

. Profilaxis

F. Díaz Chantar, R. del Pozo Rivas

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es la tercera causa de muerte cardiovascular más frecuente después del infarto agudo de miocardio y el ictus en Europa⁽¹⁾. La ETV comprende al tromboembolismo pulmonar (TEP) que tiene una incidencia de 39 a 115 personas por 100.000 habitantes y a la trombosis venosa profunda (TVP) con una incidencia de 53 a 162 personas por 100.000 habitantes, afectando sobre todo a la población mayor de 80 años⁽¹⁾. Alrededor del 50% de todos los eventos de ETV se producen en pacientes que están o han estado ingresados recientemente en hospitales a causa de una cirugía o de una enfermedad médica aguda⁽²⁾. A pesar de ello, se sigue observando que la profilaxis trombótica en pacientes hospitalizados sigue siendo baja⁽³⁾.

Para que se produzca una ETV debe haber una interacción entre los factores relacionados del paciente y el entorno. Así los factores de riesgo predisponentes para ETV se clasifican en de alto riesgo, moderado riesgo y de bajo riesgo. Se detallan en la tabla 1⁽¹⁾.

La alta incidencia de ETV, asociada a la gravedad de sus consecuencias, hace que la correcta profilaxis en pacientes hospitalizados, tanto médicos como quirúrgicos, así como en pacientes ambulatorios de alto riesgo de ETV, sea un objetivo prioritario para el sistema sanitario.

TIPOS DE PROFILAXIS

Hasta la actualidad se han adoptado diferentes medidas de tromboprofilaxis intrahospitalaria para

intentar disminuir el riesgo de desarrollar ETV debido a los altos costes de hospitalización y a su elevada morbimortalidad. Como norma general hay que indicar a los pacientes que mantengan una hidratación adecuada y una movilización precoz para evitar la estasis venosa⁽²⁾.

Medidas físicas

Las medidas físicas o mecánicas se recomiendan en pacientes con alto riesgo de hemorragia (grado 1A) o como complemento a una profilaxis basada en medidas farmacológicas (grado 2A), con especial atención a asegurar una utilización apropiada y un cumplimiento óptimo del dispositivo mecánico (grado 1A)⁽³⁾. La compresión intermitente de las piernas reduce la incidencia de TVP en los pacientes quirúrgicos de moderado riesgo de trombosis, estando libres de complicaciones y como alternativa en pacientes con alto riesgo de hemorragia⁽⁴⁾. Podemos distinguir las medias de compresión gradual (MCG), la compresión neumática intermitente (CNI) y las bombas venosas plantares que mejoran el retorno venoso al producir un aplanamiento del arco plantar, similar al que se produce al caminar⁽³⁾. Estos sistemas no comportan riesgo hemorrágico asociado, pero presentan una potencial interferencia con la deambulación y deben evitarse en caso de alergia a materiales utilizados, cuando no existe una adecuación a las características físicas de la pierna, si hay alteraciones locales, edema importante, insuficiencia cardíaca, isquemia periférica o artritis severa⁽⁵⁾.

TABLA 1. Factores predisponentes para ETV.

Fuertes (OR > 10)	Moderados (OR 2-9)	Débiles (OR < 2)
<ul style="list-style-type: none"> • Fractura de miembro inferior • Hospitalización por fallo cardiaco, FA/flutter en los 3 meses previos • Artroplastia de cadera o rodilla • Trauma mayor • Infarto de miocardio en los tres meses previos • ETV previa • Lesión en la médula espinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Artroscopia de rodilla • Enfermedad autoinmune • Transfusión de sangre • Catéter central y otros catéteres intravenosos • Quimioterapia • Fallo cardiaco o respiratorio • Factores estimuladores de colonias (médula ósea) • Terapia de reemplazo hormonal • Fecundación <i>in vitro</i> • Anticonceptivos hormonales • Postparto • Infección (neumonía, tracto urinario, VIH) • Cáncer (sobre todo metastásico) • Ictus • Trombosis venosa superficial • Trombofilia 	<ul style="list-style-type: none"> • Reposo en cama > 3 días • DM, HTA • Viajes prolongados • Incremento progresivo de edad • Cirugía laparoscópica • Obesidad • Embarazo • Varices venosas

FA: fibrilación auricular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

En cuanto a los filtros de vena cava, no se recomiendan para la trombopprofilaxis de rutina (grado 1A)⁽⁶⁾.

Medidas farmacológicas

En cuanto a las medidas farmacológicas, disponemos de diferentes anticoagulantes que son eficaces en la profilaxis de la ETV. En primer lugar, hablaremos de la heparina no fraccionada (HNF) y sus derivados, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que son los anticoagulantes de elección cuando es necesario un efecto anticoagulante rápido. Debido a sus limitaciones farmacocinéticas y a una dosis-respuesta más impredecible, el uso de la HNF se ha limitado al ámbito hospitalario. Por el contrario, el uso de las HBPM es más versátil, ya que se pueden utilizar tanto en el ámbito intra como extrahospitalario, debido a su administración subcutánea y a que no precisan monitorización en el caso de que haya que usarlas como tratamiento anticoagulante y no solo como profilaxis⁽⁷⁾.

Heparina no fraccionada (HNF)

Las HNF están compuestas de cadenas de sacáridos de diferente longitud, con un peso molecular que oscila entre 3.000 y 30.000 D, presentan metabolización hepática y eliminación renal. Su mecanismo de acción lo llevan a cabo a través de antitrombina III (ATIII), por un lado, inhibiendo a la trombina consiguiendo así su acción anticoagulante (prohemorrágica) e inhibiendo al factor Xa llevando a cabo su acción antitrombótica. Se administran por vía subcutánea a

dosis de 5.000 UI cada 8 o 12 horas sin necesidad de monitorización por laboratorio, siendo útil sobre todo en casos de insuficiencia renal severa.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Las HBPM proceden de la despolimerización química o enzimática de la heparina obteniendo fragmentos de 3.000 a 9.000 D, actúan también a través de la ATIII para inhibir solo al factor Xa, pudiendo relacionarse, por tanto, con menores problemas hemorrágicos, aunque es cierto que estos no se suelen ver a dosis profilácticas. Su forma de administración es vía subcutánea, siendo su biodisponibilidad del 100% y su eliminación renal, teniendo una vida media plasmática de 2 a 4 veces mayor que la HNF, por lo que hay que tener precaución en pacientes con fallo renal⁽⁸⁾.

En general, todas las HBPM tienen características similares, pero con diferencias en su peso molecular, vida media y selectividad por el factor Xa, traduciendo así que las dosis serán distintas dependiendo de la HBPM que usemos (Tabla 2). Comparándolas con la HNF parecen tener un menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) y de osteoporosis⁽⁸⁾.

Fondaparinux

Fondaparinux es un inhibidor sintético selectivo del factor Xa, inhibe selectivamente al factor Xa a través de la ATIII, no inhibe a la trombina y no tiene efectos sobre las plaquetas por lo que es seguro su uso en pacientes

TABLA 2. Dosificación de las HBPM en la profilaxis de ETV.

	Enoxaparina	Bemiparina	Dalteparina	Tinzaparina
Pacientes no quirúrgicos				
Riesgo moderado	2.000 UI/24 h	2.500 UI/24 h	2.500 UI/24 h	3.500 UI/24 h
Riesgo alto	4.000 UI/24 h	3.500 UI/24 h	3.500 UI/24 h	4.500 UI/24 h
Pacientes quirúrgicos				
Riesgo moderado (cirugía general)	2.000 UI/24 h 2 h antes de la cirugía	2.500 UI/24 h 2 h antes de la cirugía o 6 horas después	2.000 UI/24 h 2 h antes de la cirugía	3.500 UI/24 h 2 h antes de la cirugía
Riesgo alto (cirugía ortopédica)	4.000 UI/24 h 12 h antes de la cirugía	3.500 UI/24 h 2 h antes o 6 horas después	5.000 UI/24 h o 2.500 UI/12 h Administrar 2.500 UI 2-4 h antes y 12 h después de la cirugía	60-90 kg: 4.500 UI/24 h 12 h antes de la cirugía > 90 o < 60 kg o si profilaxis es 2 h antes de cirugía: administrar dosis inicial de 50 UI/kg y continuar con 50 UI/kg/24 h

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

TABLA 3. Dosificación de los ACOD en la profilaxis de ETV.

Rivaroxabán: 10 mg/24 h comenzando entre 6-10 h tras la cirugía

Dabigatrán: inicialmente 110 mg, dado entre 1-4 h tras la cirugía y el primer día tras la cirugía la dosis será de 220 mg/24 h

Apixabán: 2,5 mg/12 h comenzando > 12 h tras la cirugía

ACOD: anticoagulantes orales directos; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

con (TIH) por ejemplo. Su dosis es de 2,5 mg al día por vía subcutánea⁽⁹⁾.

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales tipo warfarina y acenocumarol no suelen usarse en Europa y, por ende, tampoco en España para la profilaxis antitrombótica, ya que se necesitan controles de laboratorio frecuentes debido a que su inicio de acción es lento y varía en función de múltiples factores.

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) como rivaroxabán, dabigatrán, apixabán, no están extendidos en la profilaxis de ETV en pacientes hospitalizados médicos ni quirúrgicos, pero sí se puede considerar su uso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros inferiores, como se pone de manifiesto en algunos ensayos clínicos aleatorizados (RECORDS2, RENOVATE

y ADVANCE) en los que se reportó una reducción de la ETV y de la mortalidad por cualquier causa, sin incremento en el riesgo de hemorragia mayor en pacientes intervenidos de prótesis total de cadera⁽¹⁰⁾. Las dosis habituales de los ACOD se muestran en la tabla 3.

RECOMENDACIONES GENERALES

Como norma general, para elegir la mejor profilaxis en cada caso, tenemos que evaluar el riesgo que tiene cada paciente de padecer una trombosis y el riesgo de padecer una hemorragia, para ello nos ayudaremos de una serie de escalas validadas en la literatura.

Una de las escalas más conocidas y validadas, así como de fácil manejo es la escala de PADUA, que tiene en cuenta 7 ítems para catalogar el riesgo de trombosis en pacientes hospitalizados con patología médica. Si obtenemos una puntuación ≥ 4 puntos el riesgo es alto y < 4 el riesgo es bajo (Tabla 4)⁽¹¹⁾.

Para los pacientes quirúrgicos la evaluación del riesgo de trombosis se lleva a cabo a través del modelo de Caprini (Tabla 5), con un mayor número de ítems, también de fácil manejo y validada externamente, permitiendo clasificar a los pacientes en muy bajo riesgo (0-1 puntos), bajo riesgo (2 puntos), moderado (3-4 puntos) o alto (≥ 5 puntos)⁽¹²⁾.

Especial mención requieren los pacientes intervenidos de prótesis de rodilla y cadera, así como de fractura de cadera, estas son las llamadas cirugías ortopédicas mayores (COM) que, siendo de las cirugías

TABLA 4. Escala de PADUA para riesgo de ETV. Riesgo elevado ≥ 4 puntos.

Factor de riesgo	Puntuación
Movilidad reducida (< 3 días)	3
ETV previa	3
Trombofilia conocida	3
Cáncer activo	3
Traumatismo reciente o cirugía (< 1 mes)	2
Edad ≥ 70 años	1
Infarto agudo de miocardio o ictus	1
Obesidad (IMC > 30)	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
Tratamiento hormonal	1
Infección aguda y/o enfermedad reumatológica	1

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; IMC: índice masa corporal.

con mayor incidencia de ETV, reciben profilaxis trombotica independientemente de los factores de riesgo asociados al paciente.

Como hemos comentado anteriormente también es muy importante evaluar el riesgo de hemorragia en cada paciente y, para ello, de manera general en el paciente médico hospitalizado, nos ayudaremos de la escala del registro IMPROVE que teniendo en cuenta 13 ítems clasifica a los pacientes en bajo riesgo si se obtiene un puntaje de < 7 y de alto riesgo si > 7 (Tabla 6)⁽¹³⁾.

En los pacientes quirúrgicos no existen unas escalas establecidas para valoración del riesgo hemorrágico, en las cirugías no ortopédicas se valoran diferentes factores de riesgo dependientes del paciente y del tipo de cirugía y, en el caso de los sometidos a cirugía ortopédica, no hay un consenso claro establecido por las guías, sino que cada una aporta sus recomendaciones; por ejemplo en la AACP de 2012 se tienen en cuenta las contraindicaciones para la trombotoprofilaxis farmacológica (sangrado activo o hemorragia intracraneal), pacientes con diátesis hemorrágica o trombocitopenia (< 50.000 plaquetas/L) o aquellos donde el riesgo de sangrado es potencialmente catastrófico⁽¹⁴⁾.

APLICACIONES CLÍNICAS

Tratamos de especificar en este apartado las diferentes situaciones que se pueden presentar en la práctica clínica diaria y las recomendaciones del panel

de expertos que hace la guía de 2018 de la Sociedad Americana de Hematología⁽²⁾.

Recomendaciones de uso de profilaxis farmacológica y profilaxis mecánica en pacientes hospitalizados con patología médica aguda y pacientes críticos

- En pacientes con patología médica aguda recomiendan utilización de HNF, HBPM o fondaparinux frente a la no utilización de anticoagulante parenteral. Y entre ellos recomiendan el uso de HBPM sobre el resto⁽²⁾.
- En pacientes hospitalizados en UCI o pacientes críticos recomiendan el uso de HNF o HBPM frente al no uso de estas. Sugiriendo el uso de HBPM preferiblemente sobre HNF⁽²⁾.

En estos dos grupos de pacientes se sugiere el uso de profilaxis farmacológica frente a profilaxis mecánica. En el caso de no recibirla, se sugiere el uso de profilaxis mecánica frente a nada, eligiendo la CNI o MCG preferiblemente. Además, se sugiere no combinar la profilaxis mecánica y farmacológica, sino elegir una de ellas. Esta guía se posiciona también recomendando la HBPM frente a ACOD en pacientes hospitalizados y no recomendando en general la profilaxis extendida al alta⁽²⁾.

Recomendaciones en el uso o no uso de profilaxis ETV en pacientes no hospitalizados

- En general, en pacientes con patología médica no hospitalizados con factores de riesgo menor (inmovilidad, trauma menor, infección...) no se recomienda la profilaxis. Tampoco se recomienda en aquellos con enfermedades crónicas, incluidos los que están en residencias.
- En personas con viajes prolongados (> 4 horas) también aporta sugerencias. En el caso de personas sin factores de riesgo, indica no usar medias de compresión gradual ni AAS. Sin embargo, aquellos que tengan factores de riesgo (cirugía reciente, ETV previa, enfermedad maligna activa, embarazo, ≥ 2 de ellos o la combinación entre ellos o con obesidad, postparto o terapia hormonal sustitutiva) se sugiere el uso de medias de compresión gradual o profilaxis con HBPM. Una situación diferente es que no sean posibles estas opciones (rechazo del paciente a la HBPM o a las MCG o careza de recursos), en estos casos se sugiere el uso de AAS.

TABLA 5. Modelo de evaluación del riesgo según Caprini.

1 punto	2 puntos	3 puntos	5 puntos
41-60 años	61-74 años	> 75 años	Ictus < 1 mes
Cirugía menor	Artroscopia	Historia previa de ETV	Artroplastia electiva de cadera o rodilla
IMC > 25 kg/m ²	Cirugía mayor abierta (> 45 min)	Factor V Leyden	Fractura de cadera, fémur o pelvis
Insuficiencia venosa crónica	Cirugía laparoscópica (> 45 min)	Gen de la protrombina 20210A	Lesión aguda de médula espinal
Tumefacción MMII	Neoplasia maligna	Anticoagulante lúpico	
Embarazo o puerperio	Reposo > 72 horas	Anticuerpo anticardiolipina	
Historia de abortos inexplicados	Inmovilización con escayola	Niveles aumentados de homocistena	
Terapia hormonal sustitutivo o ACHO	Catéter central	TIH	
Enfermedad pulmonar grave, incluye neumonía (< 1 mes)		Otras trombofilias hereditarias o adquiridas	
Sepsis < 1 mes			
Función pulmonar alterada			
IAM			
Insuficiencia cardíaca congestiva (< 1 mes)			
Enfermedad inflamatoria intestinal			
Inmovilización por causa médica			

IMC: índice de masa corporal; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; MMII: miembros inferiores; TIH: trombocitopenia inducida por heparina; ACHO: anticonceptivos hormonales; IAM: infarto agudo de miocardio.

Profilaxis en pacientes hospitalizados quirúrgicos

- Cirugía ortopédica: existen tres guías diferentes (AAOS⁽¹⁵⁾, NICE y ACCP⁽¹²⁾) para la toma de decisiones, cada una de ellas posee unos criterios distintos a la hora de recomendar la tromboprofilaxis, pero coinciden en señalar que las HBPM, fondaparinux y los ACOD son medicamentos adecuados para la profilaxis de ETV. La guía ACCP⁽¹²⁾ es la única que recomienda el uso de la HBPM frente a HNF, fondaparinux o ACOD (recomendación grado 2B) y también frente a antivitamina K o AAS (recomendación grado 2C). Llama la atención que tanto la ACCP como la AAOS recomienden el uso de AAS para la profilaxis de ETV, sin embargo, es la guía NICE la que se posiciona en contra indicando que la AAS ni otros antiagregantes plaquetarios deberían usarse para la profilaxis de la ETV. Existen también discrepancias entre las diferentes guías

para recomendar cuando se inicia la tromboprofilaxis tras la cirugía; la AAOS no establece recomendación alguna, la NICE recomienda siempre el inicio de la tromboprofilaxis postoperatoria (dabigatrán tras 1-4 horas, fondaparinux tras 1-6 horas, HBPM tras 6-12 horas y rivaroxabán tras 6-10 horas) y la ACCP recomienda el inicio unas 12 horas antes de la cirugía o 12 horas después. En cuanto a la duración del tiempo de la tromboprofilaxis tampoco hay consenso en las diferentes guías; la AAOS no recomienda duración, la NICE recomienda entre 10-14 días para la artroplastia de rodilla y de 28 a 35 días para la artroplastia de cadera, y la ACCP extiende la profilaxis hasta 35 días en ambas artroplastias⁽¹⁶⁾.

- Cirugía no ortopédica: tendremos en cuenta el riesgo de trombosis, el riesgo de sangrado y el tipo de cirugía, destacando algunas de las recomendaciones que realiza la ACCP en 2012⁽¹⁷⁾:

TABLA 6. Escala IMPROVE de evaluación de riesgo de sangrado. Riesgo alto de sangrado ≥ 7 puntos.

Factor de riesgo	Puntuación
Fallo renal moderado (ACR 30-59 ml/min)	1
Varón	1
Edad 40-80 años	1,5
Cáncer activo	2
Enfermedad reumatológica	2
Catéter venoso central	2
Ingreso en UCI	2,5
Fallo renal severo (< 30 ml/min)	2,5
Fallo hepático (INR $> 1,5$)	2,5
Edad > 85 años	3,5
Recuento plaquetario > 50.000	4
Hemorragia en 3 meses previos	4
Úlceras gastroduodenal activa	4,5

- En pacientes con riesgo moderado de ETV que no tienen alto riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores, se sugiere HBPM (grado 2B), HNF en dosis baja (grado 2B) o profilaxis mecánica con CNI (grado 2C) sobre ninguna profilaxis⁽¹⁷⁾.
- En pacientes con alto riesgo de ETV que se someten a cirugía abdominal o pélvica por cáncer, se recomienda profilaxis farmacológica posoperatoria de duración extendida (cuatro semanas) con HBPM en lugar de profilaxis de duración limitada (grado 1B)⁽¹⁷⁾.

COVID 19: La profilaxis de ETV en pacientes con COVID-19 ha sido motivo de grandes debates, y nos hemos basado en las recomendaciones que hace la guía NICE de 2021⁽¹⁸⁾

- Pacientes con COVID 19 ingresados en el hospital con necesidad de oxigenoterapia a bajo o alto flujo, VMNI o VMI no tienen un mayor riesgo de sangrado, por lo que se recomienda profilaxis de ETV con HBPM tan pronto como el paciente ingrese y, además, mantenerlo siete días tras el alta, sobre todo en el caso de pacientes con alta temprana (< 7 días), en los que se piensa que pueden tener mayor riesgo trombótico⁽¹⁸⁾.

TABLA 7. Modelo predictivo de enfermedad tromboembólica venosa asociada a quimioterapia.

Escala de riesgo de Khorana	Puntuación
Localización del cáncer	2
Muy alto riesgo (estómago y páncreas)	1
Alto riesgo (pulmón, ginecológico, linfoma, vejiga, testículo)	1
Plaquetas prequimioterapia $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hb < 100 g/L o uso de estimulantes eritropoyesis	1
Leucocitos prequimioterapia $> 11 \times 10^9$ g/L	1
IMC ≥ 35 kg/m ²	1

Hb: hemoglobina; IMC: índice de masa corporal.

- Pacientes con necesidad de soporte respiratorio avanzado se debería considerar aumentar la profilaxis farmacológica de ETV a una dosis intermedia, teniendo en cuenta el peso corporal y la función renal, reevaluando el riesgo de ETV y de sangrado, así como basando la decisión en protocolos hospitalarios o consenso multidisciplinar⁽¹⁸⁾.
- Pacientes embarazadas. De manera general, se indica profilaxis farmacológica con HBPM no solo en aquellas que precisen ingreso sino también en las que están en domicilio (7-14 días) teniendo en cuenta que no vayan a dar a luz en las próximas 12 horas. En el caso de que la paciente ingrese en las 6 semanas posteriores al parto, se le debe indicar HBPM durante el ingreso y 10 días tras el alta e incluso extenderlo 6 semanas más, en el caso de algún otro factor de riesgo⁽¹⁸⁾.

Cáncer

Los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de sufrir ETV durante el curso de su enfermedad, presentando un alto riesgo de recurrencia y de sangrado relacionado con la terapia anticoagulante. Los factores de riesgo dependen de las características y comorbilidades del paciente, del tipo de cáncer, su localización y el tipo de tratamiento médico o quirúrgico. Por ello es importante identificar pacientes con alto riesgo de ETV y bajo riesgo de sangrado en los cuales implementar una adecuada tromboprofilaxis⁽⁵⁾.

Las últimas guías (ASCO 2019, NCCN 2019, ACCP 2016, ITAC 2019) no recomiendan profilaxis de rutina en los pacientes ambulatorios que reciben quimio-

rapia⁽⁵⁾, sino que proponen evaluar el riesgo de ETV a través de la escala de Khorana⁽¹⁹⁾ (Tabla 7) que clasifica los pacientes en alto (> 3 puntos), medio (1-2 puntos) y bajo riesgo (0 puntos) y, si se obtiene un puntaje ≥ 2 junto con otros factores adicionales (ETV previa, inmovilización, terapia hormonal e inhibidores angiogénicos), se puede plantear la tromboprofilaxis sugiriendo usar HBPM⁽⁵⁾.

Por otro lado, en los pacientes hospitalizados con cáncer y enfermedad médica aguda sí se recomienda la tromboprofilaxis durante su hospitalización⁽⁵⁾.

Otro escenario que debemos contemplar en este apartado, son los pacientes que se someten a cirugía mayor (laparotomía o laparoscopia), a los que se les debe ofrecer tromboprofilaxis farmacológica con HBPM a menos que esté contraindicada, iniciándola en el preoperatorio y continuándose durante al menos 7-10 días, recomendando la profilaxis extendida durante cuatro semanas tras la intervención si existen factores de riesgo adicionales (ETV previa, inmovilización, terapia hormonal e inhibidores angiogénicos)⁽⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020; 41(4): 543-603.
- Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018; 2(22): 3198-225.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. *Chest*. 2008; 133 (Suppl 6): 381S-453.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001; 119 (Suppl 1): 132S-75.
- Portillo Sanchez J. Prophylaxis of venous thromboembolism disease in patients with cancer. *Rev Clin Esp*. 2020; 220 (Suppl 1): 17-24.
- Streff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(11): 1289-303.
- Garrido Martínez MT, Aguayo Canela M, Herrera Carranza J, Chaparro Moreno I, Ynfante Ferrus M, de la Rosa Baez JA, et al. Suitability of the use of low-molecular-weight heparins in the prevention of venous thromboembolism. *Farm Hosp*. 2008; 32(5): 261-73.
- Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med*. 1997; 337(10): 688-98.
- Lowe GD, Sandercock PA, Rosendaal FR. Prevention of venous thromboembolism after major orthopaedic surgery: is fondaparinux an advance? *Lancet*. 2003; 362 (9383): 504-5.
- Gutierrez Guisado J. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedic surgery and trauma. *Rev Clin Esp*. 2020; 220 (Suppl 1): 25-32.
- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, 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(11): 2450-7.
- Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):53S-70.
- 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 (Suppl 2): e195S-226.
- Murakami M, McDill TL, Cindrick-Pounds L, Loran DB, Woodside KJ, Mileski WJ, et al. Deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: improved compliance with a novel miniaturized pneumatic compression device. *J Vasc Surg*. 2003; 38(5): 923-7.
- Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011; 19(12): 777-8.
- Ruiz-Iban MA, Díaz-Heredia J, Elías-Martín ME, Martos-Rodríguez LA, Cebreiro-Martínez del Val I, Pascual-Martín-Gamero FJ. The new guidelines for deep venous thromboembolic disease prophylaxis in elective hip and knee replacement surgery. Are we nearer or further away from a consensus?. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012; 56(4): 328-37.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanickolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, 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 (2 Suppl): e227S-77.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021.
- Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111(10): 4902-7.