

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Departamento de Postgrado

Factores de riesgo para trombosis venosa profunda

Carrera de Especialización en Clínica Médica

Director: Dr. Carlos Ramon NAVARRO

Autor: Patricia A. Vasallo

Lugar de realización: Sede: Policlínico Neuquén

Factores de riesgo para trombosis venosa profunda

Resumen

El propósito de este trabajo es conocer la incidencia de la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores y factores de riesgo predisponentes para su ocurrencia en una población adulta de la ciudad de Neuquén en un período de 18 meses. Esta enfermedad es frecuente en nuestro medio y no existen datos locales a cerca de su incidencia ni de los factores de riesgo asociados.

Materiales y métodos: El estudio se realizó en una institución privada. Se utilizó un diseño observacional retrospectivo. Se ingresaron al estudio pacientes con TVP confirmada con ecografía doppler. Mediante la anamnesis de estos pacientes se buscó factores de riesgo para TVP relacionados. Se incorporaron los datos y se realizó el análisis de la información en planilla electrónica. Se analizaron las frecuencia de los factores de riesgo calculando Odds ratios e intervalos de confianza 95%. Se estudiaron las variables más frecuentes (otorgándoles valores binarios, presentes o no) y estas fueron relacionadas con el resto de las variables.

Resultados: El análisis de los datos mostró una incidencia en la población estudiada de TVP en 18 meses de 0,6% . De 32 pacientes incluidos en el estudio, 20 (62,5% IC 95% 56,6-68,4) fueron de sexo femenino y 12 (37,5% IC 95% 27,6-47,4) de sexo masculino, con un promedio de edad de 54 años, 65,5% (IC 95% 60-71), fueron menores de 60 años.

El análisis univariado en el que se relacionaron las variables con la probabilidad de TVP evidenció que los mayores de 60 años, con antecedentes de cirugías recientes presentan un OR de 3 (IC 95%1,3-5). El análisis del resto de los datos presentaron un OR de uno o menor con IC 95% no significativo.

Conclusión: Solo la asociación de edad y antecedentes de cirugías recientes, presentaron resultados significativos para la producción de TVP. Este grupo en particular, podría ser, claramente, beneficiado con la terapia antitrombótica. Se necesitaría una población mayor de estudio para así encontrar mas asociaciones.

Palabras claves: trombosis, trombosis venosa profunda, factores de riesgo, estados procoagulantes, enfermedad tromboembólica, estados de hipercoagulabilidad.

Factores de riesgo para trombosis venosa profunda

Introducción

La enfermedad tromboembólica afecta de una a dos personas por mil anualmente y el riesgo de sufrirla aumenta exponencialmente con la edad.¹⁻² Este desorden se manifiesta, generalmente, con la presencia de trombos e inflamación en los sistemas venosos profundos de miembros inferiores o circuito pulmonar. Raramente ocurre en otros territorios venosos como senos cerebrales, miembros superiores, retina y mesenterio. Dicha enfermedad puede ocurrir después de procedimientos quirúrgicos, traumas o por la presencia de enfermedades predisponentes como las neoplasias o coagulopatías. En general más de un factor puede participar en la etiología de las trombosis¹.

Los factores de riesgo se dividen en adquiridos y hereditarios. Dentro de los adquiridos se encuentran las condiciones que predisponen a la estasis venosa como son las cirugías, la inmovilización prolongada, traumatismos, neoplasias, historia de trombosis, ingesta de estrógenos y enfermedades mieloproliferativas.¹ En cada una de estas situaciones el riesgo de trombosis aumenta proporcionalmente con la edad del paciente.³ Con respecto a las intervenciones quirúrgicas, las de mayor riesgo trombogénico son las que afectan extremidades inferiores, cirugías oncológicas y las neurocirugías.¹⁻⁴ El riesgo de trombosis también se incrementa en todas las formas de injuria mayor como fractura de huesos largos, las fracturas pélvicas y trauma grave de cráneo⁴. Los mecanismos de activación del sistema de coagulación luego de cirugías o traumas son parcialmente conocidos pero incluyen disminución de flujo venoso sanguíneo en las extremidades

inferiores, disminución de la fibrinólisis, inmovilización y la exposición del factor tisular y depleción de los anticoagulantes endógenos como la antitrombina III.⁴ La estasis venosa asociada a la inmovilización a causa de falla cardíaca, accidente cerebro vascular, infarto agudo de miocardio son también importantes factores de riesgo para trombosis.^{1,3,5}

Los pacientes oncológicos poseen un estado de hipercoagulabilidad debido a la producción de sustancias con actividad procoagulante particularmente el factor tisular.^{3,6,7} El tromboembolismo ocurre en aproximadamente en el 10% de los paciente oncológicos y es la segunda causa de muerte en este grupo.¹

Los episodios previos de trombosis representan un riesgo mayor para la ocurrencia de trombosis venosa recurrente y tromboembolismo pulmonar.⁸ En relación a la ingesta de contraceptivos orales, este hábito constituye la más importante causa de trombosis en mujeres jóvenes, con una incidencia de 1 a 4 por cada 10000.⁹⁻¹⁰ El riesgo de trombosis se incrementa dentro de los primeros cuatro meses de iniciación de la terapia y decrece luego de los tres meses de haber dejado la misma.¹ Otra droga asociada a la enfermedad antes mencionada es el tamoxifeno.¹⁻¹¹⁻¹²

Debido a que la enfermedad tromboembólica es frecuente en nuestro medio y a la ausencia de datos locales sobre su incidencia, sumado a la repercusión individual y social, se decide llevar a cabo el presente estudio en el cual se evaluará a la población que padece trombosis venosa profunda asistida en una institución privada de salud.

El objetivo de este trabajo es conocer la incidencia de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores y los factores de riesgo predisponentes para su desarrollo, en una población adulta de la ciudad de Neuquén durante un período de 18 meses.

Materiales y métodos

El estudio se realizó en la ciudad de Neuquén en una institución privada con capacidad de 110 camas para internación de adultos, desde el 1º de Mayo de 2005 al 30 de noviembre de 2006. Se utilizó un diseño observacional retrospectivo. Se ingresaron al estudio en forma sucesiva aquellos pacientes con cuadro clínico compatible con trombosis venosa profunda que consultaron en forma espontánea a la guardia o fueron derivados de consultorio externo para confirmar el diagnóstico evaluado a través de ecografía doppler.

Para la selección de los pacientes se tomaron en cuenta los siguientes criterios :

Criterios de inclusión: Personas mayores de 16 años, con sospecha clínica de trombosis venosa profunda de miembros inferiores confirmada por ecografía doppler. Los signos y síntomas clínicos orientativos fueron: cordón palpable al examen del miembro comprometido, edema ipsilateral con dolor a la palpación, calor, y/o dilatación del sistema venoso superficial. Ecografía doppler por compresión positivo en el cual se evidencian anomalías en la compresibilidad de la vena estudiada, alteraciones en el flujo venoso a través del doppler color, presencia de bandas ecogénicas y/o cambios de diámetros anormales durante la maniobra de Valsalva.

Criterios de exclusión: Se excluyeron pacientes con sospecha clínica de trombosis venosa profunda y ecodoppler negativo.

El ecodoppler que se utilizó para el diagnóstico de trombosis venosa fue un ATL HDI 1500, con transductor lineal de alta frecuencia, de 5 a 10 MHz, con doppler color y pulsado.

A través del interrogatorio realizado se buscaron los factores de riesgo de trombosis venosa profunda: sexo, edad, presencia de enfermedades malignas, cirugías recientes, traumatismos, embarazo, inmovilización prolongada, insuficiencia cardíaca, síndrome antifosfolipídico, síndrome mieloproliferativo, síndrome nefrótico, trombofilia, viajes recientes, tabaquismo, trombosis previas, obesidad e ingestión de anticonceptivos orales o tamoxifeno.

La incorporación de los datos y el análisis de la información se realizaron a través de una planilla electrónica (Microsoft Excel[®]).

Se transfirieron los datos de las historias clínicas a planillas y luego se ingresó a una base de datos electrónica.

Se analizaron las frecuencias de los factores registrados mediante tablas de contingencia calculando los Odds Ratios con sus respectivos intervalos de confianza 95% (IC95%). Se consideró significativo una $p < 0,05$. (ver tabla 1.)

Se estudiaron 5 variables, las más frecuentes, edad, presencia de enfermedades neoplásicas, tabaquismo, cirugías recientes e inmovilización prolongada otorgándoles valores binarios (presentes o no presentes) y cada una de estas fue relacionada con el resto de las variables predefinidas.

Definiciones:

El antecedente de neoplasias se consideró positivo en aquellos pacientes que ya tenían diagnóstico de las misma confirmada a través de anatomía patológica, resultados que fueron constatados por el médico que recibió al paciente o por referencia del oncólogo tratante.

Se consideró cirugías recientes a aquellas realizadas dentro de los 30 días de ocurrido el evento trombótico. Se tomó en cuenta, además, el tipo de cirugía realizada, considerando de mayor riesgo a las traumatológicas y dentro de estas a los reemplazos de rodilla, cadera, cirugías pelvianas, y cirugías oncológicas.

Los traumatismos fueron considerados presentes (positivos) cuando ocurrieron dentro de los 30 días del evento probable de trombosis venosa, o si este fue la causa del ingreso a la institución.

Embarazo, especialmente en el segundo y tercer trimestre. El período de puerperio, considerado hasta 45 días después del parto, también fue considerado como factor de riesgo para trombosis.

El antecedente de estadía en cama prolongada, más de tres días en las últimas 4 semanas, o más de 6 horas en la misma posición, se tomó como factor de riesgo positivo.

La insuficiencia cardiaca se consideró como factor de riesgo para trombosis venosa profunda, especialmente la insuficiencia cardíaca derecha presentando edemas periféricos o la insuficiencia cardíaca grado III o IV según la clasificación de la New York Association.

El síndrome antifosfolipídico se consideró como factor de riesgo positivo si ya estaba diagnosticado previamente con anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico positivos. Igualmente fueron consideradas las enfermedades reumatológicas tales como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoidea ya diagnosticados.

Al igual que el anterior, desórdenes mieloproliferativos, policitemia vera o trombocitemia esencial, en pacientes ya diagnosticados. Pacientes con síndrome nefrótico ya conocido, con una proteinuria de más de 3.5 g por 1.73 m² por 24 horas.

Trombofilia diagnosticada previamente con déficit de antitrombina III, proteína C, S o mutación del factor V de Leiden.

En relación a antecedentes de viajes recientes, se consideró como factor positivo a aquellos pacientes que hubieran realizado un viaje en las últimas 72 horas con más de 5 horas de duración.

En cuanto al hábito tabáquico se definió como el consumo de más de 10 cigarrillos por día durante por lo menos 10 años.

El antecedente de trombosis venosa previa en miembros inferiores con estudios que así lo confirmaran se consideró factor de riesgo.

La obesidad se consideró positiva con una circunferencia abdominal de 100 cm. o más.

En cuanto al uso de anticonceptivos orales, se consideró como factor de riesgo positivo cuando estos comenzaron a ser ingeridos por lo menos cuatro meses antes de sufrir el evento estudiado. Con los antecedentes de su uso, se consideró positivo dentro de los primeros tres meses de su abandono.

En cuanto a la ingestión de tamoxifeno, si el evento se produjo dentro de los tres primeros meses de su consumo, fue considerado como factor de riesgo.

Resultados

De un total de 4950 pacientes que requirieron internación en la institución dónde se realizó el estudio en un lapso de 18 meses, 32 presentaron como motivo de internación, trombosis venosa profunda de miembros inferiores. Esto equivale a un 0,4% de incidencia anual y a un 0,6% de incidencia en 18 meses. (Tabla 2)

De 32 pacientes incluidos en el estudio, 20 (62,5% IC95% 56,6-68,4) fueron de sexo femenino y 12 (37,5% IC95% 27,6-47,4) de sexo masculino, con una edad promedio de 54 años, con un rango de 21 a 106. El 65,5 % (IC95% 60-71) de los pacientes fueron menores de 60 años.

Los factores de riesgo evaluados se enumeran en la Tabla 1.

De los 32 pacientes evaluados, 18 (56% IC95% 38-74) presentaron como factor de riesgo inmovilización prolongada.

Cirugías recientes, como antecedente, lo presentaron 13 pacientes (41% IC95%20,1-61,9).

Siete de los pacientes de la muestra (22% IC95%-5,5-49,5) mostraron como factor de riesgo tabaquismo. Lo mismo ocurrió con los pacientes con antecedentes de enfermedades malignas.

Obesidad como factor de riesgo lo presentaron 6 pacientes del total (19% IC95%-9,7-47,7).

Antecedentes de trombosis previas se vio en 6 pacientes (19% IC95%-9,7-47,7).

Del total de la muestra estudiada 4 pacientes (13% IC95%-18,3-44,3) presentaron traumatismos recientes. De la población femenina, 4 (13% IC95%-18,3-44,3) ingerían

anticonceptivos orales y 1 paciente (3% IC95%-30,4-36,4) estaba embarazada al momento de la recolección de datos para este estudio.

Otro factor de riesgo que resultó positivo para trombosis venosa profunda fue el antecedente de viajes recientes, registrándose en 3 pacientes (9,3% IC95% -22,4-41).

Trombofilia e insuficiencia cardiaca fueron positivos en un paciente (3% IC 95% -30,4-36,4).

En el análisis univariado que relacionó las distintas variables con la probabilidad de TVP los resultados fueron:

- Los pacientes mayores de 60 años, con enfermedades malignas, presentaron un OR (Odds ratio) de 2,5 (IC 95% 0,7-8,9) en relación a la presencia de TVP.
- En aquellos, también mayores de 60 años, con antecedentes de cirugías recientes, se observó un OR de 3 (IC95% 1,3-5).
- La relación entre edad mayor a 60 años e inmovilización prolongada mostró un OR de 1,5 (IC95% 0,8-2,29).
- Pacientes con enfermedades oncológicas y tabaquistas presentaron un OR de 1,4 (IC95% 0,3-4,7).
- En cuanto a la relación entre tabaquismo y viajes recientes se evidenció un OR de 1,78 (IC 95% 0,2-12,3). Tabaquismo y trombosis previas presentó el mismo OR que el anterior.
- Cirugías recientes e inmovilización presentaron un OR de 1,4(IC 95% 0,78-2,3).
- Antecedentes de cirugías recientes y obesidad evidenció un OR de 2,92 (IC95% 0,7-12,8) para la producción de TVP.

- En cuanto a la variable inmovilización prolongada y obesidad mostró un OR de 1,5 (IC 95% 0,3-6,8).
- El análisis del resto de las variables presentaron OR de uno o menores.

Tabla 1. Características y comorbilidades de los pacientes junto con porcentajes (%) e intervalos de confianza (IC 95%).

Factores de riesgo	n	%	IC95%
Edad (> 60)	11	34	11-57
Edad (< 60)	21	65.5	60-71
Mujeres	20	62.5	56,6-68,4
Hombres	12	37.5	27,6-47,4
Tabaquismo	7	22	-5,5-49,5
Enfermedades Malignas	7	22	-5,5-49,5
Cirugías recientes	13	41	20,1-61,9
Traumatismos	4	13	-18,3-44,3
Embarazo	1	3	-30,4-36,4
Inmovilización prolongada	18	56	40,5-71,4
Insuficiencia cardíaca	1	3	-30,4-36,4
Trombofilia	1	3	-30,4-36,5
Viajes recientes	3	9.3	-9,3-27,9
Trombosis previas	6	19	-9,7-47,7
Obesidad	6	19	-9,7-47,7
Ingestión de anticonceptivos orales	4	13	-18,3-44,3

Tabla 2. *Cálculo de incidencia*

Pacientes internados/18 meses	TVP	No TVP	%
4950	32	4918	0,6%

TVP: *trombosis venosa profunda*

Discusión

En nuestro estudio, la muestra mostró una predominancia de pacientes de sexo femenino (62,5%). En los trabajos publicados, la asociación entre sexo y trombosis venosa profunda, es controversial. La incidencia de TVP, en algunos estudios fue mayor en hombres,² mientras que en otros, la diferencia, no fue determinada entre hombres y mujeres.³ El tamaño de la muestra permite sugerir que la relación con el género femenino puede ser tan baja como 56,6 % y tan alta como 68,4 %.

Con respecto a la edad, se registró un número mayor de pacientes menores de 60 años (fue el punto de corte que se usó, arbitrariamente, para dividir a los pacientes en subgrupos) con TVP (65,5%). Esto último no coincidiría con lo publicado, ya que en la mayoría de los trabajos se muestra un incremento del riesgo con la edad, habitualmente, mayores de 75 años^{4, 6, 7, 17, 19}. Sin embargo, otros trabajos publicados, plantean como grupo de mayor riesgo a los pacientes de más de 40 años⁷.

Al relacionar factores de riesgo tales como edad (mayores de 60 años) y antecedentes de enfermedades oncológicas, se evidenció un incremento del riesgo para padecer TVP de dos veces y media, con un intervalo de confianza no significativo (Tabla 3).

En los trabajos publicados se muestra un incremento del riesgo de hasta 7 veces en aquellos pacientes con cáncer^{6,8,9,17}. Esto varía según de que tipo de neoplasia se trate, el

estadio y si se encuentra bajo tratamiento quimioterápico. En nuestro trabajo esto último no fue analizado.

En la muestra analizada, se demuestra que los pacientes mayores con antecedentes de cirugías recientes podrían estar expuestos hasta 5 veces más al desarrollo de trombosis venosa profunda. Esto coincide con las publicaciones realizadas en las que se evidencia aumento de la incidencia de TVP en los posoperatorios de pacientes mayores de 65 años^{7,8,22}. Se tiene en cuenta, además, tipos de cirugías, siendo las más frecuentemente asociadas a esta patología cirugías ortopédicas, pelvianas y oncológicas²² (Tabla 3).

Cuando se relacionó pacientes mayores de 60 años e inmovilización se constató una vez y media más de probabilidades de desarrollar TVP que con respecto a aquellos no inmovilizados (Tabla 3). Este resultado muestra una tendencia a mostrar lo que señalan estudios publicados^{4,8}.

En cuanto a pacientes con enfermedades malignas y antecedentes de tabaquismo, presentaron un riesgo de 1,4 veces superior de padecer TVP que con respecto a los no tabaquistas, sin significación estadística (Tabla 4). Esta relación específicamente, no se encontró en la bibliografía. Sin embargo, sabemos que el antecedente de enfermedad oncológica es un factor de riesgo significativo, y con respecto al tabaquismo, su relación con la TVP es controversial. Mientras que algunos estudios muestran una relación evidente²¹, otros fallan en encontrar alguna asociación^{23,24}

Lo mismo ocurre con la asociación de tabaquismo y viajes prolongados. En nuestro estudio se encontró casi el doble de riesgo (OR 1,78) de padecer TVP en los tabaquistas que tenían antecedentes de viajes prolongados recientes, aunque este resultado no fue significativo (Tabla 5). El rol de viajes prolongados como factor de riesgo es

incierto en la literatura con resultados significativos en algunas publicaciones y sin relación en otras ^{17, 25, 26}.

Cuando se relacionó tabaquismo y trombosis previas, se encontró un riesgo de casi el doble de presentar TVP en tabaquistas con trombosis previas (Tabla 5). En la literatura está bien demostrado que el antecedente de trombosis venosa previa es un importante predictor para el desarrollo de la enfermedad que estamos tratando ^{4, 6, 8}. Aunque este resultado, también resultó no significativo en nuestro análisis, está bien demostrado en varias publicaciones, que el riesgo de TVP, se incrementa en proporción al número de factores de riesgo ^{2, 17}.

En el análisis de cirugías recientes, como factor de riesgo relacionado con inmovilización prolongada se encontró un riesgo de casi una vez y media más de sufrir TVP con respecto a los pacientes que no presentaron estos factores de riesgo (Tabla 6). Sin embargo este resultado fue no significativo. Esto no coincide con los estudios publicados ^{4, 7, 8, 22}, seguramente, como el resto de los resultados no significativos que encontramos, por el tamaño pequeño de la muestra

En cuanto la relación entre pacientes con antecedentes de cirugías recientes y obesidad se encontró un riesgo de casi tres veces más de sufrir TVP con respecto a los pacientes no obesos, resultado no significativo (Tabla 6). Este último factor de riesgo es controversial como tal en la literatura. Mientras estudios previos reportan un incremento del riesgo causado por la obesidad, la mayoría de los estudios más recientes no demuestran esta asociación o al menos no consideran a la obesidad como factor de riesgo independiente para la producción de TVP ^{4, 8, 24}.

Lo mismo ocurre con la asociación de pacientes inmovilizados y obesos en donde se muestra una vez y media más de posibilidad de padecer TVP que en aquellos inmovilizados no obesos (Tabla 7).

En el análisis que se detalló anteriormente solo la asociación de edad (mayor de 60 años) y antecedentes de cirugías recientes como factores de riesgo para la producción de TVP presentaron resultados significativos, con un OR de 3 y un IC 95% 1,3-5.

En el resto de los análisis realizados, los resultados no fueron significativos.

En este trabajo se trató de identificar características de la población que actúen como factores de riesgo para TVP y estimar la magnitud del riesgo asociado a cada característica. El conocimiento de estos factores podría ayudar a definir los pacientes quienes obtendrían beneficio con la tromboprofilaxis. En este análisis en particular, la asociación de edad mayor de 60 años y antecedentes de cirugías recientes aumentan claramente el riesgo de padecer trombosis venosa profunda. Este grupo, en particular, sería beneficiado con la profilaxis antitrombótica.

Como aportes originales en este trabajo, se constató una proporción mayor de pacientes de sexo femenino con trombosis venosa profunda y predominaron los pacientes menores de 60 años.

Tabla 3. Variables relacionadas con edad (análisis univariado)

Variables	OR	IC 95%
Tabaquismo	0,84	0,19-3
Enfermedades malignas	2,5	0,7-8,9
Cirugías recientes	3	1,3-5
Inmovilización prolongada	1,5	0,8-2,29
Traumatismos	0,0	0,0-1,6
Insuficiencia cardiaca	Infinito	0,4-infinito
Trombofilia	0,0	0,0-7,6
Viajes recientes	0,0	0,0-2,3
Trombosis previas	0,0	0,0-0,99
Obesidad	0,95	0,2-3,8

OR: odd ratios

Tabla 4. Variables relacionadas con estados oncológicos (análisis univariado)

Variables	OR	IC 95%
Edad	2	0,7-3,9
Tabaquismo	1,4	0,3-4,7
Cirugías recientes	1	0,3-2,2
Traumas	0,0	0,0-2,7
Inmovilización	0,71	0,2-1,4
Insuficiencia cardiaca	0,0	0,0-13,2
Trombofilia	0,0	0,0-13,2
Viajes recientes	0,0	0,0-3,9
Trombosis previas	0,0	0,0-2
Obesidad	1,19	0,2-3,7

Tabla 5. Variables relacionadas con tabaquismo (análisis univariado)

Variables	OR	IC 95%
Edad	0,79	0,20-2,20
Oncológicos	1,42	0,3-4,7
Cirugías recientes	1,07	0,36-2,2
Traumas	1,07	0,3-2,2

Inmovilización	0,71	0,25-1,40
Insuficiencia cardiaca	0,0	0,0-13,2
Trombofilia	0,0	0,0-13,2
Viajes recientes	1,78	0,2-12,3
Trombosis previas	1,78	0,2-12,3
Obesidad	0,71	0,11-3,5

Tabla 6. Variables relacionadas con cirugías recientes (análisis univariado)

Variables	OR	IC 95%
Edad	3,8	1,41-11,3
Tabaquismo	1,09	0,29-3,8
Oncológicos	1,09	0,29-3,8
Traumas	0,0	0,0-1,2
Inmovilización	1,4	0,78-2,3
Insuficiencia cardiaca	Infinito	0,38-infinito
Trombofilia	0,0	0,0-5,4
Trombosis previas	0,2	0,04-1,6
Viajes recientes	0,0	0,0-1,6
Obesidad	2,92	0,7-12,8

Tabla 7. Variables relacionadas con inmovilización prolongada (análisis univariado)

Variables	OR	IC 95%
Edad	2,07	0,7-6,5
Tabaquismo	0,58	0,1-2,0
Oncológicos	0,58	0,1-2,0
Traumas	Infinito	0,92-infinito
Cirugías recientes	1,75	0,7-4,6
Insuficiencia cardiaca	Infinito	0,26-infinito
Trombofilia	Infinito	0,26-infinito
Obesidad	1,5	0,3-6,8
Trombosis previas	0,3	0,08-1,6
Viajes recientes	0,38	0,05-2,8

Bibliografia

1. Kenneth AB, Gregory YH. Overview of the causes of venous thrombosis I – II. *Up To Date Vol. 14.1 2005*
2. Anderson FA, Wheeler HB, Goldeberg RJ, et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-facility rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991;151:933-938.
3. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232:155-160.
4. Samama M, Dahl O, Quinlan D, Mismetti P. Quantification of risk factors for venous thromboembolism a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica 2003; 88:1410-1421.*
5. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350:2558-63.
6. Alikhan R, Cohen A, Combe S, Samama M, Desjardins L, Eldor A. Risk for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004;164:963-968.
7. Frederick A, Anderson J, Frederick AS. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:9-16.
8. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Pett TM, O'Fallon M. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:809-815.
9. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal F. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-722.
10. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *The Lancet* 1998;351:1077-80.
11. Hansson P, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000;160:769-774.

12. Kemmerem JM, Algra A, Grobbee D. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-análisis. *BMJ* 2001;323:1-9.
13. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular disease and combined oral contraceptives: result of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995;346:1575-82.
14. Decensi A, Maisonneuve P, Rotmensz N, Bettega D, Cosat A, Sacchini V. Effect of tamoxifen on venous thromboembolic event in a breast cancer Prevention trial. *Circulation* 2005;111:650-656.
15. Duggan C, Marriot K, Edwards R, Cuzick J. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolic disease among women taking tamoxifen to prevent breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3588-3593.
16. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *The Lancet* 2003; 362:523-26.
17. Meyer-Michel Samama; MD; for de Sirius Study Group. An Epidemiologic Study of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Medical Outpatients. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-3420.
18. Cook D, MD; Crowther M, MD; Meade M, MD; Rabbat C, MD; Guyatt G, MD. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2005;33:1565-1571.
19. Silverstein M, MD; Heit J, MD; Mohr D, MD; Petterson T, MS; O'Fallon M. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 1998;158:585-593.
20. Rosendaal F, MD. Venous Thrombosis: a multicausal disease. *The Lancet* 1999;353:1167-73.
21. Eriksson H, MD; Welin L, MD; Wilhelmensen L, MD; Hansson P, MD. Smoking and abdominal obesity: Risk factors for venous thromboembolism among middle aged-men: "The study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1999;159:1886-1890.

22. Heit J. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: Implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 1:23-29.
23. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Giraloni B et al. Acquired risk factors for DVT in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994; 154:164-168.
24. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence. The longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Arch Intern Med* 2001; 162:1182-9.
25. Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, Prandoni P. Travel and risk of Venous thrombosis. *Lancet* 2000; 356:1492-3.
26. Ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Schiereck J, Hagen PJ. Travel and the risk of Symptomatic venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003; 89:499-505.