



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Enfermedad tromboembólica: ¿profilaxis en el anciano?

Thromboembolic disease: Prophylaxis in the elderly?

R. Barba^{a,b}

^a Departamento Medicina Interna, Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España

^b Grupo de Enfermedad Tromboembólica de la SEMI, España

Recibido el 7 de noviembre de 2011; aceptado el 18 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2012

Un varón de 79 años es enviado a urgencias desde su residencia de ancianos por presentar de forma brusca disnea y palpitaciones. Cuatro semanas antes había sido diagnosticado de infección urinaria y había estado ingresado en el hospital durante 4 días y fue tratado con ceftriaxona intravenosa durante 3 días y posteriormente cefuroxima durante 10 días adicionales, con aceptable evolución. Durante el ingreso recibió profilaxis de enfermedad tromboembólica, que suspendió al alta. El paciente no refería tos, fiebre o dolor torácico.

Tenía una historia de hipertensión arterial tratada con enalapril, y un cuadro depresivo leve en tratamiento farmacológico. Era fumador de 40 cigarrillos desde la juventud. No tenía antecedentes de bronquitis ni cuadros previos de hiperreactividad bronquial. Había trabajado como albañil y en la actualidad necesitaba ayuda para el aseo y supervisión para el vestido.

Se trata de un paciente con un cuadro clínico de disnea y palpitaciones. El diagnóstico diferencial debe incluir el embolismo pulmonar agudo, neumonía, asma, insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica (**tabla 1**). La ausencia de fiebre y otros síntomas sistémicos van en contra del cuadro infeccioso, si bien no lo excluyen por completo.

En la exploración física estaba afebril, con una presión arterial de 120/70 mmHg. La saturación basal de oxígeno era del 85%. La frecuencia cardíaca de 102 latidos por minuto. La auscultación no revelaba nada anormal: los sonidos cardíacos eran normales, no había aumento de la presión

venosa yugular, y el murmullo vesicular era normal. No tenía edemas ni datos inflamatorios en miembros inferiores.

En la analítica no presentaba alteraciones en el hemograma. Los resultados de función renal y hepática eran normales. La proteína C reactiva era de 21 mg por litro. En la gasometría tenía un pH 7,32, pCO₂ 37 mmHg, pO₂ 47 mmHg. En la bioquímica presentaba una creatinina de 1,1 mg/dL, cloro de 105 mEq/L, troponina de 0,52 ng/mL y CPK de 27 U/mL. La radiografía de tórax no mostraba alteraciones. En el ECG presenta taquicardia sinusal sin otras alteraciones relevantes.

Si se valora su escala de riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE) en el ingreso previo según la guía PRETEMED¹ (**tabla 2**) el paciente tenía 1 punto por edad, 1 punto por tabaquismo, un punto por tratamiento antidepresivo y 2 puntos por la infección. En total 5 puntos, lo que hacía recomendable la prescripción de tromboprofilaxis. La tromboprofilaxis reduce el riesgo de ETE pero no lo elimina. Una hipoxemia de esta intensidad en un paciente con exploración pulmonar normal y radiografía sin alteraciones hace sospechar un tromboembolismo pulmonar (TEP). El paciente no refiere claro dolor torácico y no hay alteraciones en el electrocardiograma sugerentes de cardiopatía isquémica. La ausencia de fiebre, alteraciones radiológicas y leucocitos también hace menos probable la existencia de un cuadro infeccioso. La enfermedad pulmonar obstructiva también puede producir hipoxemia sin alteraciones radiográficas, pero no hay datos clínicos ni exploratorios de obstrucción.

Dado que el TEP es el diagnóstico más probable en un paciente que presenta antecedente de inmovilización, se debería plantear la realización de prueba objetiva para su confirmación. El uso de escalas clínicas como la de Wells²

Correo electrónico: raquel.barba@hospitalreyjuancarlos.es

Tabla 1 Diagnóstico diferencial**Causas pulmonares**

Hiperreactividad bronquial (asma, EPOC)

Neumotórax

Embolismo Pulmonar

Neumonía

Causas cardiológicas

Insuficiencia cardiaca descompensada

Cardiopatía isquémica (síndrome coronario agudo)

Arritmias (fibrilación auricular, flutter, taquicardia supraventricular)

Taponamiento cardiaco

Causas tóxicometabólicas

Anemia grave

Intoxicación por CO

Envenenamiento por organofosforados

Otras causas

Sepsis

Derrame pleural

Acidosis metabólica (láctica, metanol, etilenglicol)

Crisis ansiedad

(tabla 3) o la de Ginebra³ (tabla 4) es aconsejable, ya que estas escalas pueden ayudar a tomar decisiones sobre las pruebas a realizar y sobre la interpretación de los resultados de los test diagnósticos. Con la utilización de ambas escalas se concluye que el paciente tiene un riesgo intermedio de TEP (escala de Wells [frecuencia cardiaca > 100: 1,5 puntos; antecedente inmovilización: 1,5 puntos, TEP más probable que otras patologías: 3 puntos: total 6 puntos]; escala de Ginebra [edad < 80 años: 1 puntos; frecuencia cardiaca > 100: 1 punto, pCO₂ 35-40: 1 punto; pO₂ < 50: 4 puntos: total 7 puntos]).

Para pacientes que tienen una baja o moderada probabilidad pretest de TEP es recomendable la realización de un D-dímero como siguiente paso para establecer un diagnóstico. Un resultado negativo (menor de 0,5 mg/L, hecho con una técnica altamente sensible de ELISA, permite descartar la presencia de fibrina circulante y excluye el diagnóstico de ETV. La negatividad del test evita la realización de otras pruebas en el 30% de los casos de TEP. En este caso excluiría el diagnóstico (el VPN de un D-dímero negativo 94% y la estrategia combinada de una probabilidad pretest moderada con d-dímero negativo tiene un VPN del 99%). En pacientes mayores de 80 años, ingresados, con cáncer o embarazadas se puede obviar la realización del D-dímero ya que suele estar aumentado.

Se realiza un D-dímero (método elisa) que ofrece un valor de 15 mg/L (valor normal <0,5 mg/L), por lo que solicita un

Tabla 2 Tabla para el cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica en procesos médicos e indicaciones de tromboprofilaxis: Guía PRETEMED¹

	1	2	3
Procesos precipitantes	Embarazo/puerperio Viajes en avión > 6 h	Enfermedad inflamatoria intestinal activa Infección aguda grave Insuficiencia cardiaca clase III Neoplasia	ACVA con parálisis de miembros inferiores EPOC con descompensación grave Infarto agudo de miocardio Insuficiencia cardiaca IV Melanoma en quimioterapia Traumatismo de MII sin cirugía
Procesos asociados	Diabetes mellitus Hiperhomocisteinemia Infección por VIH Parálisis MMII ETV MSS previa	Síndrome nefrótico Trombofilia ETV previa Vasculitis (Bechet/Wegener)	
Fármacos	Anticonceptivos hormonales Antidepresivos Antipsicóticos Inhibidores de la aromatasa Tamoxifeno-Raloxifeno Terapia hormonal sustitutiva	Quimioterapia	
Otros	Catéter venoso central Edad >60 años Obesidad (IMC > 28) Tabaquismo >35c/día	Encamamiento > 4 días	
Riesgo ajustado			Recomendación
1-3			Considerar el uso de medidas físicas
4			Se sugiere profilaxis con HBPM
>4			Se recomienda profilaxis con HBPM

Tabla 3 Calculo de la probabilidad pretest de padecer un tromboembolismo pulmonar (TEP) (Escala Wells²)

Hallazgos clínicos	Puntos	Paciente
Sospecha de trombosis venosa profunda	+3	0
Frecuencia cardiaca > 100 latidos x minuto	+1,5	+1,5
Antecedentes de Enfermedad Tromboembólica	+1,5	0
Inmovilización	+1,5	+1,5
Hemoptisis	+1	0
Cáncer activo (en tratamiento o tratamiento hasta hace 6 meses, o paliativo)	+1	0
TEP más probable que otras patologías	+3	+3
Total paciente descrito	6	

Probabilidad alta: >6 puntos (40,6% tienen TEP)

Probabilidad media: 3-6 puntos (16,2% tienen TEP)

Probabilidad baja: 0-2 puntos (1,3% tienen TEP)

Tabla 4 Calculo de la probabilidad pretest de padecer un tromboembolismo pulmonar (TEP) (Escala Ginebra³)

Hallazgos clínicos	Puntos	Paciente
Edad 60-79 años	+1	+1
Edad ≥ 80 años	+2	0
Antecedentes de enfermedad tromboembólica	+2	0
Cirugía reciente	+3	0
Frecuencia cardiaca >100 latidos x minuto	+1	+1
pCO ₂ < 35 mmHg	+2	0
pCO ₂ 35-40 mmHg	+1	+1
pO ₂ < 50 mmHg	+4	+4
pO ₂ 51-60 mmHg	+3	0
pO ₂ 61-70 mmHg	+2	0
pO ₂ 71-80 mmHg	+1	0
Atelectasias basales en Rx tórax	+1	0
Elevación del Hemidiafragma en Rx tórax	+1	0
Total paciente descrito	7	

Probabilidad alta: ≥9 puntos (81% tienen TEP)

Probabilidad media: 5-8 puntos (38% tienen TEP)

Probabilidad baja: 0-4 puntos (10% tienen TEP)

Figura Algoritmo para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP).

TAC helicoidal. Se evidencian múltiples trombos en las arterias pulmonares y dilatación del ventrículo derecho. ¿Cómo debería ser estudiado y tratado este enfermo?

El problema clínico

El embolismo pulmonar agudo es una causa de complicaciones graves y de mortalidad asociado a la hospitalización. La enfermedad tromboembólica (ETE) es responsable de hasta

un 15% de todas las muertes intrahospitalarias. La definición de «trombosis en pacientes hospitalizados» incluye aquellos pacientes en los que se diagnostica la trombosis durante el ingreso o en los 30 días siguientes al mismo⁴.

La ETE sigue siendo una importante causa de morbi-mortalidad en los pacientes ingresados⁵, y es la causa de mortalidad prevenible más frecuente en pacientes hospitalizados^{6,7}. Hasta tal punto es así que la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) ha considerado la profilaxis para prevenir la ETE como el número uno de las prácticas seguras para el paciente⁸.

Pese a las evidencias sobre la utilidad de la profilaxis en pacientes médicos^{9,10} se sabe que un alto porcentaje de pacientes que cumplen criterios de recibir tromboprofilaxis, no la reciben o no están con ella el tiempo suficiente¹¹. Entre los problemas detectados para el incumplimiento de la profilaxis podemos destacar⁴:

- Aparente mayor heterogeneidad entre los pacientes médicos comparados con los quirúrgicos¹⁰ lo que puede dificultar la identificación de pacientes médicos de riesgo.
- Algunos médicos creen que las «evidencias» en las que se apoyan los estudios de profilaxis en pacientes médicos no son muy sólidas
- El riesgo de sangrado en los pacientes a veces se ve como una «amenaza» superior al riesgo de trombosis.
- Falta de médicos «expertos» en ETE en los servicios que puedan servir como consultores en las dudas sobre profilaxis o sobre la enfermedad
- No se establece de rutina el riesgo de ETE
- No se establece de rutina el riesgo de sangrado
- La profilaxis más adecuada para cada nivel de riesgo no está siempre bien definida.
- Hay diferencias o divergencias entre riesgos en pacientes médicos y quirúrgicos
- Hay protocolos diferentes en cada unidad
- No se cumple bien la profilaxis con medios mecánicos
- Se tiene a los paciente más inmovilizados de lo necesario
- Los riesgos de trombosis y sangrado cambian durante el ingreso pero no se reevalúa
- Cuando los pacientes cambian de servicio a veces no se mantiene la anticoagulación
- La profilaxis se suspende cuando el paciente es remitido a su domicilio

Los pacientes hospitalizados tienen un riesgo especialmente elevado de ETE porque en ellos se junta una combinación de factores de riesgo crónicos (por ejemplo edad avanzada, insuficiencia cardiaca, antecedentes de ETE) con el riesgo agudo asociado a la condición que provocó el ingreso^{12,13}. Las infecciones se han demostrado como un factor de riesgo de ETE en pacientes hospitalizados^{14,15} y en ambulatorios¹⁶. El paciente descrito había tenido una infección urinaria por lo que había sido ingresado y en ese momento se consideró la situación como de riesgo y por ello durante el ingreso recibió profilaxis antitrombótica. Sin embargo, la profilaxis se retiró cuando el paciente fue dado de alta. Por lo tanto, si bien se hizo de forma adecuada la valoración del riesgo, no se tuvo en cuenta que el riesgo podía perdurar más allá del ingreso hospitalario, puesto que la infección seguía activa, y posiblemente el paciente no

iba a recuperar su actividad normal hasta pasados unos días más.

En un estudio realizado en Minnesota en individuos institucionalizados en una residencia de ancianos, se demostró que uno de los factores de riesgo más relevantes en el desarrollo de ETE era la «vuelta del hospital», que multiplicaba por 5 la probabilidad de desarrollar una trombosis¹⁷. Este dato refuerza la idea ya indicada por algunos autores de que las transiciones entre los centros de agudos y de crónicos son una importante oportunidad para reducir la incidencia de ETV¹⁸. Hasta un 60% de los pacientes que desarrollan un evento trombótico en la comunidad tienen antecedente de ingreso hospitalario^{19,20}, tanto por motivos médicos como quirúrgicos.

La duración del «riesgo trombótico» no está bien establecida. Se sabe que en pacientes quirúrgicos el mayor riesgo de ETV se produce durante las primeras semanas^{21,22}, pero el tiempo durante el que el riesgo se mantiene no es bien conocido. En un estudio realizado en Escocia²² a mujeres intervenidas se demostró que el riesgo era alto durante las seis primeras semanas, alcanzado el pico máximo en la tercera semana tras la intervención. En algunas intervenciones el riesgo se prolongaba durante 12 semanas adicionales. Diversos estudios han demostrado además, la utilidad de la profilaxis extendida en pacientes quirúrgicos^{23,24}. Esto ha hecho modificarse las guías de recomendaciones, de forma que en algunos casos se aconseja que la profilaxis posquirúrgica se prolongue durante 4-5 semanas²⁵. La duración de la profilaxis en pacientes médicos tampoco está bien establecida²⁶. El único estudio que ha valorado la utilidad de una profilaxis extendida en pacientes médicos es el estudio EXCLAIM²⁷. En él se demuestra que los pacientes médicos mayores de 75 años, con inmovilización en cama o sillón y especialmente mujeres se benefician de mantener la profilaxis durante cuatro semanas.

El paciente analizado no cumple estrictamente estos criterios, por ser varón. Sin embargo, si bien las cuatro semanas no estarían totalmente indicadas existen evidencias que nos hacen pensar que cuatro días son insuficientes para una adecuada profilaxis. Aunque la duración inapropiada de la tromboprofilaxis es una de las claves que explican la aparición de ETE, pocos estudios han comparado si la duración recomendada de la profilaxis y la estancia media del paciente tienen relación^{28,29}. En las recomendaciones de la ACCP²⁶ no se hace ninguna especificación sobre la duración de la profilaxis en pacientes médicos. La guía NICE²⁵ indica que la profilaxis se mantenga mientras el paciente siga en riesgo de ETE, sin especificar tiempo, y la guía del AHRQ⁴ tampoco especifica duración. El problema de duraciones cortas de la profilaxis como factor de riesgo de trombosis ha sido detectado por diversos autores, y remarcado por la AHRQ^{4,28,29} como uno de los problemas de los fallos en los modelos de profilaxis de la mayoría de los centros. No obstante, en el momento actual no tenemos ninguna evidencia de cuál es la duración más adecuada de tromboprofilaxis en los pacientes con patología médica.

Diagnóstico

Los síntomas como disnea, dolor torácico, tos, taquipnea, taquicardia, evidencia de TVP y los datos de laboratorio

como la hipoxemia y la hipocapnia, sirven para la sospecha diagnóstica del TEP pero tienen baja especificidad y sensibilidad para el diagnóstico. Los datos electrocardiográficos y radiológicos también son poco sensibles y específicos, aunque pueden ayudar para sustentar un poco más el diagnóstico o su exclusión. Las escalas derivadas de las reglas de predicción que combinan datos clínicos con datos predisponentes pueden ser muy útiles para determinar la probabilidad pretest del embolismo pulmonar. Se recomienda el uso de la escala de Wells² o de Ginebra³ ya que estas escalas pueden ayudar a los siguientes pasos a la hora de interpretar los resultados de los test diagnósticos.

En los pacientes con baja o media probabilidad se aconseja la realización de un D-dímero. Un resultado negativo excluye la necesidad de hacer más pruebas diagnósticas^{3,30}. Sin embargo, el D-Dímero no debe solicitarse en los pacientes con una elevada probabilidad de TEP, ya que un resultado negativo no sirve para descartar a estos pacientes. También se desaconseja su uso en pacientes con más de 80 años, hospitalizados, con cáncer o en mujeres embarazadas, dado que las concentraciones suelen estar elevadas de forma inespecífica.

En la actualidad y ante la sospecha de TEP, la prueba diagnóstica más utilizada es el TAC multicorte, que suele permitir un diagnóstico preciso en la mayoría de los casos³⁰ y que, además, aporta información útil sobre el tamaño del ventrículo derecho. La mayoría de los algoritmos³ usan la combinación de probabilidad pretest, D-dímero y TAC. Con esta estrategia se pueden tomar decisiones diagnósticas en más del 98% de los pacientes, con una tasa de TEP a los 3 meses menor del 1%³¹.

Tratamiento

La anticoagulación con heparina debe iniciarse sin demora una vez que se ha confirmado el diagnóstico de embolismo pulmonar. Incluso en los pacientes con una sospecha alta o intermedia de TEP, si se van a retrasar las pruebas diagnósticas, se debe prescribir una dosis inicial en espera de los resultados³². La heparina de bajo peso molecular es al menos tan efectiva como la heparina no fraccionada en la prevención de recurrencias e igual de segura en cuanto a episodios de posible sangrado importante. El tratamiento con heparina debe ofrecerse durante al menos 5-6 días en combinación con anticoagulantes orales hasta que el INR esté en rango terapéutico³² (2-3), al menos durante dos días consecutivos. El fondaparinux, un inhibidor selectivo del factor Xa, administrado por vía subcutánea, no necesita controles y es una alternativa a las heparinas de bajo peso molecular, especialmente en enfermos con insuficiencia renal grave. Los nuevos anticoagulantes orales han demostrado su utilidad en el tratamiento del tromboembolismo, aunque queda por definir el papel que van a tener y los pacientes en los que se consideran indicados.

Conclusiones y recomendaciones

Los pacientes ingresados en un centro de agudos por un proceso intercurrente, con factores de riesgo de ETE que son dados de alta en pocos días probablemente se beneficiarán de mantener la profilaxis al alta, al menos

mientras el paciente recuperara su actividad o la enfermedad intercurrente se hubiera resuelto, o cuando menos hasta completar los 10 días (6-14 días) de profilaxis, que es la duración de la profilaxis de los ensayos clínicos que han demostrado eficacia en pacientes médicos^{12,33,34}.

La estrategia diagnóstica para pacientes en los que se sospecha ETE debe basarse en el cálculo de la probabilidad clínica usando escalas validadas. Cuando la probabilidad es baja o intermedia, un D-dímero negativo (por debajo de 0,5 mg/L) excluye el diagnóstico y evita más pruebas, si el resultado es positivo es necesario hacer más test, en especial un TAC multicorte. Los pacientes con antecedentes de ingreso hospitalario, aunque hayan recibido profilaxis durante el ingreso deben ser considerados pacientes de riesgo, especialmente si la duración de la anticoagulación ha sido breve.

Bibliografía

- Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Marín León I, et al. Guía PRETEMED -2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI; 2007.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. Ann Intern Med. 2001;135:98-107.
- Le GG, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med. 2006;144:165-71.
- Maynard G, Stein J. Preventing Hospital-Adquired Venous Thromboembolism: A Guide for Effective Quality Improvement. En: In: Agency for Healthcare Research and Quality, editor. Rockville; 2008. p. 1-50.
- Borobia AM, Fernandez CC, Iniesta AN, García de Paso P, Valero Recio J, Bizighescu M, et al. Riesgo de enfermedad tromboembólica y estudio de la utilización de tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados y al alta hospitalaria. Rev Clin Esp. 2009;209:15-20.
- Stein PD, Patel KC, Kalra NK, Petrina M, Savarapu P, Furlong Jr JW, et al. Estimated incidence of acute pulmonary embolism in a community/teaching general hospital. Chest. 2002;121: 802-5.
- Tapson VF, Hyers TM, Waldo AL, Ballard DJ, Becker RC, Caprini JA, et al. Antithrombotic therapy practices in US hospitals in an era of practice guidelines. Arch Intern Med. 2005;165: 1458-64.
- Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Marlowitz AJ. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. Evid Rep Technol Assess (Summ). 2001, i-668.
- Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146:278-88.
- Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients, Findings from the RIETE registry. J Thromb Haemost. 2004;2: 1892-8.
- Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monreal M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest. 2007;132:936-45.
- Leizorovicz A, Mismetti P. Preventing venous thromboembolism in medical patients. Circulation. 2004;110(24 Suppl 1):IV13-9.
- Álvarez-Sala Walther LA, Suárez C, Camafont Babkowski M. 2010 ¿Qué ha habido de nuevo en riesgo vascular? Rev Clin Esp. 2011;211:410-22.
- Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. Arch Intern Med. 2004;164:963-8.
- Prandoni P. Acquired risk factors for venous thromboembolism in medical patients. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005:458-61.
- Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. Arch Intern Med. 2000;160:3415-20.
- Liebson CL, Petterson TM, Bailey KR, Melton 3rd LJ, Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism in nursing home residents. Mayo Clin Proc. 2008;83:151-7.
- Goldhaber SZ. DVT Prevention: what is happening in the "real world"? Semin Thromb Hemost. 2003;29 Suppl 1:23-31.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med. 2002;162:1245-8.
- Spencer FA, Lessard D, Emery C, Glushchenko AV, Pacifico L, Reed G, et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. Arch Intern Med. 2007;167:1471-5.
- Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. Arch Surg. 1992;127:310-3.
- Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. BMJ. 2009;339:b4583.
- Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlund U, Nicolas S, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. N Engl J Med. 1996;335:696-700.
- Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med. 2002;346:975-80.
- National Institute for Health, Clinical Excellence. Reducing the risk od venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. London: NICE; 2010.
- 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 Edition). Chest. 2008;133 Suppl:381S-453S.
- Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AG, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010;153:8-18.
- Cohn SL. Prophylaxis of venous thromboembolism in the US: improving hospital performance. J Thromb Haemost. 2009;7:1437-45.
- Mahan CE, Spyropoulos AC. Venous thromboembolism prevention: a systematic review of methods to improve prophylaxis and decrease events in the hospitalized patient. Hosp Pract (Minneapolis). 2010;38:97-108.
- Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. N Engl J Med. 2005;352:1760-8.

31. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006;295:172–9.
32. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:454–5.
33. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325–9.
34. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341:793–800.