Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. Thromb Res [Internet]. 2010;125(6):518–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2010.03.016>
9. Prandoni P, Lensing AW a, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Cancer. 2002;100(10):3484–8.
10. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI et al. The clinical courde of pulmonary embolism. The new England Journal of Medicine. 1992;326(19):1440-1456.
11. Vázquez FJ, Watman R, Vilaseca AB, Rodriguez VE, Cruciani AJ, Korin JD, et al. Guía de recomendaciones para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en adultos en la Argentina. Med. 2013;73(SUPPL.2):1–26.
12. Pulmonary Embolism What Have We Learned Since Virchow Natura.pdf. 2002. p. 1440–56.
13. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis: The Lancet. 1969. p. 230–2.

14. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of Venous Thromboembolism in General Surgical Patients Results of Meta-analysis.
15. Rocha CE, Martínez-González MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? *Haematologica* 2000;85::935–42.
16. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 1994;309(6950):299–304. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2540865&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. Spyropoulos AC. The Prevention of Venous Thromboembolism After Surgery for Cancer. *Cancer Invest* [Internet]. 2009;27(sup1):36–40. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07357900802656541>
18. Details P. cancer patients : implications for improving quality CRD summary Authors â€™ objectives Study selection Study designs of evaluations included in the review. 2005;
19. Trilla A, Trilla-Aymerich G. *Medicina clinica*. [Zika virus Travel mosquitoes olympic games]. 2016;147(3):113–5.
20. Olesiński T, Fijałkowska A, Rutkowski A. The safety of low-molecular- weight heparins in the prevention of venous thromboembolism in surgically-treated cancer patients : results of a multicentre observational study. 2008;23(17): 152-156
21. Kakkar V V., Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: The CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1223–9.
22. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Enoxaparin after Surgery for Cancer. *N Engl J Med*. 2002;
23. Extendida P, Cirug EN, Mayor A. Institución : Hospital Británico de Buenos Aires , 1 : Servicio de Clínica Médica , 2 : Servicio de Hematología. :1–28.
24. Alberts BD, Woldu SL, Weinberg AC, Danzig MR, Korets R, Badani KK. Venous thromboembolism after major urologic oncology surgery: A focus on the incidence and timing of thromboembolic events after 27,455 operations. *Urology*. 2014;

25. Afsar C, Gunaldi M, Kum P, Sahin B, Kara I, Paydas S, et al. Pancreatic Carcinoma , Thrombosis and Mean Platelet Volume. Single Center Experience from the Southeast Region of Turkey. 2014;15: 9143–6.
26. Fuentes H, Oramas D, Paz L, Wang Y, Andrade X. Venous Thromboembolism Is an Independent Predictor of Mortality Among Patients with Gastric Cancer. 2017;
27. Leggett C, Lambert P, Park J, Hochman D. Diagnosis of VTE postdischarge for major abdominal and pelvic oncologic surgery: implications for a change in practice. *Can J Surg* 2015;58(5):305–11
28. Complications T, Surgery C. HHS Public Access. 2015;150(8):712–20
29. Caprini J. Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. *Dis Mon* 2005; 51:70-78
30. Zhou H., Wang L., Wu X., Tang Y., Yang J., Wang., B. et al. Validation of venous thromboembolism risk assessment model in Hospitalized chinese patients. *J Atheroscler Tromb*. 2014; 21(3):261-272
31. Bahl V., Mei Hu H., Henke P., Wakefield T., Campbell D., Caprini J. A Validation Study of a Retrospective Venous Thromboembolism Risk Scoring Method. *Annals of Surgery*. 2009
32. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315–52
33. GouldM., Garcia D., Wren S., KaranicolasP., Arcelus J., MD , Hei J. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST*. 2012; 141(2)
34. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A Clinical Outcome-Based Prospective Study on Venous Thromboembolism After Cancer Surgery. *Ann Surg* [Internet]. 2006;243(1):89–95. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-200601000-00014>
35. Deheinzelin D, Braga AL, Martins LC, Martins MA, Hernandez A, Sguizzatto GT. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients : results of a multicentric , observational and cross-sectional study in Brazil. 2006;(March):1266–70.
36. Vazquez F, Watman R, Tabares A, Gumpel C, Baldessari E, Vilaseca AB, et al. Risk of venous thromboembolic disease and adequacy of prophylaxis in hospitalized patients in

- Argentina : a multicentric cross-sectional study. 2014;12(1):1–8
37. Samama C-M, Boubli L, Coloby P, Debourdeau P, Gruel Y, Mariette C, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer – A real-world, prospective, observational French study: PRÉOBS. *Thromb Res* [Internet]. 2014;133(6):985–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384813005136>
 38. Geahchan N, Basile M, Tohmeh M. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing abdominal and pelvic cancer surgery : adherence and compliance to ACCP guidelines in DIONYS registry. Springerplus. 2016
 39. Saimovici J, Vaccaro C. Improving Adherence Rate of Extended Prophylaxis for Venous Thromboembolic Disease After Abdominal and Pelvic Oncologic Surgery : A Pilot Educational Study. 2015;(1181)
 40. Pérez G., Estévez M., Alonzo J., Martínez R. Trabajo multicéntrico sobre profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) en los pacientes hospitalizados. ¿Se toma en cuenta el carácter acumulativo de los factores de riesgo? *Arch Med Int.* 2007; 29(2): 46-51
 41. Silveira G., López I., Carlomagno A., De Andrés F., Ventura V., Baccelli A. Evaluación de la prescripción de trombo-profilaxis farmacológica y valoración del impacto que generan distintas estrategias para mejorar su indicación. *Rev. urug. med. Interna.* 2017; 1: 21-24
 42. Ortiz P., Carvalho R., Javier J. Patología del sistema venoso profundo. Enfermedad, trombo embolica - ETE. Revisión del tema, pautas de tratamientos y profilaxis. *Medicina de Emergencia MEDICINA DE EMERGENCIA BIOMEDICINA*, 2013, 8 (3)
 43. Malafaia O., Montagnini A., Luchese A., Accetta A., Zilberstein B., Malheiros C. et al. Thromboembolism prevention in surgery of digestive cancer. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2012;25(4):216-223
 44. Goldhaber S., Kucher N., Koo S., Quiroz R., Cooper J., Paterno M. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med* 2005;352:969-77
 45. Tafuri J., Alonso J., Díaz L., Olivieri M., Caraballo N. Comité de tromboprofilaxis: experiencia en el Hospital de Clínicas. Primeros resultados. *Revista médica del Uruguay.* 2011:3