

ARTÍCULO ORIGINAL: EVALUACIÓN DE LA TROMBOPROFILAXIS EN LOS PACIENTES INGRESADOS EN EL HSJD, ABRIL A JUNIO 2012



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 05/11/2012
Aceptado: 30/12/2012

Allan Robles Calderón¹
Jose Acuña Feoli²

¹ Médico Residente del Posgrado en Medicina Interna UCR-CENDEISSS. Hospital San Juan de Dios (HSJD). Correo electrónico allnsobo@hotmail.com

² Especialista en Medicina Interna. Asistente del Servicio de Medicina 4. Coordinador local del posgrado en Medicina Interna UCR-CENDEISSS Hospital San Juan de Dios. Correo electrónico dracunafeoli@medicos.cr

RESUMEN

Antecedentes: La trombosis venosa y el tromboembolismo venoso son complicaciones frecuentes en los pacientes durante su hospitalización, inclusive posterior a su egreso hospitalario. Se ha documentado una mortalidad de 5 a 10% en pacientes hospitalizados con tromboembolismo pulmonar⁽¹⁾ y la muerte asociada a tromboembolismo venoso es la causa intrahospitalaria más común que puede ser prevenida⁽¹⁻⁴⁾. **Objetivo General:** Determinar el porcentaje de adecuado manejo de anticoagulación profiláctica en los pacientes que ingresan al HSJD, en el período de 15 de abril 2012 al 1 de junio 2012. **Objetivos Específicos:** Comparar las medidas de intervención en el manejo de la anticoagulación profiláctica en el HSJD, con las Guías Internacionales establecidas. Comparar los datos obtenidos con los otros Centros Hospitalarios citados en el estudio ENDORSE. Identificar los factores de riesgo más comunes para enfermedad tromboembólica.

Comparar el manejo de la trombopprofilaxis de los pacientes con patologías médicas y quirúrgicas. **Métodos:** Se identificó los pacientes que ingresaron al HSJD, tanto a los Servicios de Cirugía y Medicina, con un intervalo no mayor a las 72 horas desde su ingreso, recopilando los datos en conjunto con la revisión de expedientes. Se valoró la indicación de trombopprofilaxis y el cumplimiento de la misma por los médicos tratantes. **Resultados:** Se demostró que la Sección de Medicina presenta un apego a las Guías Internacionales de trombopprofilaxis mucho mayor que la Sección de Cirugía, incluso mayor que en los estudios multinacionales (donde más bien los Servicios de Cirugía Superan a los Servicios de Medicina en este aspecto específico).

PALABRAS CLAVE

Trombosis venosa. Heparina. Anticoagulación. Trombopprofilaxis.

ABSTRACT

Background: Deep venous thrombosis and venous thromboembolism are common complications in hospitalized patients as well as after their hospital discharge. Among hospitalized patients, the mortality rate is as high as 5 to 10% in those with pulmonary embolism⁽¹⁾ and venous thromboembolism associated death rate is the most important avoidable cause among hospitalized patients⁽¹⁻⁴⁾. **Main Objective:** To determine the percentage of accurate management of prophylactic anticoagulation therapy among patients admitted at San Juan de Dios Hospital, between April 15th 2012 and June 1st 2012. **Specific objectives:** to compare prophylactic anticoagulation in this hospital with the International Guidelines. To compare the data obtained with other hospitals included in ENDORSE study. To identify the most common risk factors for thromboembolic disease. Compare the use of thromboprophylaxis in surgical and medical patients. **Methods:** All patients admitted at San Juan de Dios Hospital during the period of study were identified, within the first 72 hours. An expedient revision was made, to get information as thromboprophylaxis indications, contraindications and use of this therapy by the physicians. **Results:** The Medical Area showed higher level of use of thromboprophylaxis therapy, according to International Guidelines, when compared with Surgical Area. This comply was even higher than the one that is reported in other multinational trials.

KEY WORDS

Venous thrombosis. Heparin. Anticoagulation. Thromboprophylaxis.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

HNF: Heparina no fraccionada
 HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular
 TVP: Trombosis venosa profunda
 TEP: Tromboembolismo pulmonar
 TP: Tromboprolifaxis
 HSJD: Hospital San Juan de Dios
 ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva
 EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
 ACCP: American College of Chest Physicians

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa y el tromboembolismo venoso son complicaciones frecuentes en los pacientes durante su hospitalización, inclusive se ha documentado una mortalidad de 5 a 10% en pacientes hospitalizados con tromboembolismo pulmonar⁽¹⁾ y la muerte asociada a tromboembolismo venoso es la causa intrahospitalaria más común que puede ser prevenida⁽¹⁻⁴⁾.

Las complicaciones a largo plazo incluyen el desarrollo de un síndrome post trombótico⁽⁵⁾. Además de un aumento de la morbilidad, aumentan los costos en forma significativa.

Es por esto que múltiples estudios basados en ésta problemática llevan más de 15 años de investigación⁽⁶⁾ y se han elaborado guías y protocolos de tromboprolifaxis. Además, estudios posteriores se han encargado de evaluar el cumplimiento de éstas medidas^(7,10) debido a la importancia que esto conlleva como interés de Salud Pública.

El presente estudio busca determinar la calidad del manejo de la tromboprolifaxis que se realiza en las Secciones de Medicina y Cirugía del HSJD, definir si existe un adecuado abordaje y estratificación de los pacientes que ingresan al Centro Hospitalario así como el apego a las Guías Internacionales publicadas por el ACCP 2008⁽¹¹⁾.

Es un estudio de carácter prospectivo, observacional y transversal, basado en el estudio multinacional ENDORSE (*Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting*) que evaluó estos conceptos en más de treinta países de todo el mundo, incluyendo solamente cuatro naciones de Latinoamérica, sin contar América Central⁽¹²⁾.

A nivel nacional no se ha realizado un estudio que demuestre la incidencia de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados y que evalúe el manejo profiláctico de éstos.

Objetivo General

Determinar el porcentaje del adecuado manejo de anticoagulación profiláctica en los pacientes que ingresan al HSJD, tanto con patologías médicas

como quirúrgicas, en el período de 15 de abril 2012 al 1 de junio 2012

Objetivo específicos

- Comparar las medidas de intervención en el manejo de la anticoagulación profiláctica en el Hospital San Juan de Dios con las Guías Internacionales establecidas.
- Comparar los datos obtenidos con los otros centros Hospitalarios citados en el estudio ENDORSE.
- Identificar los factores de riesgo más comunes para enfermedad tromboembólica y su correlación con la escogencia de las medidas de anticoagulación profiláctica.
- Comparar el manejo de la tromboprofilaxis entre los pacientes con patologías médicas y las quirúrgicas.
- Identificar las herramientas utilizadas en el HSJD para la estratificación del riesgo de la enfermedad tromboembólica.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Métodos

El estudio se realizó en el HSJD. Se recopiló los datos de los pacientes ingresados, dentro de un período de captación de 72 horas a partir del momento de la admisión hospitalaria, tanto en el área de medicina como en la de cirugía. No hubo restricción por sexo.

En la hoja de datos se anotó los diagnósticos de ingreso del paciente, sus antecedentes médicos y fármacos que sean considerados factores de riesgo para tromboembolismo, de acuerdo con la literatura internacional. Además se anotó si existía contraindicación para tromboprofilaxis así como las medidas que fueron aplicadas en tal caso. Finalmente, se consignó la dosis de tromboprofilaxis y tipo de medicamento, en nuestro medio HNF y HBPM.

Criterios de inclusión

Hombres y Mujeres de edad igual o mayor de 40 años que ingresaron a la Sección de Medicina y hombres y mujeres de edad igual o mayor de 18 años que ingresaron a la Sección de Cirugía. Estos rangos de edad son establecidos debido a

que son los usados en los estudios multinacionales.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años que ingresaron a la Sección de Cirugía.
- Pacientes menores de 40 años que ingresaron a la Sección de Medicina.
- Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica con nivel de creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl.
- Pacientes que captados después de 72 horas de haber sido ingresados.
- Pacientes que ingresen con anticoagulación plena con warfarina o HBPM.

Tamaño de la población

Durante el periodo de estudio hubo un total de 400 pacientes admitidos que cumplió con los criterios de inclusión; 200 a la Sección de Medicina y 200 a la Sección de Cirugía.

Análisis de datos

El análisis de los datos fue cuantitativo y cualitativo. Se tomó en cuenta las siguientes variables: edad, género, tiempo de estancia, factores de riesgo para tromboembolismo, diagnósticos de ingreso, tipo de tromboprofilaxis aplicada y dosis de la misma. Estas variables fueron recolectadas a través de revisión de los expedientes clínicos y consignadas en las hojas de datos para inclusión al estudio. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa versión SAS 9.1 y Excel 2008 para Windows 7.

Aspectos éticos

Esta investigación fue aprobada por la Unidad de Bioética e investigación del Hospital San Juan de Dios con el código CLOBI-HSJD-06-2012. Con el fin de brindar protección a la confidencialidad de los pacientes reclutados, no fue incluido el nombre en la hoja de recolección de datos, solamente se utilizó las iniciales.

Fuentes de Financiamiento

No se contó con el patrocinio externo para el financiamiento de este proyecto y los gastos asociados con el estudio fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

RESULTADOS

Se evaluó un total de 400 pacientes, 200 que ingresaron a los Servicios de Medicina, con una edad promedio de 65.7 años y 200 pacientes que ingresaron a los Servicios de Cirugía, con una edad promedio 52.7 años. Los pacientes de cirugía muestran edades significativamente menores que los de medicina. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Distribución por edad de los pacientes ingresados al HSJD durante el periodo de estudio

Edad	Medicina		Cirugía		Total
	N	%	N	%	
< 30	0	0,0	34	17,0	34
30 – 39	0	0,0	22	11,0	22
40 – 49	27	13,5	27	13,5	54
50 – 59	53	26,5	38	19,0	91
60 – 69	33	16,5	33	16,5	66
70 – 79	48	24,0	25	12,5	73
80 y más	39	19,5	21	10,5	60
Total	200	100,0	200	100,0	400

Fuente: revisión de expedientes

El 11.7% (47 pacientes) fue captado dentro de las primeras 24 horas de ingreso, 49.5% (198 pacientes) de las 24 a 48 horas y 38.8% (155 pacientes) de las 48 a las 72 horas.

Solamente 4.5% de los pacientes ingresados a Medicina y 2.5% de los ingresados a cirugía tenían contraindicación para recibir trombotrombolisis farmacológica.

El uso de trombotrombolisis demostró datos de cumplimiento superiores, de forma estadísticamente significativa en los Servicios de Medicina (64%) con respecto a los de Cirugía (25.8%). (Cuadro 2).

La dosis aplicada de HNF, que fue la terapia farmacológica utilizada en el HSJD, mostró diferencias significativas según el Servicio en el que ingresó el paciente. Dicha variabilidad fue mayor en los Servicios de Medicina. (Cuadro 3).

De los pacientes evaluados en los Servicios de Medicina, 35% (70 pacientes) presentó al menos un factor de riesgo establecido para tromboembolismo, por lo que éstos deben ser catalogados como pacientes de alto riesgo para trombosis. Los factores de riesgo más frecuentes fueron:

Insuficiencia Cardíaca y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) en un 10.5% seguido por Cáncer en un 10%. (Cuadro 4)

Cuadro 2. Pacientes que recibieron trombotrombolisis según área de ingreso

Trombotrombolisis	Medicina		Cirugía		Total
	N	%	N	%	
Si	128	64	52	25.8	180
No	72	36	148	74.2	220
Total	200	100	200	100	400

La prevalencia de uso de trombotrombolisis es significativamente mayor en pacientes de la Sección de Medicina $p=0,000$

Fuente: revisión de expedientes

Cuadro 3. Dosis recibida de Heparina No Fraccionada.

Dosis	Medicina		Cirugía		Total
	N	%	N	%	
5000 c/12 SC*	78	60.9	50	98	128
7500 c/12 SC*	50	39.1	1	2	51
Total	128	100	51	100	179

La dosis recibida muestra diferencias estadísticamente significativas, según la Sección donde es atendido el paciente $p=0,000$. *SC (subcutánea).

Fuente: Revisión de expedientes

De los pacientes ingresados a los Servicios de Cirugía, el 76% se encontraba en espera de procedimientos quirúrgicos, en su mayoría eran electivos. Tan solo el 16% ya se habían sometido a cirugía dentro del periodo de captación.

De los 128 pacientes que recibieron trombotrombolisis farmacológica en los Servicios de Medicina, 2.3% (3 pacientes) presentaba contraindicaciones y en 66 pacientes no se utilizó trombotrombolisis a pesar de no presentar contraindicaciones para su uso. De los pacientes ingresados en los Servicios de Cirugía, 142 pacientes no tenían contraindicación para trombotrombolisis farmacológica y no recibieron ningún tipo de trombotrombolisis.

Al determinar el manejo de la trombotrombolisis en nuestro medio, comparado con los estándares internacionales de acuerdo a las Guías de la ACCP 2008, se evidencia un mayor apego a las guías, con valor estadísticamente significativo; por parte de la Sección de Medicina en un 71.5%, y para la Sección de Cirugía un 57%. (Cuadro 5).

Cuadro 4. Prevalencia de Factores de Riesgo en pacientes ingresados a la Sección de Medicina.

Número de factores de riesgo	Frecuencia	%
0	130	65
1	62	31
2	8	4
Total	200	100

Tipo factores riesgo	Frecuencia	%
ICC	21	10.5
EPOC	21	10.5
Cáncer	20	10
IRC ¹	8	4
Ingreso previo ²	5	2.5
Varices MI ³	3	1.5
Total	200	100

¹IRC Se debe recordar que se recopilaban pacientes con niveles de creatinina igual o menor de 1.5 mg/dl, por lo que los anotados en el cuadro son pacientes con IRC en los primeros estadios.²Ingreso previo hospitalario los últimos seis meses.³MI miembros inferiores.

Fuente: revisión de expedientes

A pesar del predominio de uso de la tromboprofilaxis en la Sección de Medicina, existe una marcada variabilidad de apego a las guías según el Servicio donde se encuentre el paciente, al igual que los Servicios de Cirugía.

Cuadro 5. Porcentaje de apego a las Guías de tromboprofilaxis de ACCP* 2008 en cada Sección del HSJD.

Apego Guías ACCP*	Medicina		Cirugía		Total
	N	%	N	%	
Si	143	71.5	114	57	257
No	57	28.5	86	43	143
Total	200	100	200	100	400

Resultados son significativamente mayores en la Sección de Medicina, $p = 0,002$. *ACCP American College of Chest Physician.

Fuente: revisión de expedientes.

En los diagnósticos de ingreso a los diferentes Servicios, es importante destacar que entre los pacientes de alto riesgo para trombosis, se encuentran los pacientes que requieren cirugía oncológica en un 29.5%, seguido por las patologías ortopédicas, así como los procesos infecciosos en los pacientes que ingresaron a los Servicios de Medicina con un 24%.

DISCUSIÓN

Esta es la primera investigación de este tipo en Costa Rica, por lo tanto no hay estudios con los que se pueda comparar los resultados obtenidos; no obstante, a nivel internacional se encontraron datos muy interesantes, al utilizar criterios de inclusión similares a los estudios multinacionales específicamente el estudio ENDORSE⁽¹²⁾.

En los 200 pacientes captados en la Sección de Medicina, la edad promedio fue de 65.7 años, evidenciando el predominio de la población adulta mayor, que estudios previos han catalogado como de mayor riesgo para eventos trombóticos^(11,17).

Respecto a la prevalencia de los factores de riesgo en los pacientes ingresados a Medicina, un 35% de los pacientes presentó al menos un factor de riesgo para trombosis, destacando como patologías frecuentes (10.5%) en nuestro medio, Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y 10% con enfermedades neoplásicas de fondo, activas o con tratamiento. Estas patologías catalogan a los pacientes como alto riesgo de trombosis y la necesidad de recibir una terapia profiláctica⁽¹⁶⁾.

La tromboprofilaxis recibida en los pacientes con patologías médicas, un 64% (I.C.95%: 57,1 - 70,9) y para pacientes con patología quirúrgica un 25.8% (I.C.95%: 19,4 - 32,1) con $p=0.000$, una diferencia estadísticamente significativa de mayor uso de la tromboprofilaxis en los pacientes de la Sección de Medicina, en contraste con los estudios internacionales similares donde los resultados se invierten y los pacientes quirúrgicos utilizan mayor la tromboprofilaxis y de forma adecuada que los pacientes con patologías médica⁽¹²⁾.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la presencia de contraindicación para uso de tromboprofilaxis farmacológica en los pacientes de ambas Secciones ($p 0.28$). Además, del total de pacientes, 386 no tenían contraindicaciones para el uso de esta terapia; claro está que no todos los pacientes la ameritaban.

Esto refleja un claro desconocimiento de los estándares de utilización de la tromboprofilaxis y las contraindicaciones de la terapia, ya que a pesar de presentar alguna de éstas, 3 pacientes de Medicina la recibieron. Similar situación ocurrió

con la variabilidad de las dosis utilizadas, ya que se demostró evidencia significativa con respecto a las dosis de HNF en los Servicios de Medicina, dosis de 5.000 UI cada 12 horas subcutánea (60.9%) y 7.500 UI cada 12 horas subcutánea (39.1%) según los factores de riesgo presentes. Sin embargo los Servicios de Cirugía se utilizó únicamente 5.000 UI cada 12 horas (98%) independientemente del riesgo quirúrgico establecido.

Al comparar los resultados del presente estudio con estudios multinacionales de más de 30 países, incluyendo 4 países de América Latina, se logró determinar con cifras significativas que en Costa Rica, específicamente el Hospital San Juan de Dios se presenta un mayor apego a los protocolos de tromboprofilaxis en los pacientes que ingresan a los Servicios de Medicina, para un 71.5% comparado con un 39.5% (IC 39.7 - 40.3) registrado en la estadística internacional publicado en el estudio ENDORSE⁽¹²⁾. No obstante, a pesar de éste resultado, existe un 28.5% de pacientes que no reciben un adecuado manejo de las medidas profilácticas para trombosis, un porcentaje significativo para los fines de morbilidad, mortalidad y costos que esto implica.

Los resultados obtenidos con los pacientes ingresados a los Servicios de Cirugía, fueron de un 57% de apego a los protocolos Internacionales de tromboprofilaxis, mucho menor que los pacientes de la Sección de Medicina; dato importante ya que si comparamos los registros internacionales, existe un manejo más adecuado de la tromboprofilaxis por parte de los Centros Quirúrgicos sobre los pacientes con patologías de manejo médico.

Al comparar con los resultados de ENDORSE donde el paciente quirúrgico demostró un 58.5 % (IC 57.8 - 59.2) de manejo adecuado de la tromboprofilaxis y 57 % en el HSJD, donde los intervalos de confianza se traslapan por lo que se puede decir que los resultados son iguales.

Con respecto a lo anterior, a pesar de que los pacientes quirúrgico demuestren datos similares a la evidencia Internacional, 43% de los pacientes no recibe un adecuado manejo de tromboprofilaxis en ésta población, que es la que más ha sido estudiada, donde se ha establecido la mayoría de protocolos de tromboprofilaxis y donde se ha documentado los beneficios de ésta

terapia⁽¹³⁾, aunque la casuística varía de un Centro a otro según los protocolos locales establecidos⁽⁷⁾.

Como datos importantes que recalcar en el estudio, entre los diagnósticos más frecuentes de ingreso en las patologías médicas se documentó los cuadros infecciosos pulmonares y extrapulmonares así como los eventos cerebrovasculares isquémicos, con un porcentaje de adecuado manejo de tromboprofilaxis para los eventos infecciosos más de 60% y para los eventos cerebrovasculares hasta un 92.3%, ésto en probable relación a los protocolos establecidos en la Unidad Local de ICTUS del HSJD, siendo estos pacientes de alto riesgo de tromboembolismo venosos. Sin embargo, en los Servicios de Cirugía, entre los diagnósticos más frecuentes de ingreso se documentó los pacientes con patologías oncológicas, un 29.5%, siendo éstos pacientes de alto riesgo para eventos trombóticos, tan sólo el 32.5% recibió una adecuada tromboprofilaxis, en pocas palabras, el 67.5% de los pacientes Oncológicos no recibió una adecuada tromboprofilaxis, situación similar observada en el Servicio de Hematología donde fue del 55%.

Para los Servicios de Ortopedia, donde la tromboprofilaxis representa un requisito establecido según la cirugía, por ejemplo fractura de cadera, se documentó tan solo un 43.3% de una adecuada profilaxis.

Se observó además, que si los pacientes presentaban riesgo de sangrado, o contraindicación para HNF, no se utilizó medidas mecánicas, ampliamente evaluadas en las Guías, se desconoce si el HSJD cuenta con estos dispositivos lo que sería una llamada de atención al respecto; al igual que existe las indicaciones claras para el uso de HBPM, como fractura de cadera por ejemplo, se utilizaron HNF⁽¹⁴⁻¹⁵⁾, en los datos registrados, no se documentó el uso de la HBPM.

Para finalizar, es de suma importancia, para el personal de salud, conocer y familiarizarse con protocolos locales de tromboprofilaxis, ya que la evidencia demuestra que a pesar de los porcentajes similares e incluso mayor al adecuado manejo de la profilaxis comparados con centros a nivel mundial, un alto porcentaje se pasa por alto, convirtiendo una enfermedad intra

y extrahospitalaria prevenible, en un problema de Salud Pública⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

Es de fundamental necesidad que exista un Comité de Tromboprofilaxis, que evalúe la realidad local, el conocimiento del personal de salud, emita protocolos de manejo, medidas estandarizadas, cuestionarios de identificación de riesgo, alternativas de terapia, entre otras.

CONCLUSIONES

El manejo adecuado de la tromboprofilaxis fue mayor en los pacientes que ingresan a los Servicios de Medicina que los que ingresan a los Servicios de Cirugía del HSJD.

El manejo de la tromboprofilaxis en los pacientes con patologías quirúrgicas es similar a los Centros Internacionales, y en pacientes con patologías médicas es mucho mayor en HSJD como representante nacional.

Existe un porcentaje importante de pacientes que no reciben ninguna terapia, convirtiéndose en un problema de Salud Pública prevenible.

En nuestro medio no existen protocolos estructurados para catalogar el riesgo que existe en los pacientes para desarrollar eventos tromboticos venosos, documentando más de la tercera parte de los pacientes con al menos un factor de riesgo para trombosis que se beneficiaría de alguna terapia profiláctica.

Las patologías neoplásicas son un factor de alto riesgo para TVP y TEP, por lo que se beneficiarían de un estadiaje y de un manejo estandarizado para los pacientes que ingresen a ambas Secciones.

Si las heparinas no fraccionadas presentan alguna contraindicación, que además de ser un porcentaje muy bajo de pacientes, se beneficiarían de otro método profiláctico como HBPM, o si existe riesgo de sangrado, se debería utilizar las medidas mecánicas establecidas.

RECOMENDACIONES

La creación de un Comité Local en cada Centro Hospitalario encargado de la capacitación del personal de Salud y que evalúe el manejo de la

tromboprofilaxis a través de protocolos estandarizados en cada Servicio de ambas Secciones.

Que el personal de Salud, y pacientes se familiaricen con el concepto de trombosis y tromboprofilaxis, que se aplique cuestionarios para establecer el riesgo de trombosis desde que ingresa el paciente al Centro Hospitalario.

Tener a disposición los implementos mecánicos en los pacientes con riesgo de sangrado con el uso de tromboprofilaxis farmacológica.

Realizar revisiones actualizadas sobre los protocolos de tromboprofilaxis especialmente en la Sección de Cirugía.

La necesidad del registro de pacientes con tromboprofilaxis para estimar la realidad local con respecto a costos y beneficios de la terapia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geerts WH Pineo GF Heit JA *et al.* *Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* Chest 2004; 126(3):338S-400S.
2. Linblad B Sternby NH Bergqvist D. *Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years.* BMJ 1991;302: 709-711.
3. Sandler DA Martin JF. *Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis?* J R Soc Med 1989;82:203-205.
4. Alikhan R Peters F Wilmott R Cohen AT. *Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review.* J Clin Pathol 2004;57:1254-1257.
5. Prandoni P Villalta S Bagatella P *et al.* *The clinical course of deep vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients.* Haematologica 1997; 82:423-428.
6. Clagett GP Anderson FA Levine MN Salzman EW Wheeler HB. *Prevention of venous thromboembolism.* Chest 1992;102 (4):391S-407S.

7. Otero R Uresandi F Cayuela A *et al.* *Use of venous thromboembolism prophylaxis for surgical patients: a multicenter analysis of practice in Spain.* Eur J Surg 2001;167: 163-167.
8. Eikelboom JW Mazzarol A Quinlan DJ *et al.* *The American College of Chest Physicians. Thromboprophylaxis practice patterns in two Western Australian teaching hospitals.* Haematologica 2004;89 586-593.
9. Amin A Stemkowski S Lin J Yang G. *Thromboprophylaxis rates in US medical centers: success or failure?* J Thromb Haemost 2007;5:1610-1616.
10. Tapson VF Decousus H Pini M *et al.* *Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the international medical prevention registry on venous thromboembolism.* Chest 2007;132:936-945.
11. Geerts WH Pineo GF Heit JA *et al.* *Prevention of venous thromboembolism: the Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy.* Chest 2008 133(6):381S-453S.
12. Alexander TC Victor FT Jean FB *et al.* *Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting EN-DORSE study.* Lancet 2008;371:387-394
13. Baglin T Barrowcliff TW Cohen A Greaves M. *British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin.* Br J Haematol 2006; 133:19-34.
14. Leizorovicz A Haugh MC Chapuis FR Samama MM Boisel JP. *Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis.* BMJ 1992;305:913-920.
15. Nurmohamed MT Rosendaal FR Büller HR *et al.* *Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis.* Lancet 1992; 340:152-156.
16. Jois-Bilowich P Michota F Bartholomew JR *et al.* *Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized heart failure patients.* J Card Fail 2008;14:127-132.
17. Bergmann JF Neuhart E. *A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group.* Thromb Haemost 1996;76:529-534.
18. Anderson FA Zayaruzny M Heit JA Fidan D Cohen AT. *Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism.* Am J Hematol 2007;82:777-782.
19. Cohen AT Agnelli G Anderson FA *et al.* *Venous thromboembolism in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality.* Thromb Haemost 2007;98:756-764.