

RECOMENDACIONES ACTUALIZADAS PARA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA
VENOSA EN ARGENTINA

FERNANDO J. VAZQUEZ¹, JORGE KORIN², ENRIQUE M. BALDESSARI³, FEDERICO J. CAPPARELLI⁴,
PAULA GUTIERREZ⁵, CARLOS PALE⁶, FLORENCIA BOCANEGRA⁷, BEATRIZ GRAND⁸, ALICIA
VILASECA⁹, DIANA PENCHASKY¹⁰, MARIA MONICA GONZALEZ ALCANTARA¹¹, MARÍA SOL PRÉMOLI¹²,
ALDO TABARES¹³, NESTOR WAINSTEIN¹⁴, DIEGO ODETTO¹⁵, CARLOS VACCARO¹⁶, ELENO
MARTINEZ AQUINO¹⁷, OLGA CUMPIAN¹⁸, VERÓNICA FALABELLA¹⁹, SANTIAGO ANTUEL GARCÍA²⁰,
JOSÉ SAADI²¹, MARIANA SICCARDI²², ESTEBAN GANDARA²³

¹Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ²Hematología, Sanatorio Los Arcos, Buenos Aires, ³Departamento de Medicina Interna, Fundación Favaloro, Buenos Aires, ⁴Departamento de Medicina Interna, FLENI, Buenos Aires, ⁵Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁶Clínica Médica, Sanatorio Las Lomas, San Isidro, ⁷Clínica Médica, Hospital Italiano de Mendoza, ⁸Departamento Materno Infantil, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires, ⁹Hematología, Clínica San Camilo, Buenos Aires, ¹⁰Sección Hematología, Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires, ¹¹División Obstetricia, Hospital Juan A. Fernández, ¹²Hospital Español de Rosario, Santa Fe, ¹³Servicio de Medicina Vascular y Trombosis, Hospital Privado Universitario de Córdoba, ¹⁴Medicina Interna y Terapia Intensiva, Instituto FLENI, Buenos Aires, ¹⁵Sección de Oncología Ginecológica, Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, ¹⁶Servicio de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires, ¹⁷Servicio de Clínica Médica, Sanatorio Franchin, Buenos Aires, ¹⁸Servicio de Hematología, Hospital Español de Mendoza, ¹⁹Clínica Médica, Sanatorio Santa Isabel, Buenos Aires, ²⁰Hematología y Hemoterapia, Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata, ²¹Servicio de Ginecología sección Oncológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ²²Hospital Español de Rosario, Santa Fe, ²³Servicio de Clínica Médica, Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata, Argentina

Resumen La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en adultos hospitalizados posee elevada morbimortalidad, es origen de complicaciones crónicas y determina incrementos de costos para el sistema de salud. Desde la publicación de recomendaciones de tromboprofilaxis en pacientes internados en 2013, han surgido nuevas alternativas y estrategias, que nos motivaron a actualizar nuestras recomendaciones. A pesar de que existen diferentes consensos y guías de práctica clínica la adherencia a las mismas es subóptima. Se han actualizado las diferentes alternativas terapéuticas para los adultos hospitalizados (clínicos no quirúrgicos, quirúrgicos no ortopédicos, con y sin cáncer, ortopédicos y embarazadas), poniendo particular atención en los fármacos disponibles en Argentina.

Palabras clave: profilaxis, trombosis venosa, tromboembolismo de pulmón, anticoagulantes, heparina, anticoagulantes orales

Abstract *Updated recommendations for venous thromboembolic prophylaxis in Argentina.* Venous thromboembolic disease (VTE) in hospitalized adults has high morbidity and mortality, is the origin of chronic complications and increased cost for the health system. Since the publication of recommendations for thromboprophyllaxis in hospitalized patients in 2013, new alternatives and strategies have emerged, which motivated us to update our recommendations. Although there are different consensus and clinical practice guidelines, adherence to them is suboptimal. The different therapeutic alternatives for hospitalized adult patients (non-surgical, surgical non-orthopedic, with and without cancer, orthopedic and pregnant) have been updated, paying particular attention to the drugs available in Argentina.

Key words: prophylaxis, venous thrombosis, pulmonary embolism, anticoagulant drugs, heparin, oral anticoagulants

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se manifiesta más frecuentemente como trombosis ve-

nosa profunda (TVP) y tromboembolismo de pulmón (TEP)¹.

Su incidencia poblacional se encuentra muy vinculada a la edad, es aproximadamente 1 cada 1000 personas de la población general²⁻⁹ y es la tercera causa más frecuente de muerte cardiovascular, detrás del infarto de miocardio (IM) y el accidente cerebrovascular (ACV)¹⁰.

Sin embargo, en los pacientes internados su incidencia se incrementa 10 veces y es la causa prevenible más

Recibido: 29-VIII-2019

Aceptado: 12-X-2019

Dirección postal: Dr. Fernando J. Vázquez, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. J. D. Perón 4190, 2° piso, (1199) Buenos Aires, Argentina
e-mail: fernando.vazquez@hospitalitaliano.org.ar

frecuente de muerte intrahospitalaria. Por este motivo, existen diferentes consensos y guías para optimizar su prevención. A pesar de las mismas, la profilaxis es utilizada de forma subóptima^{11, 12}.

Una de las principales recomendaciones en la mayoría de los consensos es que cada país, y eventualmente cada centro asistencial, desarrolle sus propias guías de profilaxis, teniendo en cuenta las barreras locales y las alternativas terapéuticas disponibles. En 2013 desarrollamos y publicamos la primera versión de las guías para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica en Argentina¹³. En los últimos años han surgido nuevas estrategias que hacen necesaria la actualización de esas guías.

Las presentes guías están destinadas a médicos clínicos, internistas, emergentólogos, generalistas, hospitalistas, hematólogos, cardiólogos, cirujanos, ortopedistas, obstetras, farmacólogos, y contiene la información más actualizada y sintetizada, para su rápida consulta. Está orientada a la profilaxis en los pacientes adultos hospitalizados.

Métodos de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios haciendo particular hincapié en las publicaciones de los últimos 5 años y en las de mejor calidad metodológica disponibles. Se priorizaron esos diseños cuando existían (revisiones sistemáticas con meta análisis, ensayos controlados aleatorizados) y otros (cohortes, recomendaciones y guías de práctica clínica de las diferentes sociedades científicas internacionales), cuando no existiera evidencia de mejor calidad. Se utilizaron las bases de datos *Medline*, *Cochrane* y *Tripledatabase* sin restricción de idioma.

Los autores se dividieron en grupos de trabajo, según su área de mayor experiencia, para revisar la evidencia bibliográfica en los diferentes tipos de poblaciones (con afección médica, obstétrica, cirugía en el paciente oncológico, cirugía no oncológica y ortopédica).

Después de la recopilación se realizó una categorización de la calidad de la evidencia según el método GRADE y se confeccionaron dos niveles de recomendaciones: fuertes (**F**) que son aquellas con alto grado de evidencia, en las cuales según la opinión de los pacientes la mayoría de los individuos en esta situación deberían beneficiarse de esa estrategia, y según la opinión de los médicos, en la mayoría de aquellos en estas condiciones se debe seguir esa estrategia; recomendaciones condicionales (**C**) para las que hay menor grado de evidencia. Estas últimas son aquellas en las cuales, según la opinión de los pacientes, la mayoría de los individuos en esta situación querrían recibir tratamientos según esta estrategia, pero algunos tal vez no, y en las que, según la opinión de los médicos, esas estrategias disponibles serán apropiadas para los pacientes individuales, y por lo tanto deben ayudar a cada

uno a llegar a una decisión coherente con sus valores y preferencias individuales.

Los niveles de certeza según el origen de la evidencia disponible se clasifican en: Alto (⊕⊕⊕⊕) que provienen de estudios aleatorizados controlados o meta-análisis; Moderado (⊕⊕⊕○) que provienen de estudios de subgrupo o con limitaciones; Bajo (⊕⊕○○) que provienen de estudios observacionales o con limitaciones importantes o Muy bajo (⊕○○○) que provienen de recomendaciones de expertos.

Luego de que cada grupo redactó las recomendaciones, las mismas fueron discutidas y consensuadas por todos los expertos, para finalmente elaborar este texto.

Las medidas de trombopprofilaxis evaluadas fueron heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales de acción directa (DOACs), antagonistas de la vitamina K (AVK) y aspirina. Como la intención de las recomendaciones es su utilidad local, siempre se consideraron aquellas disponibles en el país en este momento. También se evaluaron las medidas profilácticas mecánicas, como compresión neumática intermitente y medias de compresión graduada.

Para facilitar su consulta, las recomendaciones más relevantes y de uso más frecuente se presentan en Tablas.

Estas recomendaciones no tienen como intención sustituir el juicio profesional, sino intentar difundir localmente buenas prácticas clínicas, de forma sencilla y resumida.

Conceptos generales sobre profilaxis

– Estas guías no deben ser utilizadas en niños (F⊕⊕⊕⊕).

– Estas guías solo aplican a pacientes que no se encuentran recibiendo anticoagulación oral previamente a su hospitalización (F⊕⊕⊕⊕).

– Se sugiere que cada institución tenga una política consensuada para la trombopprofilaxis y, cuando sea posible, que la trombopprofilaxis sea parte de los pedidos electrónicos o las instrucciones estén disponibles en papel para su uso rutinario (C⊕⊕○○)¹⁵.

– Previo al inicio de la profilaxis se debe obtener de todos un hemograma, tiempo de protrombina, kPTT, recuento de plaquetas y estimación de la función renal con la fórmula de Cockcroft-Gault. (C⊕○○○)¹⁶.

– Todas las recomendaciones para pacientes quirúrgicos asumen que no hubo complicaciones hemorrágicas intraoperatorias y que se obtuvo una hemostasia aceptable (F⊕○○○)^{17, 18}.

– En quienes reciben heparina de bajo peso molecular no se recomienda el monitoreo de los niveles de anticuerpo antifactor X activado (anti-Xa) en forma rutinaria (C⊕⊕○○)¹⁹.

– La profilaxis en aquellos con pesos extremos (<40kg o >100kg) o falla renal con *clearance* menor a 30 ml/min

debe ser evaluada por profesionales con experiencia en situaciones complejas en trombosis (C⊕○○○).

– Le deambulación temprana debe ser recomendada en todos en forma rutinaria, siempre que sea segura (F⊕⊕○○)²⁰.

– No se recomienda realizar rastreo ecográfico de trombosis venosa profunda asintomática previo al alta (F⊕⊕⊕○)^{17, 18}.

La incidencia de ETV en internados es variable pero ronda el 1%^{21, 22}. Existen 2 escalas de riesgo de ETV validadas para categorizar el riesgo en internados por motivos clínicos. La escala de Padua²³ (Tabla 1) y la escala IMPROVE-VTE²⁴ (Tabla 2). El riesgo de sangrado mayor o no mayor pero clínicamente relevante, aumenta con la profilaxis farmacológica. El sangrado mortal es 10 veces menos frecuente que el TEP fatal. El riesgo de sangrado en esta población puede evaluarse con la escala IMPROVE-Bleed²⁵ (Tabla 3).

Factores de riesgo en pacientes hospitalizados con enfermedades no quirúrgicas

Los principales factores de riesgo asociados a ETV durante la hospitalización son la inmovilidad prolongada (más de 2 días en cama), neoplasias activas, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones agudas, artritis reumatoidea, vasculitis con ANCA (+) y enfermedad inflamatoria intestinal.

En el grupo con afecciones clínicas se produce un 75% de los TEP fatales y es un área donde la utilización inadecuada de profilaxis antitrombótica es más frecuente. Existe sobre-indicación en pacientes de bajo riesgo, con

TABLA 1.– Escala de PADUA²³

Factor de riesgo	Puntos
Movilidad reducida	3
Cáncer activo	3
ETV previa (no tromboflebitis superficial)	3
Trombofilia conocida	3
Cirugía o trauma en el último mes	2
Edad >70 años	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
ACV o IAM	1
Tratamiento hormonal actual	1
Obesidad (IMC > 30 Kg/m ²)	1
Infección aguda o enfermedad reumática	1

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; ACV: accidente cerebrovascular; IAM: infarto agudo de miocardio

Un puntaje ≥ 4 define alto riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

TABLA 2.– Escala IMPROVE-VTE²⁴

Factor de riesgo	Puntos
ETV previa	3
Trombofilia conocida	2
Parálisis de miembros inferiores	2
Cáncer activo o previo hasta 5 años	2
Movilidad reducida mayor de 1 día	1
Internación en Cuidados Intensivos o Unidad Coronaria	1
Edad > 60	1

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

0-1: Riesgo bajo (ETV sintomática < 1.0 %)

2-3: Riesgo moderado (ETV sintomática 1.0-1.5%)

4 o >: Riesgo alto (ETV sintomática > 4%)

TABLA 3.– Escala IMPROVE-Bleed²⁵

Factor de riesgo	Puntos
Clearance de creatinina < 60 ml/min	1
Clearance de creatinina < 30 ml/min	2.5
Sexo masculino	1
Edad > 40	1.5
Edad > 85	3.5
Cáncer activo	2
Enfermedad reumática	2
Catéter venoso central	2
Internación en Cuidados Intensivos o Unidad Coronaria	2.5
Fallo hepático (RIN > 1.5)	2.5
Plaquetas < 50 000/μl	4
Sangrado en los últimos 3 meses	4
Úlcera gastroduodenal activa	4.5

RIN: razón internacional normalizada

Un puntaje de 7 o > define alto riesgo de sangrado (4% o más)

menor reducción de eventos tromboticos y aumento de hemorragias y una subutilización de profilaxis prolongada en los de alto riesgo, en los que la profilaxis indicada únicamente durante la internación es insuficiente.

Dos escalas de riesgo han sido validadas para este grupo: la de Padua, en la que los pacientes con puntaje mayor o igual a 4 son de alto riesgo y la IMPROVE- VTE, que categoriza a los casos con puntaje mayor a 2 como de alto riesgo y como de muy alto riesgo a los que tienen ≥ 4 puntos y/o a > 2 puntos, asociados con alguno de los siguientes criterios: valores de dímero D del doble del

valor normal, edad de 75 años o mayor, antecedentes de cáncer activo y/o ETV previa. El 10-25% del total de los pacientes clínicos pertenecen al subgrupo de muy alto riesgo. Si bien el riesgo de sangrado mayor o no mayor, pero clínicamente relevante, en esta población es considerable y aumenta con profilaxis farmacológica, el riesgo de sangrado mortal es 10 veces inferior al del TEP fatal. El riesgo de sangrado puede evaluarse con la escala IMPROVE-Bleed, un puntaje mayor a 7 puntos define alto riesgo hemorrágico (4% o mayor).

En aquellos con riesgo de ETV muy alto, alto y bajo riesgo de sangrado (35-50% de los casos) al ingreso tienen indicación de recibir profilaxis hasta la externación. Por otro lado, aquellos con alto riesgo (10-25% de los casos) deben recibir la indicación de profilaxis extendida al ser externados, para cumplirla con una duración de hasta 45 días²⁶.

En la Tabla 4 se describen los riesgos absolutos y relativos de TVP, TEP, muerte global y sangrado mayor en la población de pacientes clínicos, comparando la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) contra placebo.

La profilaxis con anticoagulantes orales de acción directa (DOAC) en pacientes clínicos durante 45 días, ha sido comparada con la enoxaparina recibida solo durante la internación. En la Tabla 5 se muestran los resultados de un meta-análisis que incluyó 34 068 pacientes.

La profilaxis extendida en los pacientes clínicos en conjunto, sin considerar grupos de riesgo, se asocia con una reducción significativa de TVP (0.3% vs. 0.6%; OR 0.50), disminución no significativa de TEP (0.3% vs.

0.4%; OR 0.63) y de la mortalidad por TEP (0.2% vs. 0.3%; OR 0.68), pero a expensas de un incremento significativo del sangrado mayor (0.8% vs. 0.4%; OR 2.09). Por lo tanto, actualmente el uso de profilaxis luego de la hospitalización no se considera en pacientes clínicos.

Cabe destacar como excepción al estudio APEX, que comparó a la enoxaparina con betrixaban (no disponible en nuestro país), que demostró no presentar exceso de sangrado con profilaxis prolongada con DOAC.

En accidente cerebrovascular isquémico (ACV) se recomienda iniciar la tromboprofilaxis con HBPM (como alternativa la heparina no fraccionada) dentro de las primeras 24 horas. En caso de presentar alguna contraindicación (CI) debe utilizarse profilaxis mecánica²⁷.

La hemorragia intracraneana (HIC) se asocia a TEP (2%), TVP sintomática (4%) y asintomática (hasta 16%)²⁸ y por lo tanto requiere estrategias de profilaxis²⁹⁻³⁰. El 70% de los sujetos con HIC presentan algún grado de expansión en las primeras 24 h, y por eso deben ser reevaluados con tomografía antes de iniciar la profilaxis farmacológica. Los microsangrados múltiples por angiopatía amiloide y los hematomas lobares extensos tienen mayor riesgo de resangrado³¹.

En estos se recomienda indicar profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente -CNI- (o medias de compresión graduada -MCG- como alternativa) en las primeras 48 a 72 horas del cese del sangrado y a partir de ese momento agregar profilaxis farmacológica²⁹.

En los aquellos con hemorragia subaracnoidea aneurismática se recomienda indicar CNI o MCG hasta 48 a 72 h después de la resolución de exclusión vascular

TABLA 4.- Comparación de tromboprofilaxis farmacológica versus no profilaxis en pacientes hospitalizados sin cirugía

Evento	Bajo vs. alto riesgo	Intervención	RR	95% IC	Calidad de la evidencia	Números absolutos
TVP sintomática Participantes n:5206	2/1000 vs. 67/1000	Disminución a 1/1000 vs. 33/1000	0.47	0.22-1	Moderada ⊕⊕⊕○	Beneficio solo en alto riesgo (hasta 34/1000 tratados)
TEP no fatal Participantes n: 5206	2/1000 vs 39/1000	Disminución a 1/1000 vs. 24/1000	0.61	0.23-1.67	Moderada ⊕⊕⊕○	Beneficio solo en alto riesgo (hasta 15/1000 tratados)
Muerte Participantes n: 7355	45/1000	Disminución a 44/1000	0.97	0.79-1.19	Moderada ⊕⊕⊕○	Sin beneficio
Sangrado mayor Participantes n: 8605	4/1000	Aumento a 5/1000	1.32	0.73-2.37	Moderada ⊕⊕⊕○	Aumento 1/1000

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo de pulmón

TABLA 5.– Profilaxis en adultos internados por enfermedad no quirúrgica: comparación entre anticoagulantes orales directos (DOAC) extendida por 45 días y enoxaparina durante internación en 34 068 sujetos

Evento	Intervención	Riesgo relativo	95% IC	Números absolutos	NNT/H
TVP sintomática	36/10 000 vs. 73/10 000	0.52	0.35-0.77	Beneficio 3.7/1000 tratados	313
TEP no fatal	26/10 000 vs. 44/10 000	0.61	0.38-0.99	Beneficio 1.8/1000 tratados	625
Muerte por TEV	34/10 000 vs. 51/10 000	0.69	0.45-1.06	1.7/1000 tratados	655
Sangrado mayor	108/10 000 vs. 52/10 000	2.08	1.50-2.90	5.6/1000 tratados	244

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; TEV: tromboembolismo venoso ; NNT/H: number needed to treat/number needed to harm (número necesario para tratar/número necesario para producir efectos perjudiciales)

Solo el estudio APEX que compara enoxaparina con betrixaban (aún no disponible en Argentina) no mostró exceso de sangrado con profilaxis prolongada, en pacientes muy seleccionados⁴⁶

o quirúrgica del aneurisma, y posteriormente agregar profilaxis farmacológica³².

Las contraindicaciones de la tromboprofilaxis farmacológica (que se aplican a todos los hospitalizados) son hemorragia activa clínicamente importante, plaquetopenia < 30 000/ml, trastorno hemorrágico mayor, hemorragia intracraneal activa, hemorragia peri espinal reciente y cirugía reciente de alto riesgo de sangrado.

Recomendaciones generales de tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados por enfermedades clínicas (Tabla 6)

– En los no quirúrgicos internados con riesgo aumentado de ETV se recomienda la evaluación del riesgo de trombosis y hemorragia con las escalas de riesgo disponibles (F⊕⊕⊕⊖)^{23, 40, 41}.

– La tromboprofilaxis farmacológica está recomendada por sobre la mecánica en la mayoría de los que puedan recibirla (C⊕○○○)^{14, 18-41} y debe iniciarse dentro de las primeras 12 horas de la admisión.

– Se debe considerar profilaxis extendida individualizando a aquellos con riesgo muy alto (C⊕○○○^{14, 35}.

– Los internados por enfermedad psiquiátrica aguda deben ser evaluados de la misma manera que los que son internados por enfermedad médica aguda (C⊕○○○)^{14, 35}.

– Los pacientes con persistencia indefinida de factores de riesgo [inmovilidad, edad avanzada, antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV)] deben ser evaluados en forma individualizada para decidir el tiempo total de profilaxis.

– Los anticoagulantes de acción directa deben ser evitados en esta población, salvo que sean por otra indicación (F⊕⊕⊕⊖)^{29, 37, 47}.

– Se recomienda evaluar el uso de compresión neumática intermitente (CNI) o medias de compresión graduada (MCG) (F⊕⊕⊕⊖)^{23, 33, 34}.

Profilaxis en pacientes quirúrgicos no ortopédicos

En los procedimientos quirúrgicos no ambulatorios el riesgo de ETV, cuando no se utiliza tromboprofilaxis, es variable y depende de la combinación de los factores de riesgo propios del paciente y del tipo de cirugía. Por ese motivo, siempre se debe estratificar el riesgo individual. Se recomienda utilizar la escala de Caprini (Tabla 7).

Los enfermos sometidos a cirugía general con riesgo trombótico moderado o mayor (3 puntos o más) y sin riesgo incrementado de sangrado deben recibir tromboprofilaxis farmacológica (los detalles se muestran en la Tabla 8).

Algunas situaciones especiales

No requieren profilaxis farmacológica los procedimientos transuretrales y las cirugías laparoscópicas de corta duración (menos de 45 minutos).

La cirugía del sistema nervioso central tiene riesgo elevado de ETV (hasta el 30%)⁴⁷⁻⁴⁹, en particular aquellos casos con cáncer, edad avanzada, déficit motor de miembro inferior y cirugías prolongadas y también riesgo elevado de de HIC (1%)⁵⁰ en las primeras 24 horas. En la craneotomía por enfermedad vascular o benigna se debe indicar la profilaxis con CNI y a las 48 horas, si no hay riesgo adicional de sangrado, iniciar la profilaxis con HBPM. En casos de craneotomía por neoplasia o factores

TABLA 6.— Recomendaciones de trombotoprofilaxis en pacientes hospitalizados sin cirugía

Población	Recomendación	Alternativa	Comentarios	Duración
Alto o moderado riesgo de trombosis y bajo riesgo de sangrado	Críticos: enoxaparina 40 mg c/24 h (F⊕⊕⊕⊕) ^{14, 18, 38, 39} ; no críticos: enoxaparina 40 mg c/24 h (C⊕⊕⊕⊕) ^{14, 18, 38, 39}	HNF 5000 U cada 8 o 12 h (C⊕⊕⊕⊕) ^{14, 18, 31, 33}		Hasta el alta ¹⁸ , se puede considerar prolongar en pacientes de muy alto riesgo (C⊕⊕⊕⊕) ^{14, 38, 41}
Alto riesgo de trombosis y alto riesgo de sangrado	CNI (C⊕⊕⊕⊕) ⁴²	MCG (C⊕⊕⊕⊕) ⁴³	Reevaluar profilaxis farmacológica cuando baja riesgo de sangrado ¹⁴	
En pacientes con clearance de creatinina menor a 30 ml/min	Heparina no fraccionada sódica o cálcica 5000 U cada 8 o 12 h (C⊕⊕⊕⊕) ^{14, 18, 38, 39}			
Pacientes con ACV	CNI (F⊕⊕⊕⊕) ^{44, 45} o enoxaparina 40 mg c/24 h 44 (C⊕⊕⊕⊕)	HNF 5000 U cada 8 o 12 h (C⊕⊕⊕⊕) ^{14, 38}	En la trombosis de senos venosos cerebrales, la hemorragia cerebral asociada no contraindica la heparina	Hasta el alta ^{14, 18, 38, 41} , se puede considerar prolongar en pacientes de muy alto riesgo (C⊕⊕⊕⊕)

F: recomendación fuerte; C: recomendación condicional; HNF: heparina no fraccionada; CNI: compresión neumática intermitente; MCG: medias de compresión graduada; ACV: accidente cerebrovascular

de riesgo adicionales propios del paciente (cáncer fuera del SNC, parálisis de miembros inferiores, ETV previa, asistencia respiratoria mecánica) indicar CNI las primeras 24 horas y luego combinar con HBPM.

En la cirugía espinal de alto riesgo (neoplasia, ETV previa, obesidad, intervención anterior y posterior, parálisis motora o asistencia respiratoria mecánica) indicar CNI y combinar a las 48 horas, con adecuada hemostasia, HBPM.

En quienes presentan una lesión medular aguda, se sugiere realizar profilaxis con CNI (o MCG como alternativa) las primeras 72 horas para evitar la transformación hemorrágica y luego agregar HBPM.

En los enfermos sometidos a cirugía laparoscópica se debe utilizar la escala de Caprini para individualizar el riesgo de ETV.

Los que reciben anestesia epidural o raquídea y analgesia epidural tienen riesgo bajo de desarrollar complicaciones hemorrágicas, pero sus consecuencias son graves (isquemia medular y paraplejía) y el riesgo puede incrementarse con los anti-trombóticos⁵¹⁻⁵⁴. Si el paciente

se encuentra recibiendo HBPM, el procedimiento se debe realizar 12 horas después de la última dosis profiláctica y 24 horas después en caso de dosis terapéuticas. El retiro del catéter se debe realizar inmediatamente antes de la dosis de HBPM y se debe esperar como mínimo 2 horas para reiniciarla. En el caso de recibir profilaxis con heparina no fraccionada (HNF), se debe realizar la colocación del catéter 12 horas después de la última dosis y removerlo una hora antes de la siguiente dosis.

Recomendaciones para profilaxis en pacientes quirúrgicos no ortopédicos

– En los sometidos a cirugía se debe valorar el riesgo de trombosis y sangrado (F⊕⊕⊕⊕).

– Se debe individualizar la profilaxis con la escala de Caprini (Tabla 8) para estratificar el riesgo de trombosis (F⊕⊕⊕⊕)^{18, 56-58}. La trombotoprofilaxis está recomendada en todos los casos con riesgo moderado (C⊕⊕⊕⊕) o alto (F⊕⊕⊕⊕)^{18, 49-55}.

TABLA 7.– Escala de riesgo Caprini en cirugías

1 punto	2 puntos	3 puntos	5 puntos
Edad 41-60	Edad 61-74	Edad > 75 años	ACV (último 1 mes)
Cirugía menor	Artroscopía	ETV previa	Artroplastia electiva
IMC mayor a 25 kg/m ²	Cirugía mayor cielo abierto (> 45 min)	Historia Familiar de ETV	Fractura de cadera, pelvis o fémur
Insuficiencia venosa crónica	Laparoscopia mayor 45 min.	Trombofilia	Politraumatismo menor 30 días
Terapia hormonal	Neoplasia actual o previa	Neoplasia actual o quimioterapia	IMC mayor a 50 kg/m ²
Enfermedad pulmonar incluyendo neumonía menor 1 mes	Reposo mayor 72 h		Cirugía mayor a 3 h
Sepsis menor a 1 mes	Inmovilización con yeso		
EPOC	Catéter venoso central		
Infarto miocardio	IMC > 40 kg/m ²		
ICC (último mes)			
Enfermedad inflamatoria intestinal			
Paciente en reposo			
Embarazo o puerperio			
Transfusión menor 1 mes			

ACV: accidente cerebrovascular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice de masa corporal; min: minutos; h: horas; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca crónica

– Evaluar el inicio de tromboprofilaxis en todos los que ingresen de urgencia, al momento de ser admitidos, y periódicamente hasta la externación (F⊕○○○)¹⁸.

– Los modelos para predecir sangrado no se encuentran correctamente validados (C⊕⊕○○).

– La deambulacion temprana está recomendada en todos los pacientes (F⊕⊕○○).

En la Tabla 9 se describen las recomendaciones para profilaxis en las cirugías no ortopédicas.

Recomendaciones para profilaxis en pacientes con enfermedad ortopédica

La cirugía ortopédica mayor engloba a la artroplastia total de cadera (ATC) y rodilla (ATR) y a la cirugía por fractura de cadera (CFC), que tienen elevado riesgo de complicaciones trombóticas (40-60%) sin la tromboprofilaxis adecuada. El riesgo inherente a estos tipos de cirugía es tan elevado que requieren siempre profilaxis farmacológica, independientemente de los factores de riesgo individuales. Los esquemas de profilaxis para estas cirugías se presentan en la Tabla 9.

La artroscopía de rodilla diagnóstica y/o terapéutica es un procedimiento habitualmente ambulatorio y se recomienda la deambulacion precoz; solo se debe considerar profilaxis con HBPM durante por lo menos 7 días, en aquellos portadores de mayor riesgo trombótico por una neoplasia, por antecedentes de ETV, por obesidad, embarazo o puerperio.

En las fracturas, ruptura tendinosa, cartilaginosa o de partes blandas infrapatelares con o sin cirugía, pero con inmovilización prolongada (mayor a 7 días) y algunos de los factores de riesgo mencionados anteriormente, se recomienda indicar profilaxis farmacológica con HBPM, debido a la reducción significativa de eventos de ETV y al bajo riesgo de sangrados (0.3%)⁵⁵.

En los operados de la columna se debe indicar siempre profilaxis mecánica con MCG y deambulacion precoz. En aquellos enfermos con procedimientos prolongados (mayor de una hora) e intervención anterior y/o con factores de riesgo de ETV propios, se debe indicar profilaxis a partir de las 24 horas del postoperatorio con enoxaparina 40 mg por día, nadroparina 0.6 ml por día o HNF 5000 UI SC, cada 8-12 h, hasta la externación.

TABLA 8.— Recomendaciones para profilaxis en cirugía no ortopédica

Población	Indicación recomendada	Alternativa	Comentarios	Duración
Ambulatoria	No es necesario profilaxis (F $\oplus\oplus\oplus\oplus$) ^{18, 39, 59}			
Caprini 0	Deambulación temprana (F $\oplus\oplus\oplus\oplus$) ^{18, 39, 59}			
Caprini 1-2	CNI ($\oplus\oplus\oplus$) ^{18, 39, 59}	MCG (C $\oplus\oplus\oplus$) ^{39, 59, 60}	Comenzar antes de la cirugía (C $\oplus\oplus\oplus$) ^{18, 39, 59}	
Caprini 3-4	Enoxaparina 40 mg c/24 h (C $\oplus\oplus\oplus$) ⁶⁰	HNF 5000 U cada 8 o 12 h (C $\oplus\oplus\oplus$) ⁶⁰	Dar dosis 12 hs antes de la cirugía abdominal o pélvica (C $\oplus\oplus\oplus$); re-iniciar a las 12 h post procedimiento (F $\oplus\oplus\oplus$) ⁵⁹	La duración es hasta el alta considerando como mínimo 7-10 días en pacientes oncológicos ¹⁸ y en aquellos pacientes con bajo riesgo de sangrado, la extensión hasta los 28 días post operatorios (C $\oplus\oplus\oplus$) ^{39, 60, 61}
Caprini 5 o más	Enoxaparina 40 mg SC c/24 (F $\oplus\oplus\oplus$) ⁶⁰	HNF 5000 U cada 8 o 12 h (F $\oplus\oplus\oplus$) ⁴⁵	Considerar CNI o MCG durante la cirugía e internación (C $\oplus\oplus\oplus$) ^{18, 59}	

CNI: compresión neumática intermitente; MCG: medias de compresión graduada intermitente; SC: subcutánea; HNF heparina no fraccionada; F: recomendación fuerte; C: recomendación condicional

Los pacientes con traumatismos mayores deben recibir profilaxis mecánica con CNI (alternativamente con MCG) y enoxaparina, 40 mg por día, si no presentan incremento en el riesgo de sangrado, desde el ingreso y hasta el alta (con rehabilitación incluida).

Recomendaciones de tromboprofilaxis en obstetricia

La hemorragia postparto es la primera causa de muerte materna en países en vías de desarrollo y la ETV es la primera en los desarrollados⁷⁰⁻⁷². La embarazada tiene 4 a 10 veces incrementado el riesgo de ETV con respecto a una mujer en edad fértil no embarazada⁷². Actualmente, la edad materna al embarazo se ha incrementado por la utilización de las técnicas de reproducción asistida (TRA). La incidencia de ETV es de 1-2 × 1000 embarazos, si bien la incidencia es baja, la ETV es una causa prevenible de muerte materna⁷³⁻⁷⁵. El incremento del riesgo de ETV durante el embarazo se relaciona con

cambios hormonales fisiológicos y de la coagulación, y disminución del retorno venoso desde los miembros inferiores por el efecto compresivo del útero sobre las venas pelvianas. El riesgo comienza a aumentar desde el principio del embarazo y se incrementa en las últimas semanas y hasta la sexta semana del puerperio. El riesgo de recurrencia durante el embarazo aumenta entre 3 y 4 veces (RR, 3.5; IC 95% 1.6-7.8). Entre 15 y 25% de todos los casos de ETV durante el embarazo son eventos recurrentes.

La calidad de la evidencia de tromboprofilaxis es baja y como no hay escalas predictivas validadas para el embarazo, la identificación de la población que debe recibirla se basa en la identificación de factores de riesgo trombótico individuales.

Los factores de riesgo mayor (con uno de ellos presente, el riesgo de ETV es de 3% o mayor) son el reposo estricto (> 1 semana), hemorragia postparto con necesidad de cirugía de urgencia, preeclampsia con retardo del crecimiento intrauterino, obesidad con índice de

TABLA 9.– Recomendaciones de tromboprofilaxis en cirugía ortopédica

Población	Indicación recomendada	Alternativa	Comentarios		Duración
	Apixaban 2.5 mg c/12 h (F⊕⊕⊕⊕) ⁶³	No aplica	Iniciar pasadas 12 h de la cirugía		
	Dabigatran 220 1 c/24 h (F⊕⊕⊕⊕) ⁶³	No aplica	Iniciar 110 mg pasadas 4 h de la cirugía, luego continuar con 220 mg		28/35 días para cadera (F⊕⊕⊕⊕)
Cirugía programada de cadera y rodilla	Enoxaparina 40 mg c/24 h (⊕⊕⊕⊕) ^{148, 64}	No aplica	Iniciar pasadas 12 h de la cirugía	Considerar CNI o MCG (C⊕⊕⊕⊕) ^{17, 63}	14 días para rodilla (mínimo) (F⊕⊕⊕⊕) y extender hasta 35 días (C⊕⊕⊕⊕) ^{17, 39, 41}
	Rivaroxaban 10 mg c/24 h (F⊕⊕⊕⊕) ^{63, 65}	No aplica	Iniciar pasadas 6 h de la cirugía		
	AAS 100 mg día (F⊕⊕⊕⊕) ^{17, 44, 48}	Es una alternativa	Iniciar pasadas 12 h de la cirugía.		
	Acenocumarol RIN 2-3 (F⊕⊕⊕⊕) ¹⁷	Es una alternativa	Iniciar pasadas 12-24 h de la cirugía		
Fractura de cadera	Enoxaparina 40 mg c/24 h (F⊕⊕⊕⊕) ⁶³	HNF 5000 U cada 8 o 12 h (F⊕⊕⊕) ⁶³	Desde el ingreso y entre 8 y 12 h antes de la cirugía Reinicio: entre 8 y 12 h después de la cirugía	CNI o MC en todos los pacientes (C⊕⊕⊕⊕)	14 a 35 días (C⊕⊕⊕⊕) ^{17, 18, 39, 41}

CNI: compresión neumática intermitente; MCG: medias de compresión graduada intermitente; SC: subcutánea; HNF heparina no fraccionada; AAS: aspirina; F: recomendación fuerte; C: recomendación condicional

¹150 mg/d (en pacientes mayores de 75 años y/o con un clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min y/o que están medicados con amiodarona) En pacientes tratados con enoxaparina se puede rotar a AAS tras 10 días de tratamiento⁶⁴ y en aquellos con rivaroxaban se puede rotar a AAS tras 5 días⁶⁵, asumiendo que no tengan riesgo muy alto de ETV (ej. trombosis previa) (F⊕⊕⊕⊕)

²ETV previa o reconstrucción de rodilla compleja

³ETV previa, cáncer, paresia, intervención antero-posterior combinada

masa corporal (IMC) > 40 kg/m², diabetes con síndrome nefrotico, requerimiento de transfusión de glóbulos rojos, infección postparto, síndrome antifosfolípido (SAF), enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, enfermedad oncológica, insuficiencia cardíaca grave y drepanocitosis.

Los factores de riesgo menores son obesidad con IMC > a 30 kg/m², edad mayor a 35 años, diabetes, inmovilidad mayor a 3 días, retardo del crecimiento intrauterino, preeclampsia grave, placenta previa, feto muerto, tabaquismo, insuficiencia venosa con várices, hemorragia mayor a 1

litro con parto vaginal, embarazo gemelar, fertilización *in vitro* e hiperemésis gravídica.

Se requieren dos factores de riesgo menores o uno asociado a cesárea de urgencia para alcanzar 3% de riesgo de ETV.

Recomendaciones

En las mujeres que tienen parto vaginal o cesárea sin factores de riesgo agregados se sugiere indicar la deambulación precoz (C⊕⊕⊕⊕).

Después de la cesárea en una paciente con 1 factor de riesgo mayor o 2 menores (en aquellas mujeres con un riesgo trombotico de 3% o mayor) se sugiere indicar enoxaparina 40 mg por día o como alternativa HNF (cada 8 12 horas SC) (C⊕⊕○○).

En aquellas con antecedente de ETV no provocada o asociada a embarazo o tratamiento hormonal se recomienda indicar enoxaparina 40 mg por día durante el embarazo (C⊕⊕○○)^{18, 39, 76} y 6 semanas postparto (C⊕⊕○○)^{18, 39, 76-77}. La HNF cada 12 horas es una alternativa, pero se sugiere aumentar la dosis en el tercer trimestre a 15000 o 20000 UI por día (C⊕○○○)^{18, 39, 76-77}.

En las pacientes con antecedente de ETV provocada, no asociada a embarazo o tratamiento hormonal, no se recomienda profilaxis antes del parto (C⊕○○○)^{18, 39, 70, 76-77}, e indicar enoxaparina 40 mg cada 24 horas después del parto y hasta 6 semanas postparto (C⊕⊕○○)^{18, 39, 70, 76-77}.

Se recomienda no indicar profilaxis en mujeres en trabajo de parto o que esperan una cesárea en las próximas 12 horas (C⊕○○○)^{18, 39, 70, 76-77}.

La profilaxis en pacientes ambulatorias portadoras de trombofilias sin trombosis previas y con múltiples factores de riesgo con antecedentes familiares de ETV, deben ser evaluadas por expertos en trombosis y embarazo (F⊕○○○) para evaluar la profilaxis anteparto^{18, 39, 70, 76-77}.

Conflicto de intereses: Fernando Vazquez, Enrique Baldessari, Diana Penchasky y Aldo Tabares declaran haber recibido becas de Sanofi Aventis para asistir a congresos médicos y honorarios como oradores de capacitación; Esteban Gándara declara haber recibido becas de Sanofi SA para asistir a congresos médicos y honorarios de Bayer como orador sobre rivaroxaban; Jorge Korin es miembro del *Advisory Board* de Bayer para rivaroxaban en la Argentina; Beatriz Grand declara que ha participado del *Advisory Board* Nacional (Noviembre, 2018) e Internacional (Marzo, 2019) de heparinas de bajo peso molecular; honorarios por charlas docentes y becas para congresos de Sanofi Aventis. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses para declarar.

Bibliografía

- Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 2212-45.
- Vazquez FJ, Posadas-Martinez ML, Vicens J, et al. Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Thromb J* 2013; 11:16-21.
- Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722-7.
- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-60.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-93.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schunemann HJ, Gutterman DD, Zelman Lewis S. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 48S-52S.
- Mordegli F, Gandulla L, Bertorello M, O'Flaherty E, Gil M. Tromboembolismo pulmonar agudo. Estudio de 140 casos con confirmación por necropsia. *Medicina (B Aires)* 1977; 37:112-26.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: Epidemiologic aspects. *Circulation research* 2016; 118: 1340-7.
- Korin JD, Sanchez Avalos JC. Profilaxis del tromboembolismo venoso, si pero... *Medicina (B Aires)* 1996; 56: 299-307.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387-94.
- Vazquez FJ, Lifschitz E, Watman R, et al. Guía de recomendaciones para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en adultos en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 2013; 73 Suppl 2: 1-26.
- Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Advances* 2018; 2: 3198-225.
- Kahn SR, Morrison DR, Diender G, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 4: CD008201.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330-93.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e278S-e325S.
- Clinical Guideline Thrombosis Canada - Thrombose Canada. Thromboprophylaxis. En: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>; consultado junio 2019.
- Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e24S-e43S.
- Munin MC, Rudy TE, Glynn NW, Crossett LS, Rubash HE. Early inpatient rehabilitation after elective hip and knee arthroplasty. *JAMA* 1998; 279: 847-52.
- Grande Ratti MF, Posadas-Martinez ML, Vicens J, Gon-

- zalez Bernaldo de Quiros F, Vazquez FJ, Giunta DH. Incidence of hospital-acquired venous thromboembolic disease. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2018; 75: 82-7.
22. Stubbs JM, Assareh H, Curnow J, Hitos K, Achat HM. Incidence of in-hospital and post-discharge diagnosed hospital-associated venous thromboembolism using linked administrative data. *Int Med J* 2018; 48: 157-65.
 23. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450-7.
 24. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001152.
 25. Rosenberg DJ, Press A, Fishbein J, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost* 2016; 116: 530-6.
 26. Spyropoulos AC1, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1662-70.
 27. Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007; 369: 1347-55.
 28. Goldstein JN1, Greenberg SM. Should anticoagulation be resumed after intracerebral hemorrhage? *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 791-9.
 29. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, 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: e195S-e226S.
 30. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41: 108-29.
 31. Lukovits TG, Goddeau RP Jr. Critical care of patients with acute ischemic and hemorrhagic stroke: update on recent evidence and international guidelines. *Chest* 2011; 139: 694-700.
 32. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 893-8.
 33. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140: 706-14.
 34. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139: 69-79.
 35. Patel R. Venous thromboembolism prophylaxis in mental healthcare: do the benefits outweigh the risks? *BJ Psych Bulletin* 2015; 39: 61-4.
 36. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med* 2018;379: 1118-27.
 37. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365: 2167-77.
 38. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011;155: 625-32.
 39. NG. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. 2018. En: <https://www.nice.org.uk/guidance>, consultado junio 2019.
 40. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Starkey M, Shekelle P. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011;155: 625-32.
 41. Tao DL, Bien JY, DeLoughery TG, Shatzel JJ. Extended thromboprophylaxis with direct oral anticoagulants for medical patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2017;129: 653-55.
 42. Lauvrak V, Hafstad E, Fure B. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients: Systematic Scoping Review. *NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries*. Oslo, Norway, 2016.
 43. Sachdeva A, Dalton M, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11: CD001484.
 44. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P; European Stroke Organistacion. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2016; 1: 6-19.
 45. Zhang D, Li F, Li X, Du G. Effect of intermittent pneumatic compression on preventing deep vein thrombosis among stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Worldviews Evid Based Nurs* 2018;15: 189-96.
 46. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016; 375: 534-44.
 47. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of venous thromboembolism in brain tumor patients. *J Neurooncol* 1994; 22: 111-26.
 48. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery* 1994; 34: 280-96; Discussion p 296.
 49. Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, et al. Epidemiology of venous thromboembolism in 9489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 2007;106: 601-8.
 50. Ganau M, Prisco L, Cebula H, et al. Risk of deep vein thrombosis in neurosurgery: State of the art on prophylaxis protocols and best clinical practices. *J Clin Neurosci* 2017;45: 60-66.
 51. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 64-101.
 52. Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth* 2011; 107 Suppl 1: 96-106.
 53. Horlocker TT. Complications of regional anesthesia and acute pain management. *Anesthesiol Clin* 2011; 29: 257-78.
 54. Horlocker TT, Neal JM, Rathmell JP. Practice advisories by the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine: grading the evidence and making the grade. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 1-3.
 55. Testroote M, Stigter W, de Visser DC, Janzing H. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8: CD006681.

56. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Disease-a-month DM* 2005; 51: 70-8.
57. Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, et al. Validation of the Caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 105-12.
58. Obi AT, Pannucci CJ, Nackashi A, et al. Validation of the Caprini venous thromboembolism risk assessment model in critically ill surgical patients. *JAMA Surgery* 2015; 150: 941-8.
59. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. 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: e227S-77.
60. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 913-30.
61. Felder S, Rasmussen MS, King R, et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11: CD004318.
62. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in patients undergoing cardiac or thoracic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD009658.
63. Balk EM, Ellis AG, Di M, Adam GP, Trikalinos TA. Venous thromboembolism prophylaxis in major orthopedic surgery: systematic review update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2017.
64. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 800-6.
65. Anderson DR, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2018; 378: 699-707.
66. Haldane CE, Ekhtiari S, de Sa D, et al. Venous thromboembolism events after hip arthroscopy: A systematic review. *Arthroscopy* 2018; 34:321-30 e1.
67. Zheng G, Tang Q, Shang P, Pan XY, Liu HX. No effectiveness of anticoagulants for thromboprophylaxis after non-major knee arthroscopy: A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45:562-70.
68. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD006681.
69. Mosenthal WP, Landy DC, Boyajian HH, et al. Thromboprophylaxis in spinal surgery. *Spine* 2018; 43: E474-81.
70. NICE RCoOG-. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. 2015; Guideline N° 37. En: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
71. Greer IA. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Med Res* 2004; 9: 135-45.
72. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 632-7.
73. Virkus RA, Lokkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard O. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011;106: 304-9.
74. James AH, Abel DE, Brancaccio LR. Anticoagulants in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 59-69; quiz 70-72.
75. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethummi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 730-4.
76. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e691S-736.
77. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood advances* 2018; 2: 3317-59.