



Revista Chilena de
MEDICINA INTENSIVA

Recomendaciones de la
Sociedad Chilena de Medicina
Intensiva para la Prevención
del Tromboembolismo Venoso
en Pacientes Críticos
Médico-Quirúrgicos Adultos

**Drs. Gastón Figueroa, Eduardo Labarca,
Rodrigo Cornejo, Carolina Ruiz, Juan Eduardo Sánchez,
Ricardo Castro, Gustavo Huerta, César Pedreros,
Tomás Regueira, Carlos Romero**

Recomendaciones de la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva para la Prevención del Tromboembolismo Venoso en Pacientes Críticos Médico-Quirúrgicos Adultos

Dr. Gastón Figueroa¹, Dr. Eduardo Labarca², Dr. Rodrigo Cornejo¹, Dra. Carolina Ruiz³, Dr. Juan Eduardo Sánchez⁴, Dr. Ricardo Castro⁵, Dr. Gustavo Huerta⁶, Dr. César Pedreros⁷, Dr. Tomás Regueira⁸, Dr. Carlos Romero¹.

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), es un problema de salud pública creciente¹. Una característica central de la epidemiología del TEV es su íntima asociación a la atención en salud. Un reciente estudio poblacional mostró que 60%-75% de todos los eventos de TEV que ocurren en la población general se presentan durante una hospitalización². Con estas cifras a la vista entendemos porque la prevención del TEV en pacientes hospitalizados es una importante medida de seguridad y calidad de atención en salud³.

Entre las diversas poblaciones de pacientes hospitalizados, los pacientes críticos se consideran de alto riesgo de TEV y se recomienda el uso sistemático de medidas de tromboprofilaxis⁴ (Tabla 1). El elevado riesgo de TEV en pacientes críticos es debido a la mayor frecuencia y coexistencia de diversos factores de riesgo, algunos relacionados al paciente y sus patologías, y otros a las intervenciones propias de la atención de estos pacientes (Tabla 2)^{5,6}. En series recientes de pacientes críticos, la frecuencia de TVP es de 7%-16%⁷ y de TEP de 0,4%-3,2%⁵, reflejando la aún elevada frecuencia de TEV con las estrategias de tromboprofilaxis actualmente recomendadas. Estas cifras pueden ser incluso mayores en grupos de pacientes de muy alto riesgo. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de 113 pacientes con sepsis severa o shock séptico la frecuencia de TEV fue de 37%, incluyendo 11,5% de TVP proximal y 3,5% de TEP, aun cuando la totalidad de los pacientes recibió tromboprofilaxis farmacológica⁸.

Los eventos de TEV en pacientes críticos tienen un impacto clínico significativo. Un meta-análisis mostró que los pacientes que presentan una TVP durante su estadía en UCI tienen mayor tiempo de ventilación mecánica (+4,8 días), estadía en UCI (+7,2 días) y estadía hospitalaria (+11,2 días)⁷. A pesar de su menor frecuencia, el TEP en pacientes críticos es una complicación mayor, con una elevada letalidad⁵. Existe evidencia que sugiere que incluso los TEP subsegmentarios que no son clínicamente sospechados pueden tener una repercusión clínica significativa⁹.

¹ Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Clínico Universidad de Chile.

² Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Naval de Viña del Mar.

³ Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Sótero del Río.

⁴ Unidad de Pacientes Críticos, Hospital San Juan de Dios.

⁵ Departamento de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica.

⁶ Unidad de Pacientes Críticos, Hospital de Carabineros.

⁷ Unidad de Pacientes Críticos, Hospital El Carmen de Maipú.

⁸ Centro de Pacientes Críticos, Clínica Las Condes.

Correspondencia a: Sociedad Chilena de Medicina Intensiva
sochimi@medicina-intensiva.cl
Bernarda Morín 488, Piso 2, Providencia, Santiago.
Región Metropolitana, Chile.

TABLA 1. RECOMENDACIONES AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS 2012 PARA LA PREVENCIÓN DEL TEV EN PACIENTES CRÍTICOS⁴

1. Se sugiere no realizar de rutina ultrasonografía de screening (Grado 2C).
2. Se sugiere utilizar una HBPM o heparina estándar en dosis bajas como medida de tromboprofilaxis, por sobre no utilizar tromboprofilaxis (Grado 2C).
3. Para pacientes críticos que sangran o tienen un alto riesgo de hemorragia mayor sugerimos tromboprofilaxis mecánica con MCG (Grado 2C) o CNI (Grado 2C) hasta que disminuya el riesgo hemorrágico, por sobre no utilizar tromboprofilaxis mecánica. Cuando disminuya el riesgo hemorrágico, sugerimos que la tromboprofilaxis mecánica sea substituida por tromboprofilaxis farmacológica (Grado 2C).

HBPM: heparina de bajo peso molecular. MCG: medias de compresión graduada. CNI: compresión neumática intermitente.

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO DE TEV EN PACIENTES CRÍTICOS⁵

Factores de riesgo general	Factores de riesgo asociados a UCI
Edad	Sepsis
Historia de TEV	Uso de vasopresores
Cáncer	Falla cardíaca o respiratoria
Inmovilización	Ventilación mecánica
Obesidad	Uso de catéter venoso central
Embarazo	Sedación farmacológica
Trauma	Falla renal
Cirugía	
Accidente cerebrovascular	

Aun cuando se reconoce su importancia, estudios en UCI han mostrado que las prácticas de tromboprofilaxis son heterogéneas y una proporción de pacientes no reciben una estrategia adecuada⁶. Un estudio observacional (n =294.665) reportó que los pacientes críticos que reciben tromboprofilaxis farmacológica tuvieron una mortalidad significativamente menor que los que no recibieron tromboprofilaxis (OR: 0,81; IC 95% 0,79-0,84; p = 0,0001)¹⁰, reforzando el concepto que una correcta estrategia de tromboprofilaxis es un adecuado indicador de calidad de atención.

Al momento de planificar las medidas de prevención de TEV es importante recordar que la población de pacientes críticos es notoriamente heterogénea en términos de comorbilidades, diagnósticos, edad y

riesgo hemorrágico, entre otros factores. Esto impone una dificultad al momento de decidir qué estrategia de tromboprofilaxis utilizar en pacientes con variable riesgo trombótico y hemorrágico.

En consideración a la importancia de la prevención del TEV en pacientes críticos y las frecuentes dificultades en la toma de decisiones sobre estrategias de tromboprofilaxis, la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva se propuso desarrollar un documento operativo con recomendaciones prácticas aplicables a nuestra población, en base a un análisis estructurado de la evidencia disponible, otras recomendaciones publicadas y la experiencia de un grupo de clínicos nacionales con experiencia en el manejo de pacientes críticos.

METODOLOGÍA

Se conformó un grupo de trabajo con clínicos nacionales con experiencia en el manejo de pacientes críticos. El desarrollo de las recomendaciones se realizó en base a una serie de preguntas clínicamente relevantes, las que se enumeran en la Tabla 3. Para cada pregunta clínica se realizó una búsqueda bibliográfica (Pubmed, Epistemonikos) de artículos publicados desde enero de 2005 a junio de 2016. Las intervenciones a evaluar se describen en cada pregunta y los resultados a considerar fueron: TEV sintomático, TVP, TEP, hemorragia mayor y mortalidad en UCI. Los siguientes términos se utilizaron en la búsqueda: *critically ill, venous thromboembolism, deep venous thrombosis, pulmonary embolism, thromboprophylaxis, heparin, low molecular weight heparin, enoxaparin, dalteparin, inferior vena cava filter, rivaroxavan, apixaban, bleeding, renal*

failure, mortality. Se identificaron los siguientes tipos de estudios que pudieran responder las interrogantes clínicas planteadas.

- Meta-análisis.
- Ensayo clínico controlado aleatorizado.
- Revisión sistemática de la literatura.
- Análisis secundario y de subgrupo de ensayo clínico controlado aleatorizado.
- Estudio observacional prospectivo con al menos 100 pacientes.
- Estudio observacional retrospectivo con al menos 200 pacientes.

La evidencia fue analizada en equipo y se categorizó según las recomendaciones del *American College of Physician (ACP)* (Tabla 4)¹¹. Cada recomendación propuesta fue revisada y aprobada por cada miembro del equipo, con

TABLA 3. PREGUNTAS CLÍNICAS PARA EL DESARROLLO DE ESTAS RECOMENDACIONES

1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la tromboprolifaxis farmacológica en la prevención del TEV en pacientes críticos?
2. ¿Existen diferencias en la eficacia y seguridad de las HBPM versus heparina estándar en la prevención del TEV en pacientes críticos?
3. ¿Existen diferencias en la eficacia y seguridad de las HBPM disponibles en Chile en la prevención del TEV en pacientes críticos?
4. ¿Existen factores que puedan afectar la eficacia de la tromboprolifaxis farmacológica en la prevención del TEV en pacientes críticos?
5. ¿Cuán eficaz es la tromboprolifaxis mecánica en la prevención del TEV en pacientes críticos?
6. ¿Cuán eficaz es el filtro de vena cava inferior en la prevención del TEV en pacientes críticos?
7. ¿Es posible identificar pacientes con alto riesgo de fracaso de tromboprolifaxis?
8. ¿Existen alguna estrategia específica de tromboprolifaxis en pacientes de alto riesgo de fracaso de tromboprolifaxis?
9. ¿Cuál es la mejor estrategia de tromboprolifaxis en pacientes críticos que no pueden recibir tromboprolifaxis farmacológica?
10. ¿Es posible utilizar nuevos anticoagulantes orales en la prevención del TEV en pacientes críticos?

HBPM: heparina de bajo peso molecular. TEV: tromboembolismo venoso.

TABLA 4. SISTEMA DE GRADUACIÓN DE CALIDAD EVIDENCIA PROPUESTA POR EL ACP¹¹

Calidad de evidencia	Definición
Evidencia de alta calidad	Estudio(s) clínico(s) aleatorizado(s) sin importantes limitaciones o abrumadora evidencia de estudios observacionales
Evidencia de moderada calidad	Estudio(s) clínico(s) aleatorizado(s) con importantes limitaciones (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirectos) o fuerte evidencia de estudios observacionales
Evidencia de baja calidad	Estudios observacionales o series de casos.

la libertad de agregar sugerencias y comentarios, los que fueron incluidos en el documento final.

I PARTE: ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA EN BASE A LAS PREGUNTAS CLÍNICAS PROPUESTAS

1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la trombotrombolisis farmacológica en la prevención del TEV en pacientes críticos?

Un meta-análisis que incluyó 4 estudios y 3.014 pacientes¹² reportó que, comparado con placebo (Tabla 5), el uso de alguna heparina redujo el riesgo de TVP total (RR 0,51; $p < 0.0001$) y TEP (RR 0,52; $p = 0.04$). La frecuencia de hemorragia mayor (RR 0,82; $p = 0.32$) y mortalidad (RR 0,89; $p = 0.09$) fue similar al grupo control.

Conclusiones (pregunta 1):

- En pacientes críticos, la trombotrombolisis farmacológica reduce en ~50% el riesgo de TVP y TEP (Calidad de evidencia: Alta).
- En ausencia de contraindicaciones formales, la trombotrombolisis farmacológica no parece aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos mayores (Calidad de evidencia: Alta).

2. ¿Existen diferencias en la eficacia y seguridad de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) versus heparina no fraccionada (HNF) en la prevención del TEV en pacientes críticos?

Un primer meta-análisis que incluyó 4 estudios y 5.567 pacientes¹², que comparó la trombotrombolisis con una HBPM versus HNF, no encontró diferencias en la frecuencia de TVP, TVP sintomática, TEP, hemorragia mayor ni mortalidad en UCI (Tabla 5). Estos resultados fueron replicados en un segundo meta-análisis publicado recientemente¹³.

Este análisis está muy influenciado por los resultados del estudio PROTECT¹⁴, que fue diseñado específicamente para responder esta interrogante. Este estudio comparó dalteparina 5.000 U/d sc (n = 1.873) con HNF 5.000 U c/12 sc (n = 1.873) como trombotrombolisis en pacientes críticos. Dado el gran tamaño del estudio y su contemporaneidad, sus resultados son especialmente informativos. Los resultados globales de presentan en la Tabla 6.

Conclusiones (pregunta 2):

- No parecen existir evidentes diferencias en la eficacia y seguridad en la trombotrombolisis con HBPM versus HNF (Calidad de evidencia: Alta).

TABLA 5. RESULTADOS DE META-ANÁLISIS DE TROMBOTROMBOLISIS FARMACOLÓGICA EN PACIENTES CRÍTICOS MÉDICO-QUIRÚRGICOS¹²

Tipo de evento	Nº estudios (nº pacientes)	Eventos (%)	Resultado RR (IC95%), p
Alguna heparina vs control			
TVP total	4 (3.040)	7,5% vs 14,7%	0,52 (0,41-0,63), <0,001
TEP	3 (2.895)	1% vs 2%	0,52 (0,28-0,97), 0,04
Hemorragia mayor	2 (2.156)	4% vs 4,9%	0,82 (0,56-1,21), 0,32
Mortalidad en UCI	2 (2.148)	26,2% vs 29,3%	0,89 (0,78-1,02), 0,09
HNF vs control			
TVP total	3 (2.367)	8,1% vs 13,8%	0,48 (0,38-0,61), <0,0001
HBPM vs control			
TVP total	2 (1.606)	6,4% vs 7,7%	0,72 (0,49-1,04), 0,08
HBPM vs HNF			
TVP total	4 (5.188)	7,2% vs 8%	0,90 (0,74-1,08), 0,26
TVP sintomática	2 (4.722)	2,2% vs 2,5%	0,87 (0,60-1,25), 0,44
TEP	2 (4.722)	1,2% vs 1,9%	0,62 (0,39-1,00), 0,05
Hemorragia mayor	3 (4.212)	5,1% vs 5,2%	0,97 (0,75-1,26), 0,83
Mortalidad en UCI	4 (5.184)	16,4% vs 17,8%	0,93 (0,82-1,04), 0,20

TABLA 6. RESULTADOS DEL ESTUDIO PROTECT (RESULTADOS POR INTENCIÓN DE TRATAR)¹⁴

Tipo de evento	Dalteparina (n =1.873)	HNF (n =1.873)	HR (IC95%), p
TEV total	8,2%	9,9%	0,87
TVP total	7,4%	8,6%	0,93
TVP proximal	5,1%	5,8%	0,92
TEP	1,3%	2,3%	0,51 (0,30-0,88), p=0,01
Hemorragia total	13%	13,2%	1,01
Hemorragia mayor	5,5%	5,6%	1,00
HIT*	0,3%	0,6%	0,47
Mortalidad UCI	15,2%	16,2%	0,97
Mortalidad hospital	22,1%	24,5%	0,92

*Trombocitopenia inducida por heparina.

- En el estudio PROTECT la diferencia en la frecuencia de TEP fue estadísticamente significativa, en favor de dalteparina (Calidad de evidencia: Alta).

3. ¿Existen diferencias en la eficacia y seguridad de las HBPM disponibles en Chile en la prevención del TEV en pacientes críticos?

A diferencia de los otros estudios incluidos en los meta-análisis^{12,13} que utilizaron enoxaparina como comparador, los investigadores del estudio PROTECT decidieron utilizar dalteparina dado su mejor perfil de seguridad en presencia de falla renal severa¹⁵. Una revisión sistemática de la literatura¹⁶ de estudios de farmacocinética de HBPM en presencia de falla renal severa (Cl creat <30 ml/min), concluye que enoxaparina en dosis profilácticas (40 mg/d sc) muestra acumulación (2 estudios), mientras que dalteparina en dosis profiláctica (5.000 U/d sc) no mostró bioacumulación (4 estudios).

Un estudio farmacocinético de dalteparina (5.000 U/d sc) en pacientes críticos con falla renal severa (18 ml/min de Cl creat promedio) no demostró evidencias de bioacumulación¹⁷. En el estudio PROTECT, que incluyó un grupo de pacientes con falla renal o incluso en diálisis, no observaron diferencias en la frecuencia de complicaciones hemorrágicas¹⁴.

No se identificaron estudios prospectivos que compararan directamente la eficacia y/o seguridad de diferentes HBPM en pacientes críticos.

Conclusiones (pregunta 3):

- Estudios farmacocinéticos muestran que enoxaparina en dosis profiláctica (40 mg/d sc) se bioacumula en

pacientes con falla renal severa (Cl creat <30 ml/min (Calidad de evidencia: Moderada).

- Dalteparina en dosis profiláctica (5.000 U/d sc) no se bioacumula en presencia de falla renal severa (Calidad de evidencia: Moderada).

4. ¿Existen factores que puedan afectar la eficacia de la tromboprofilaxis farmacológica en la prevención del TEV en pacientes críticos?

Un estudio observacional multicéntrico que incluyó 175.665 pacientes¹⁸, mostró que la omisión de tromboprofilaxis farmacológica durante el primer día de estadía en UCI en pacientes sin contraindicaciones, se asoció a un aumento en el riesgo de mortalidad en UCI (7,6% vs 6,3%; p =0,001) y hospitalaria (11,2% vs 10,6%; p =0,003). El aumento en la mortalidad hospitalaria continuó siendo significativo aun después de ajustar los resultados por otras 12 covariables (OR 1,22; IC 95% 1,15-1,30; p =0,001). La mortalidad atribuible a la omisión de tromboprofilaxis durante el primer día en UCI fue 3,6% en pacientes politraumatizados y 8% en pacientes sépticos.

Un estudio observacional en 202 pacientes de trauma y cirugía general en UCI¹⁹, mostró que la omisión de una o más dosis de tromboprofilaxis farmacológica se asoció a un significativo aumento en el riesgo de TVP (4,8% vs 23,5%; p <0.01). Esta tendencia fue confirmada por análisis de regresión logística (OR 5,34; IC 95% 1,60-17,81; p =0,006).

Diversos estudios han analizado parámetros farmacocinéticos de las HBPM en pacientes críticos y su potencial relación a la eficacia de la tromboprofilaxis.

Una revisión sistemática de la literatura relacionada a este tema publicada en 2016, no demostró que algún nivel de actividad anti Xa se correlacionara con mayor eficacia en la prevención del TEV en pacientes críticos²⁰.

Otro factor extensamente analizado en la literatura es el impacto de la obesidad en la frecuencia de TEV y su impacto en la farmacocinética de las HBPM. Vandiver y cols²¹, publicaron una extensa revisión de la literatura sobre trombotprofilaxis farmacológica en pacientes con obesidad mórbida. En base a los estudios analizados en esta revisión, que no incluye pacientes críticos, los autores concluyen que las dosis habituales de heparina y HBPM son insuficientes en pacientes con IMC >40 y sugieren un aumento en la dosificación de heparina y HBPM.

Conclusiones (pregunta 4):

- Estudios sugieren que retrasar el inicio o suspender una o más dosis de heparina puede disminuir la eficacia de la trombotprofilaxis farmacológica (Calidad de evidencia: Baja).
- No se ha determinado un umbral de actividad anti Xa que se correlacione con la eficacia de las HBPM en la prevención del TEV en pacientes críticos (Calidad de evidencia: Moderada).
- En pacientes con obesidad mórbida (IMC >40) las dosis habituales de trombotprofilaxis pueden ser menos eficaces y se recomienda un aumento en la dosificación de HNF y HBPM (Calidad de evidencia: Moderada).

5. ¿Cuán eficaz es la trombotprofilaxis mecánica en la prevención del TEV en pacientes críticos?

Medias de compresión graduada (MCG)

La eficacia de las MCG ha sido demostrada posquirugía general y ortopédica²². En un meta-análisis de 19 estudios (1.681 pacientes)²³, se incluyó solo un antiguo estudio realizado en pacientes médicos (publicación 1993, n =80, >70 años, diagnóstico IAM)²⁴.

Un estudio observacional realizado con 798 pacientes críticos mostró que el uso de MCG no redujo el riesgo de TVP (RR ajustado 1.04), mientras que el uso de compresión neumática intermitente redujo el riesgo de TVP²⁵ (ver siguiente sección).

Un importante ensayo clínico aleatorizado realizado en pacientes con ictus isquémico y parálisis (CLOTS 1, n =2.518), no demostró beneficio del uso de MCG en reducir el riesgo de TVP (16,7% vs 18,3%), aun cuando solo el 9,3% de los pacientes recibieron trombotprofilaxis farmacológica²⁶.

Compresión neumática intermitente (CNI)

La CNI ha sido utilizada en una amplia variedad de situaciones clínicas de alto riesgo de TEV. Un meta-análisis de 70 estudios (16.164 pacientes)²⁷, que incluye 8 estudios en pacientes críticos y politraumatizados, mostró que la CNI reduce el riesgo de TVP (7,3% vs 16,7%; RR 0,43; p <0.001) y TEP (1,2% vs 2,8%; RR 0,48%; p <0,01). Además, la eficacia de CNI para reducir el riesgo de TVP fue superior a MCG (RR 0,61; p =0,02) y similar a trombotprofilaxis farmacológica (RR 0,93). La eficacia de CNI y trombotprofilaxis farmacológica fue superior a la de CNI (RR 0,54; p =0,02). Comparado con trombotprofilaxis farmacológica, CNI se asoció a un menor riesgo de hemorragia (RR 0,54; p =0,02).

En el estudio observacional citado en la sección de MCG, el uso de CNI redujo significativamente el riesgo de TVP (HR ajustado 0,45; p =0,03)²⁵.

En otro estudio observacional en 500 pacientes críticos, la frecuencia de TVP fue similar en los grupos de CNI y HBPM (9,5% vs 9,2%), con una menor frecuencia de eventos hemorrágicos con CNI (0% vs 5,4%). La frecuencia de TVP fue 0% en el grupo de pacientes que utilizaron CNI + HBPM²⁸.

Conclusiones (pregunta 5):

- Hay evidencias que sugieren que el uso de MGC no es una medida eficaz para reducir la frecuencia de TEV en pacientes críticos (Calidad de evidencia: Moderada).
- En pacientes hospitalizados y en pacientes críticos, CNI reduce en ~50% el riesgo de TVP y TEP, versus no trombotprofilaxis (Calidad de evidencia: Alta).
- La eficacia de CNI podría ser similar a trombotprofilaxis farmacológica, con un menor riesgo hemorrágico (Calidad de evidencia: Moderada).
- La combinación de CNI y trombotprofilaxis farmacológica parece ser superior a cualquiera de las dos medidas aisladas (Calidad de evidencia: Moderada).

6. ¿Cuán eficaz es el filtro de vena cava inferior (FVCI) en la prevención del TEV en pacientes críticos?

La principal indicación del uso de FVCI es la prevención de la embolia pulmonar en pacientes con TEV y contraindicación al uso de anticoagulantes, situación en la que existe un claro beneficio clínico^{29,30}. Por el contrario, el beneficio como medida única de trombotprofilaxis es menos claro. Aun cuando un meta-análisis de estudios en

pacientes politraumatizados (8 estudios, 1.064 pacientes) demostró una reducción en el riesgo de embolia pulmonar (RR 0,20; IC 95% 0,06-0,70)³¹, una serie de estudios observacionales no han mostrado beneficio clínico con su uso³²⁻³⁴. En otro estudio retrospectivo en 952 pacientes se observó una elevada frecuencia de TEV (7,8%) posinserción de FVCI³⁵. Esto hace plantear la importancia de la selección de los pacientes, técnica de inserción, tipo de filtro a utilizar y manejo posprocedimiento como determinantes de la eficacia de esta intervención, especialmente si se utiliza como medida de trombotoprofilaxis. Estas situaciones han llevado a una marcada disminución en el uso de FVCI como medida de trombotoprofilaxis³⁶. No se encontró información relevante sobre su uso en pacientes críticos médico-quirúrgicos generales.

Conclusiones (pregunta 6):

- La eficacia del FVCI como medida única de trombotoprofilaxis no es clara y no se puede realizar recomendaciones sobre su uso en pacientes críticos médico-quirúrgicos generales (Calidad de evidencia: Moderada).
- En pacientes politraumatizados existe evidencia de eficacia clínica como medida de trombotoprofilaxis y podría ser útil en pacientes estrictamente seleccionados (Calidad de evidencia: Moderada).

7. ¿Es posible identificar pacientes con alto riesgo de fracaso de trombotoprofilaxis?

Los pacientes críticos tienen un elevado riesgo de TEV, debido a la concurrencia de una serie de factores de riesgo (Tabla 2). Además, hay evidencia que sugiere que

los pacientes críticos tienen un mayor riesgo de fracaso de trombotoprofilaxis, es decir, una mayor frecuencia de eventos TEV a pesar de recibir trombotoprofilaxis farmacología. Un estudio caso-control mostró que la admisión a UCI es un factor de riesgo independiente (por análisis multivariable) de fracaso de trombotoprofilaxis (OR 3,0 IC 95% 1,5-80,4; p <0,001)³⁷. Es por eso y clínicamente relevante identificar pacientes de riesgo de fracaso de trombotoprofilaxis, e investigar medidas adicionales de prevención.

Un análisis del estudio PROTEC (n =3.746), logró identificar una serie de factores de riesgo de fracaso de trombotoprofilaxis (Tabla 7). Estos fueron: IMC (10 puntos de incremento), uso de vasopresores, diagnóstico de cáncer e historia personal de TEV³⁸.

Un estudio de cohorte, retrospectivo, en 4.844 pacientes críticos quirúrgicos evaluó el sistema de estratificación de riesgo de Caprini como predictor de riesgo de TEV³⁹. La frecuencia de TEV aumentó linealmente con el puntaje asignado, observándose una frecuencia de 3,5% en los pacientes catalogados de muy bajo riesgo (puntaje de 0 a 2) y de 11,5% en los pacientes catalogados de muy alto riesgo (puntaje >8). El valor predictivo del sistema de Caprini fue confirmado por análisis de regresión logística.

Conclusiones (pregunta 7):

- En pacientes críticos médico-quirúrgicos generales se han identificado los siguientes factores de riesgo de fracaso de trombotoprofilaxis: IMC (10 puntos de incremento), uso de vasopresores, diagnóstico de cáncer e historia personal de TEV (Calidad de evidencia: Moderada).

TABLA 7. FACTORES DE RIESGO DE FRACASO DE TROMBOTOPROFILAXIS IDENTIFICADOS EN EL ESTUDIO PROTECT³⁸

Variable	Frecuencia en la población total	Evento	HR	p
IMC (10 puntos incremento)		TEV	1,18	0,01
		TVP proximal	1,25	0,007
		TEP	1,37	0,035
Uso vasopresores	45%	TEP	1,84	0,007
		TEV clínico	1,64	0,034
Cáncer	4%	TEV clínico	2,34	0,007
Historia de VTE	3,2%	TEV	1,64	0,04

- En pacientes críticos quirúrgicos, el sistema de evaluación de riesgo de Caprini podría identificar pacientes de alto riesgo de fracaso de trombotprofilaxis (Calidad de evidencia: Baja).

8. ¿Existen alguna estrategia específica de trombotprofilaxis en pacientes de alto riesgo de fracaso de trombotprofilaxis?

En la revisión de la literatura no se identificaron estudios prospectivos de estrategias de trombotprofilaxis en las poblaciones de alto riesgo identificadas en la sección anterior.

El meta-análisis de CNI sugiere que el uso de combinado con trombotprofilaxis farmacológica puede ser más eficaz que las intervenciones individuales²⁷. Esta tendencia se observó también en un estudio retrospectivo (TVP CNI 9,5% vs HBPM 9,2% vs CNI+HBPM 0%)²⁸.

La eficacia de una estrategia combinada de trombotprofilaxis (farmacológica + CNI) está siendo evaluada en un estudio clínico aleatorizado⁴⁰.

Conclusiones (pregunta 8):

- En pacientes críticos médico-quirúrgicos generales, con factores de riesgo de fracaso de trombotprofilaxis farmacológica, podría considerarse el uso simultáneo de compresión neumática intermitente (Calidad de evidencia: Baja).

9. ¿Cuál es la mejor estrategia de trombotprofilaxis en pacientes críticos que no pueden recibir trombotprofilaxis farmacológica?

Diversas condiciones pueden impedir el uso de trombotprofilaxis farmacológica al ingreso de los pacientes o durante su estadía en UCI, como por ejemplo, hemorragia activa, coagulopatía severa, neurocirugía reciente, hemorragia intracerebral, entre otras.

El análisis de la literatura no logró identificar estudios prospectivos de estrategias de trombotprofilaxis en esta población de pacientes.

Como se comentó en la pregunta 5, la compresión neumática intermitente puede ser una intervención de eficacia similar a trombotprofilaxis farmacológica (RR 0,93)²⁷, mientras que el uso de MCG no parece ser eficaz.

Conclusiones (pregunta 9):

- En caso de contraindicación al uso de trombotprofilaxis farmacológica, el uso de CNI es una medida eficaz de reducir el riesgo de TEV. (Calidad de evidencia: Alta).

10. ¿Es posible utilizar nuevos anticoagulantes orales en la prevención del TEV en pacientes críticos?

El análisis de la literatura no logró identificar estudios prospectivos que evaluaran la eficacia de nuevos anticoagulantes en pacientes críticos.

Dos de los nuevos anticoagulantes orales, apixaban y rivaroxaban, han sido comparados contra HBPM (Enoxaparina 40 mg/d sc) como medida de trombotprofilaxis en pacientes hospitalizados. Apixaban (ADOPT study) mostró una eficacia similar a enoxaparina (TEV 1,73% vs 1,61%; RR 1,06) con un aumento de los eventos hemorrágicos mayores en la rama de apixaban (0,47% vs 0,19%; RR 2,58; p =0,04)⁴¹. En el otro estudio, rivaroxaban (MAGELLAN study) mostró resultados similares a apixaban, similar eficacia a Enoxaparina (TEV 2,7% vs 2,7%) y una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos mayores (2,1% vs 1,2%; RR 2,3; p <0,001).

Conclusiones (pregunta 10):

- La eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes no ha sido evaluada en pacientes críticos.
- En pacientes médicos, apixaban y rivaroxaban muestran una eficacia similar a enoxaparina, sin embargo, se observa un consistente aumento en la frecuencia de eventos hemorrágicos mayores (Calidad de evidencia: Alta).

II PARTE: CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA LA PREVENCIÓN DEL TEV EN PACIENTES CRÍTICOS MÉDICO-QUIRÚRGICOS

Los pacientes críticos constituyen una población de alto riesgo de TEV que requiere una estrategia eficaz para su prevención. Esta debe considerar intervenciones farmacológicas y mecánicas de eficacia y seguridad demostradas en esta población de pacientes. Dada la variabilidad en la evolución clínica de cada paciente, estas intervenciones deben ser evaluadas periódicamente en términos de eficacia y seguridad.

La estrategia propuesta contiene los siguientes considerandos:

1. Contraindicaciones o limitaciones al uso de trombotprofilaxis farmacológica.
2. Estratificación de riesgo de fracaso de trombotprofilaxis farmacológica (alto riesgo de TEV).
3. Dosificación de trombotprofilaxis farmacológica según peso y función renal.

4. Indicaciones de trombotprofilaxis mecánica.
5. Recomendaciones para la utilización adecuada de trombotprofilaxis farmacológica y mecánica.
6. Recomendaciones sobre la trombotprofilaxis farmacológica en poblaciones específicas: neurocríticos, pacientes con daño hepático crónico.
7. Recomendaciones sobre el uso profiláctico de filtro de vena cava inferior.
8. Anexo 1. Drogas alternativas para trombotprofilaxis farmacológica.

Contraindicaciones al uso de heparinas

- Historia de alergia a heparinas (incluye HNF y HBPM)*.
- Historia de trombocitopenia inducida por heparina (HIT tipo 2)*.
- Diagnóstico de coagulopatía congénita#.

Conducta:

- No puede utilizarse heparina o HBPM en ningún momento.
- Trombotprofilaxis mecánica con compresión neumática intermitente.
- *Si el riesgo de TEV es significativo considerar trombotprofilaxis con alguna droga alternativa (anexo 1).
- # Evaluación por especialista en hematología/hemostasia.

Limitaciones al uso inicial de trombotprofilaxis farmacológica

- HTA no controlada, PAS >180 mmHg o PAD >110 mmHg por al menos 12 horas.
- Hemorragia mayor en la última semana, salvo que se encuentre totalmente controlada.
- Coagulopatía: INR $\geq 1,6$; TTPK ≥ 45 s (10 s sobre el límite superior del valor de normalidad para el laboratorio local), fibrinógeno <150 mg/dL.
- Trombotcitopenia <50.000.
- Ictus hemorrágico o hemorragia subaracnoidea (HSA)*.
- Intervención neuroquirúrgica*.

Conducta:

- Trombotprofilaxis mecánica con compresión neumática intermitente.
- Si el factor es controlado o desaparece se puede considerar iniciar trombotprofilaxis farmacológica.
- *Más adelante se ofrece una recomendación específica a esta población.

Estratificación de riesgo de fracaso de trombotprofilaxis farmacológica (alto riesgo de TEV)

- IMC >40 o peso >130 kg.
- Uso de vasopresores.
- Cáncer activo o cirugía oncológica.
- Historia personal de TEV.

ANEXO 1. DROGAS ALTERNATIVAS PARA TROMBOTPROFILAXIS FARMACOLÓGICA

Las drogas alternativas a utilizar en pacientes críticos son fondaparinux, rivaroxaban y apixaban. En caso de alergia a heparina/HBPM no se recomienda utilizar fondaparinux. Ninguna de las tres alternativas han sido evaluadas sistemáticamente en pacientes críticos por lo que se recomienda utilizarlas en casos en que el beneficio (reducción del riesgo TEV) supere los riesgos (principalmente hemorrágicos).

La elección de la droga a utilizar dependerá de la disponibilidad de la droga, función renal del paciente y potenciales interacciones farmacológicas.

Droga	Dosis	Interacciones
Fondaparinux	Clcreat < 30 ml/min: contraindicada Clcreat 30-60 ml/min: 1,25 mg/d sc o 2,5 mg/día sc x medio Clcreat >60 ml/min: 2,5 mg/d sc	No
Rivaroxaban	Clcreat >30 ml/min: 10 mg/d vo o SNE*	Claritromicina, eritromicina, azoles, ritonavir. Efecto acentuado en pacientes con falla renal moderada.
Apixaban	Clcreat >30 ml/min: 2,5 mg c/12 vo x SNE #	Diltiazem, azoles, ritonavir

*Biodisponibilidad 90% de tabletas trituradas y disueltas en 50 ml de agua⁴⁶.

Biodisponibilidad 95% de tabletas trituradas y disueltas en 60 ml de SG 5%⁴⁷.

Conducta:

- Considerar estrategia combinada de trombofilaxis farmacológica y compresión neumática intermitente.
- Se sugiere un periodo de uso combinado de 7-10 días.

(Ver Tabla: Dosificación de trombofilaxis farmacológica según peso y función renal).

Conducta:

- Se indican solo las dosificaciones evaluadas clínicamente.
- Cada unidad debe seleccionar las drogas a utilizar, según factores clínicos, administrativos y económicos.

Indicaciones de trombofilaxis mecánica

- Contraindicaciones al uso de heparinas.
- Limitación al uso inicial de trombofilaxis farmacológica.
- Alto riesgo de fracaso de trombofilaxis farmacológica.

Conducta:

- La única intervención recomendada es compresión neumática intermitente.

Recomendaciones para la adecuada utilización de trombofilaxis farmacológica y mecánica

Trombofilaxis farmacológica:

- El paciente debe recibir la primera dosis dentro de las primeras 24 horas desde el ingreso.
- Evitar la suspensión innecesaria de dosis. Para las intervenciones quirúrgicas mayores, un intervalo

de 12 horas desde la última dosis ofrece un margen de seguridad adecuado.

- Suspender si el recuento de plaquetas es inferior a 50.000
- Vigilar periódicamente signos clínicos sugerentes de hemorragia o caída brusca de hemoglobina (>1 gr/dL en 24 horas). Suspender en caso de sospecha de hemorragia.
- Si debe suspenderse la trombofilaxis farmacológica, indique inmediatamente CNI.

Trombofilaxis mecánica (CNI):

- La CNI es la única medida de trombofilaxis mecánica de eficacia demostrada en pacientes críticos.
- Si existe indicación de CNI, ésta debe utilizarse desde el ingreso del paciente.
- Debe existir un instructivo de uso según las recomendaciones del fabricante y elementos de seguridad a monitorizar (ej: vigilar la piel, circulación distal).
- No deben utilizarse MCG por debajo de la CNI. No existe evidencia de la eficacia de esta estrategia y podría impedir una adecuada vigilancia de la piel.
- Contraindicaciones al uso de CNI:
 - Afecciones locales de la pierna como dermatitis severa, úlceras, quemaduras o injerto de piel.
 - Cirugía vascular, arterial o venosa, de la extremidad.
 - Enfermedad arterial oclusiva aguda o crónica.
 - Edema masivo de la extremidad.
 - Sospecha de trombosis venosa profunda.

DOSIFICACIÓN DE TROMBOFILAXIS FARMACOLÓGICA SEGÚN PESO Y FUNCIÓN RENAL

Peso	Diálisis	Cl creat ≤30 ml/min	Cl creat >30 ml/min
<50 kg	HNF 5.000 U c/12h sc	HNF 5.000 U c/12h sc	HNF 5.000 U c/12h sc
50 - 130 kg	HNF 5.000 U c/12h sc	HNF 5.000 U c/12h sc Dalteparina 5000 U c/24h sc	HNF 5.000 U c/12h sc Dalteparina 5.000 U c/24h sc Enoxaparina 40 mg c/24h sc
>130 kg	HNF 5.000 U c/12h sc	HNF 5000 U c/12h sc Dalteparina 5.000 U c/24h sc	HNF 7500 U c/8h sc Dalteparina 5.000 U c/12h sc Enoxaparina 40 mg c/12h sc

Recomendaciones sobre trombopprofilaxis farmacológica en poblaciones específicas: Pacientes neurocríticos y pacientes con daño hepático crónico

Pacientes neurocríticos:

- La *Neurocritical Care Society* ha publicado recientemente recomendaciones de trombopprofilaxis en pacientes neurocríticos, las que han sido utilizadas como base para este documento⁴³.
- Pacientes con TEC/HIC: Se recomienda utilizar CNI desde el ingreso del paciente a la unidad. Se recomienda iniciar trombopprofilaxis farmacológica pasadas 48-72 horas, una vez descartada expansión del hematoma y en ausencia de coagulopatía.
- Pacientes con HSA: Se recomienda utilizar CNI desde el ingreso del paciente a la unidad. Se recomienda iniciar trombopprofilaxis farmacológica pasadas 24 horas posexclusión del aneurisma y en ausencia de coagulopatía.

Pacientes con daño hepático crónico:

- Los pacientes crónicos con DHC tienen riesgo de TEV y se les debe ofrecer una estrategia de trombopprofilaxis.

- Estudios retrospectivos indican que en los pacientes con INR <2, la trombopprofilaxis farmacológica no aumenta la frecuencia de eventos hemorrágicos^{44,45}.
- Se sugiere utilizar trombopprofilaxis farmacológica según los umbrales de coagulopatía y trombocitopenia definidos para pacientes sin DHC.

Recomendaciones sobre el uso profiláctico de filtro de vena cava inferior (FVCI)

- El FVCI es una intervención eficaz de tratamiento del TEV en pacientes con contraindicaciones de anticoagulación. Sin embargo, no hay consenso sobre su utilidad como estrategia profiláctica.
- No existen claras recomendaciones sobre su uso profiláctico en ninguna población de pacientes estudiadas.
- Es recomendable que cada unidad revise su experiencia y desarrolle un protocolo de uso.
- No se recomienda su uso como estrategia rutinaria de trombopprofilaxis.

REFERENCIAS

1. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med* 2014; 127(9): 829-39.
2. Allaert F-A, Benzenine E, Quantin C. More than one in two venous thromboembolism treated in French hospitals occurs during the hospital stays. *Phlebology* 2016; 31(6): 390-6.
3. Streiff MB, Brady PJ, Grant AM, Grosse SD, Wong B, Popovic T. CDC Grand Rounds: Preventing Hospital-Associated Venous Thromboembolism. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2014; 63(09): 190-93.
4. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): 195S-226S.
5. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care* 2015; 19: 287.
6. Boonyawat K, Crowther MA. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(1): 68-74.
7. Malato A, Dentali F, Siragusa S, Fabbiano F, Kagoma Y, Boddi M, et al. The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfus* 2015; 13(4): 559-68.
8. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW, Weyrich AS, Grissom CK, Zimmerman GA, Rondina MT. VTE Incidence and Risk Factors in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest* 2015; 148(5): 1224-30.
9. Koch C, Schramm R, Roller FC, Hecker A, Henrich M, Schneck E, et al. Impact of unsuspected subsegmental pulmonary embolism in ICU patients. *Anaesthetist* 2016; 65(2): 122-28.
10. Lilly CM, Liu X, Badawi O, Franey CS, Zuckerman IH. Thrombosis prophylaxis and mortality risk among critically ill adults. *Chest* 2014; 146(1): 51-7.
11. Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med* 2010; 153(3): 194-99.
12. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41(9): 2088-98.
13. Beilrand S, Sandven I, Kjærvi LK, Sandset PM, Sunde K, Eken T. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41(7): 1209-19.
14. Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter S, Heels-Ansdell D, Warkentin TE, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 364(14): 1305-14.

15. Cook D, Meade M, Guyatt G, Walter SD, Heels-Ansdell D, Geerts W, et al. PROphylaxis for ThromboEmbolism in Critical Care Trial protocol and analysis plan. *J Crit Care* 2011; 26(2): 223.e1-9.
16. Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71(8): 921-29.
17. Douketis J, Cook D, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Skrobik Y, et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008; 168(16): 1805-12.
18. Ho KM, Chavan S, Pilcher D. Omission of early thromboprophylaxis and mortality in critically ill patients: a multicenter registry study. *Chest* 2011; 140(6): 1436-46.
19. Louis SG, Sato M, Geraci T, Anderson R, Cho SD, Van PY, et al. Correlation of missed doses of enoxaparin with increased incidence of deep vein thrombosis in trauma and general surgery patients. *JAMA Surg* 2014; 149(4): 365-70.
20. Vahtera A, Vaara S, Pettila V, Kuitunen A. Plasma anti-FXa levels as a surrogate marker of the adequacy of thromboprophylaxis in critically ill patients. A systematic review. *Thromb Res* 2016; 139: 10-6.
21. Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(3): 475-81.
22. Mandavia R, Shalhoub J, Head K, Davies AH. The additional benefit of graduated compression stockings to pharmacologic thromboprophylaxis in the prevention of venous thromboembolism in surgical inpatients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015; 3(4): 447-55.
23. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Dec 17; 12: CD001484.
24. Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14(10): 1365-68.
25. Arabi YM, Khedr M, Dara SI, Dhar GS, Bhat SA, Tamim HM, et al. Use of intermittent pneumatic compression and not graduated compression stockings is associated with lower incident VTE in critically ill patients: a multiple propensity scores adjusted analysis. *Chest* 2013; 144(1): 152-59.
26. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. The effect of graduated compression stockings on long-term outcomes after stroke: the CLOTS trials 1 and 2. *Stroke* 2013; 44(4): 1075-79.
27. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* 2013; 128(9): 1003-20.
28. Wan B, Fu HY, Yin JT, Ren GQ. Low-molecular-weight heparin and intermittent pneumatic compression for thromboprophylaxis in critical patients. *Exp Ther Med* 2015; 10(6): 2331-36.
29. British Committee for Standards in Haematology Writing Group, Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006; 134(6): 590-95.
30. ACR-SIR-SPR Practice parameters for the performance of inferior vena cava (IVC) filter placement for the prevention of pulmonary embolism. 2016 Practice Parameters and Technical Standards. American College of Radiology. Obtenido el 3 de Octubre de 2016: http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/IVC_Pulmonary.pdf.
31. Haut ER, Garcia LJ, Shihab HM, Brotman DJ, Stevens KA, Sharma R, et al. The effectiveness of prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2014; 149(2): 194-202.
32. Sarosiek S, Rybin D, Weinberg J, Burke PA, Kasotakis G, Sloan JM. Association Between Inferior Vena Cava Filter Insertion in Trauma Patients and In-Hospital and Overall Mortality. *JAMA Surg* 2016, Sep 28 (Epub ahead of print).
33. Hemmila MR, Osborne NH, Henke PK, Kepros JP, Patel SG, Cain-Nielsen AH, et al. Prophylactic Inferior Vena Cava Filter Placement Does Not Result in a Survival Benefit for Trauma Patients. *Ann Surg* 2015; 262(4): 577-85.
34. White RH, Brunson A, Romano PS, Li Z, Wun T. Outcomes After Vena Cava Filter Use in Noncancer Patients With Acute Venous Thromboembolism: A Population-Based Study. *Circulation* 2016; 133(21): 2018-29.
35. Sarosiek S, Crowther M, Sloan JM. Indications, complications, and management of inferior vena cava filters: the experience in 952 patients at an academic hospital with a level I trauma center. *JAMA Intern Med* 2013; 173(7): 513-17.
36. Smith A, Adrahtas D, Elitharp D, Gasparis A, Labropoulos N, Tassiopoulos A. Changes in the rate of prophylactic vena cava filter insertion at a university hospital. *Phlebology* 2016; 31(6): 403-8.
37. Wang TF, Wong CA, Milligan PE, Thoeke MS, Woeltje KF, Gage BF. Risk factors for inpatient venous thromboembolism despite thromboprophylaxis. *Thromb Res* 2014; 133(1): 25-9.
38. Lim W, Meade M, Lauzier F, Zarychanski R, Mehta S, Lamontagne F, et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2015; 43(2): 401-10.
39. Obi AT, Pannucci CJ, Nackashi A, Abdullah N, Alvarez R, Bahl V, et al. Validation of the Caprini Venous Thromboembolism Risk Assessment Model in Critically Ill Surgical Patients. *JAMA Surg* 2015; 150(10): 941-8.
40. Arabi YM, Alsolamy S, Al-Dawood A, Al-Omari A, Al-Hameed F, Burns KE, et al. Thromboprophylaxis using combined intermittent pneumatic compression and pharmacologic prophylaxis versus pharmacologic prophylaxis alone in critically ill patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17(1): 390.
41. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al; ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365(23): 2167-77.
42. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al; MAGELLAN Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368(6): 513-23.
43. Nyquist P, Bautista C, Jichici D, Burns J, Chhangani S, DeFilippis M, et al. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care* 2016; 24(1): 47-60.
44. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northrup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int* 2014; 34(1): 26-32.
45. Shatzel J, Dulai PS, Harbin D, Cheung H, Reid TN, Kim J, et al. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis: a single-center retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(7): 1245-53.
46. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, Sarich TC, Damaraju CV, Fields LE. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014; 3(4): 321-7.
47. Song Y, Wang X, Perlstein I, Wang J, Badawy S, Frost C, et al. Relative Bioavailability of Apixaban Solution or Crushed Tablet Formulations Administered by Mouth or Nasogastric Tube in Healthy Subjects. *Clin Ther* 2015; 37(8): 1703-12.