

Profilaxis del tromboembolismo venoso en cuidado intensivo

Introducción

Existen guías basadas en evidencia para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) para la mayoría de pacientes médicos y quirúrgicos.

Múltiples documentos han buscado generar consenso sobre la prevención, diagnóstico y manejo de la enfermedad tromboembólica. Ninguno de estos documentos o guías hacen referencia al paciente crítico. En el Consenso Americano publicado hace un año se dedican sólo siete páginas al manejo de la enfermedad TEV en UCI. Esto ocurre a pesar de que la mayoría de pacientes en cuidado intensivo tienen uno o más factores de riesgo mayor para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa.

La mayoría de datos y recomendaciones surgen de extrapolar resultados de otras áreas diferentes al cuidado

crítico. Para hacer más difícil la decisión de hacer profilaxis de TEV en cuidado intensivo, muchos de los pacientes críticos tienen contraindicaciones o limitaciones para emplear heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular.

Frecuencia de TEV en pacientes críticos

Al ingreso a UCI: en dos estudios cruzados se demostró una prevalencia del 10% de TEV. En cuatro series de casos, se encontró que de 729 pacientes el 6,4% presentaba la enfermedad.

Causa de muerte: se ha reportado una frecuencia de 20-27% de tromboembolismo pulmonar en autopsias de pacientes críticos. El TEV ha sido reportado entre el 7 y el 27% de pacientes que fallecen en UCI y se le ha atribuido

como causa directa de muerte en el 12% de pacientes críticos.

En pacientes en UCI sin profilaxis: estos pacientes podemos dividirlos en varios grupos:

- a. **UCI generales:** se ha reportado una frecuencia de TEV de 13-31%. Siete publicaciones han demostrado una frecuencia muy variable de TEV de 9-80%, tiende a ser más alta en pacientes sometidos a ventilación mecánica. En resumen, se ha estimado que 30% de pacientes en UCI medico-quirúrgicas desarrollan TEV cuando no reciben profilaxis.
- b. **Pacientes politraumatizados:** hay cinco estudios de cohorte en pacientes críticos politraumatizados en los cuales se demostró una frecuencia variable de presentación de TEV ante la no profilaxis. Se ha estimado un promedio de 50-65% de presentación en este grupo.
- c. **Pacientes en UCI en postoperatorio de neurocirugía:** hay un estudio de cohorte y 14 estudios clínicos controlados (ECC) en pacientes en UCI luego de neurocirugía. En promedio se considera de 20 a 30%, pero en grupos de alto riesgo (craneotomía para tumores o con paraparesia o paraplejía) se incrementa de 34 a 50%.
- d. Hay tres estudios de cohorte en pacientes críticos con lesión de columna con frecuencia de TEV de aproximadamente 80%.

Una revisión sistemática de la literatura reportó una frecuencia de enfermedad tromboembólica del 10-96% en pacientes en UCI. Si bien hay amplias variaciones en la frecuencia de presentación, atribuida al tipo de pacientes y a los métodos diagnósticos empleados, es claro que los pacientes críticos tienen un alto riesgo de desarrollar TEV si no reciben profilaxis.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para que un paciente crítico presente enfermedad tromboembólica pueden ser adquiridos antes de su ingreso a UCI: cirugía reciente, trauma, quemaduras, neoplasias, quimioterapia, sepsis, inmovilización, enfermedad cerebrovascular, lesión de columna vertebral, ancianidad, falla cardíaca, falla respiratoria, tromboembolismo pulmonar previo, embarazo o puerperio, uso de estrógenos. También pueden adquirirse en la UCI: catéteres venosos centrales, sepsis, uso de sedantes o relajantes musculares, ventilación mecánica.

Hasta el momento no se han realizado estudios con suficiente poder estadístico para determinar predictores independientes de enfermedad tromboembólica en pacientes críticos.

En pacientes en cuidado crítico se han descrito los siguientes factores de riesgo para desarrollar TEV: la edad, tromboembolismo venoso previo, neoplasia, trauma mayor, estancia, hospitalaria prolongada pre-UCI, ventilación mecánica, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva, infección aguda, enfermedad inflamatoria in-

testinal, uso de relajantes musculares, cirugía de urgencia, falla en el uso de profilaxis y uso de catéter venoso femoral.

La doctora Cook y colaboradores publicaron recientemente un estudio prospectivo de cohorte con 261 pacientes críticos en el cual identificaron cuatro factores independientes para trombosis venosa profunda en UCI: historia familiar o personal de TEV, insuficiencia renal terminal, transfusión de plaquetas y uso de vasopresores. La mayoría de pacientes críticos tienen más de uno de estos factores de riesgo, lo cual explica la alta frecuencia de TEV en UCI. Algunos autores han reportado hasta un promedio de 4.4 factores de riesgo por paciente crítico.

Profilaxis farmacológica y mecánica de TEV en pacientes críticos

Sólo hay tres estudios clínicos aleatorios y dos de cohortes de pacientes evaluando la profilaxis trombótica en pacientes críticos. Todos demuestran una evidente reducción de la frecuencia de TEV con el empleo de profilaxis farmacológica, bien sea heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. Sin embargo, al estudiar los subgrupos de pacientes encontramos:

Pacientes médico-quirúrgicos. Basados en un estudio clínico controlado y en estudios observacionales, las dosis bajas de heparina no fraccionada reducen la frecuencia de TEV en aproximadamente 50%. La compresión neumática reduce la frecuencia de TEV en pacientes quirúrgicos.

Pacientes politraumatizados. Basados en estudios no controlados, la profilaxis con heparina no fraccionada reduce la incidencia de TEV en 20% comparada con el placebo. Además, comparada con la profilaxis mecánica genera una reducción de riesgo relativo de 32%. Las heparinas de bajo peso molecular reducen la incidencia de TEV un 30% adicional sobre la heparina no fraccionada. En este grupo de pacientes las complicaciones de sangrado son muy bajas. Así, la profilaxis farmacológica genera 0.5% de sangrado mayor. Hay insuficiente evidencia sobre la utilidad de la profilaxis mecánica en estos pacientes.

Pacientes críticos en postoperatorio de neurocirugía. Basados en un solo estudio, la heparina no fraccionada parece ser, al menos, tan eficaz como la profilaxis mecánica en reducir el riesgo de TEV en 82%. Las heparinas de bajo peso molecular generaron una reducción adicional de 26% de TEV cuando se agregaron a métodos mecánicos. Con heparina de bajo peso molecular se presenta sangrado intracraneano en 3% de los pacientes, pero el reducido número de pacientes impide obtener conclusiones definitivas al respecto.

Pacientes críticos con lesión de columna. La heparina no fraccionada no parece ofrecer significativa protección para TEV. En estos pacientes, combinar la heparina no fraccionada con métodos mecánicos es más efectivo en prevenir el TEV. No está definido si en estos pacientes las heparinas de bajo peso molecular son equivalentes o más eficaces que la heparina no fraccionada. No es suficiente

evidencia para hacer alguna recomendación sobre los métodos mecánicos.

Publicaciones recientes han propuesto la utilidad de colocar, transitoriamente, un filtro en la vena cava inferior en pacientes con alto riesgo de sangrado, especialmente quirúrgicos y politraumatizados. Se requieren grandes estudios prospectivos para definir el papel de esta técnica.

En la actualidad se está desarrollando un estudio clínico que evalúa la utilidad de la enoxaparina en la profilaxis de TEV en pacientes críticos. El estudio pretende incluir 5.800 pacientes.

Qué porcentaje de pacientes críticos recibe profilaxis de TEV

En los últimos 15 años 14 estudios han evaluado la frecuencia de profilaxis para trombosis venosa profunda en cuidado intensivo. De 3.654 pacientes incluidos en dichos estudios, en promedio 64% recibieron alguna forma de profilaxis (33-100%).

Un estudio observacional franco-canadiense informó que de 1.222 pacientes en UCI, la profilaxis se hizo en 91,7%. Hubo amplias variaciones entre Canadá y Francia.

Levy en 1.827 pacientes, demostró que la profilaxis de TEV mejoró de 38 a 62% con un programa de educación y a 97% cuando además se usaba un programa de computador.

En una revisión sistemática de estrategias para mejorar la profilaxis de TEV se reportaron 30 estudios. Sólo uno fue realizado en UCI. El estudio incluyó 209 pacientes y demostró que las estrategias basadas en guías mejoran la aplicación de profilaxis de 73% a 87% con la introducción de nomogramas. Las cifras mejoraban hasta 96% cuando se hacía monitoreo de enfermería.

Hay varias razones que limitan el entendimiento y el manejo de la enfermedad tromboembólica en pacientes críticos y ello dificulta la implementación de programas de profilaxis en UCI: existen muy pocos estudios verdaderamente aleatorios, la variabilidad en la clase de pacientes de una UCI a otra y de un estudio a otro, la variabilidad en el tiempo, frecuencia y elección de la prueba diagnóstica escogida y la ausencia de una prueba de oro, como la venografía de contraste, para la mayoría de pacientes. Lamentablemente se trata de un estudio con riesgos y complicaciones que lo hacen poco práctico en el escenario de la UCI

Recientes editoriales han proclamado que el clínico debe hacer sus propias decisiones respecto a la profilaxis para pacientes críticos quienes se han denominado “la última frontera para profilaxis”.

La escasa cantidad de investigación en TEV en pacientes críticos crea incertidumbre en cuál es la mejor práctica.

Conclusiones

- **Se recomienda** contar con unas guías claras de profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes críticos,

evaluarlas rutinariamente, establecer un programa de educación continua multidisciplinario en profilaxis y definir pautas que mejoren la adherencia a tales guías (1A).

- **Se recomienda** realizar profilaxis de tromboembolismo venoso en todos los pacientes críticos, porque la frecuencia de TEV en UCI es alta sin profilaxis y los riesgos derivados de la profilaxis son mínimos. Los beneficios de la profilaxis superan los potenciales riesgos reportados hasta el momento (1A).
- **Se recomienda** que la profilaxis de TEV en pacientes críticos sea individualizada teniendo en cuenta los riesgos de trombosis y de sangrado (1B): en pacientes con bajo y mediano riesgo de trombosis **se recomiendan** dosis bajas de heparina no fraccionada subcutánea (1C+); en pacientes con alto riesgo **se recomienda** el uso de heparinas de bajo peso molecular (1B); en pacientes con alto riesgo de sangrado **se recomienda** el uso de métodos mecánicos hasta que el riesgo de sangrado disminuya y en ese momento considerar las dos recomendaciones anteriores según el riesgo de TEV (1C) (Tabla 1).
- Dado el riesgo de TEV en pacientes críticos y la baja frecuencia de sangrado como complicación, **no se recomienda** interrumpir la profilaxis por cirugía o procedimientos, a menos que haya un riesgo muy alto de sangrado (1C+). **Se sugiere** que la inserción o remoción de catéteres epidurales coincide con el punto más bajo de acción de los anticoagulantes (2C+).
- **Se sugiere** que el plan de profilaxis de los pacientes se revise diariamente para definir los cambios según el estado del paciente y los riesgos de trombosis o sangrado (2C+).
- **No se recomienda** la evaluación diagnóstica rutinaria para trombosis venosa profunda debido a que no es costo/efectiva, excepto en pacientes con alto riesgo de trombosis y que no estén recibiendo profilaxis (1C+).
- Se sugiere que al dar de alta de la UCI al paciente debe definirse el plan de profilaxis de TEV que continuará recibiendo el paciente (2C+).
- **No se recomienda** el uso rutinario de filtros transitorios de vena cava (2A). **Se sugiere** considerar el uso de tales

Tabla 1. Recomendaciones en profilaxis.

Riesgo de sangrado	Riesgo de trombosis	Recomendación
Bajo	Moderado	Heparina 5.000 U SC dos veces al día
Bajo	Alto	Heparina de bajo peso molecular a dosis de 4.000–6.000 AXa U/d
Alto	Moderado	Compresión mecánica intermitente o compresión graduada. Heparina cuando el riesgo de sangrado disminuye
Alto	Alto	Compresión mecánica intermitente o compresión graduada. Heparina de bajo peso molecular cuando el riesgo de sangrado disminuye

filtros en pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda y contraindicaciones para anticoagulación o en pacientes con muy alto riesgo de TEV (politrauma), alto riesgo de sangrado y contraindicación para profilaxis mecánica por lesiones locales en miembros inferiores (2A).

Bibliografía

- Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998;**339**:80-85.
- Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill patients. *Arch Intern Med* 2001;**161**:1268-1279
- Blosser SA, Zimmerman HE, Stauffer JL. Do autopsies of critically ill patients reveal important findings that were clinically undetected? *Crit Care Med* 1998;**26**:1332-1336
- Brach BB, Moser KM, Cedar L, Minter M, Convery R. Venous thrombosis in acute spinal cord paralysis. *J Trauma* 1977;**17**:289-292.
- Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;**10**:448-450
- Cerrato D, Ariano C, Fiacchino F. Deep vein thrombosis and low-dose heparin prophylaxis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1978;**49**:378-381.
- Cook D, Attia J, Weaver B, et al. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 2000;**15**:127-132
- Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence, and risk factors *Crit Care Med* 2005;**33**:1565-1571
- Cook D, McMullin J, Hodder R, et al. Prevention and diagnosis of venous thromboembolism in critically ill patients: a Canadian survey *Critical Care* 2001;**5**:336-342
- Cook DJ, Laporte D, Skrobik Y, et al. Prevention of venous thromboembolism in critically ill surgery patients: a cross-sectional study. *J Crit Care* 2001;**16**:161-166
- Cook DJ, Laporte D, Skrobik Y, et al. Prevention of venous thromboembolism in critically ill surgery patients: a cross-sectional study. *J Crit Care* 2001;**16**:161-166
- Cullen DJ, Nemeskal AR. The autopsy incidence of acute pulmonary embolism in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med* 1986;**12**:399-403
- Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 1998;**43**:1074-1081.
- Dimopoulos G, Paignerelli M, Berre J, et al. Post-mortem examination rate in the ICU: is it still useful [abstract]? *CritCare Med* 2000;**28**(suppl):A78
- Flinn WR, Sandager GP, Cerullo LJ, Havey RJ, Yao JS. Duplex venous scanning for the prospective surveillance of perioperative venous thrombosis. *Arch Surg* 1989;**124**:901-905.
- Flinn WR, Sandager GP, Silva MB, Benjamin ME, Cerullo LJ, Taylor M. Prospective surveillance for perioperative venous thrombosis: experience in 2643 patients. *Arch Surg* 1996;**131**:472-480.
- Fraisse F, Holzapfel L, Couland J-M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;**161**:1109-1114
- Freeark RJ, Boswick J, Fardin R. Posttraumatic venous thrombosis. *Arch Surg* 1967;**95**:567-575.
- Geerts W, Cook D, Selby R, et al. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002;**17**:95-104
- Geerts W, Cook D, Selby R, Etchells E. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002;**17**:95-104.
- Geerts W, Selby R. Prevention of Venous Thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;**124**:357S-363S
- Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;**331**:1601-1606
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;**119**(suppl):132S-175S
- Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Sibil EA, Hamilton PA. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;**335**:701-707.
- Goldberg SK, Lippmann ML, Walkenstein MD, et al. The prevalence of DVT among patients in respiratory failure: the role of DVT prophylaxis [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:A94
- Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in the intensive care unit: The last frontier for prophylaxis. *Chest* 1998;**113**:5-7.
- Gurkin MA, Parikshak M, Horst HM, et al. Risk assessment and prophylaxis of venous thrombo-embolic disease in critically ill patients [abstract]. *Crit Care Med* 2000;**28**(suppl):A179
- Harris LM, Curl GR, Booth FV, et al. Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J Vasc Surg* 1997;**26**:764-769
- Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995;**274**:335-337
- Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med* 2002;**30**:771-774
- Ibrahimbacha A, Bacha GI, Alnajjar M. Improvement in utilization of venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in the medical intensive care unit (MICU). *Chest* 1998;**114**(suppl):392S
- Ibrahimbacha A, Basir R, Chandra A. Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**:A302
- Joffe SN. Incidence of postoperative deep vein thrombosis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1975;**42**:201-203.
- Kapoor M, Kupfer YY, Tessler S. Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of venous thromboembolic events in the critically ill [abstract]. *Crit Care Med* 1999;**27**(suppl):A69
- Kaufman HH, Satterwhite T, McConnell BJ, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in head injured patients. *Angiology* 1983;**34**:627-638.
- Keane MG, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in the medical intensive care unit. *Chest* 1994;**106**:13-14
- Knudson MM, Collins JA, Goodman SB, Mc-Crory DW. Thromboembolism following multiple trauma. *J Trauma* 1992;**32**:2-11.
- Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, Atkinson K, Megerman J. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1994;**37**:480-487.
- Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *NEJM*. 2005;**352**:969-976
- Kudsk KA, Fabian TC, Baum S, Gold RE, Mangiante E, Voeller G. Silent deep vein thrombosis in immobilized multiple trauma patients. *Am J Surg* 1989;**158**:515-519.
- Kurtoglu M, Guloglu R, Ertekin C, et al. Intermittent pneumatic compression in the prevention of venous thromboembolism in high-risk trauma and surgical ICU patients. *Ulus Travma Derg.* 2005 Jan;**11**(1):38-42.
- Kurtoglu M, Yanar H, bilsel Y, et al. Venous thromboembolism prophylaxis alter head and spinal truma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight herparin. *World J Surg* 2004;**28**:807-11
- Lacherade JC, Cook D, Heyland D, et al. Prevention of venous thromboembolism in critically ill medical patients: a Franco-Canadian cross-sectional study. *Crit Care* 2003;**18**:228-37
- Lentine KL, Flavin KA, Gould MK. Variability in the use of thromboprophylaxis and outcomes in critically ill medical patients. *Chest* 2002;**122**:20S
- Levi D, Kupfer Y, Seneviratne C, et al. Computerized order entry sets and intensive education improve the rate of prophylaxis for deep vein thrombophlebitis. *Chest* 1998;**114**(suppl):280S
- Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997;**111**:661-664
- Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF, et al. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;**69**:661-664.
- Mort TC, Yeston NS. The relationship of pre-mortem diagnoses and post-mortem findings in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;**27**:299-303
- Moser KM, LeMoine JR, Nachtwey FJ, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: frequency in a respiratory intensive care unit. *JAMA* 1981;**246**:1422-1424
- Mysliwiec V, Arnold H, Quinn M, et al. The utilization and effectiveness of prophylaxis for venous thromboembolism in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**165**:A329
- Neuhaus A, Bentz RR, Weg JG. Pulmonary embolism in respiratory failure. *Chest* 1978;**73**:460-465

- **Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, et al.** Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996;**75**:233-238.
- **Peters JT, Melillo NG, Pesin JL, et al.** Analysis of deep venous thrombosis prophylaxis in an intensive care unit [abstract]. *Chest* 1997; **112**(suppl):155S
- **Pingleton SK, Bone RC, Pingleton WW, et al.** Prevention of pulmonary emboli in a respiratory intensive care unit: efficacy of low-dose heparin. *Chest* 1981; **79**:647-650
- **Rocha AT, Tapson VF.** Choice of venous thromboembolic disease prophylaxis in medical intensive care unit patients. *Chest* 2002; **122**:212S
- **Rodriguez J, Maluf C, Diaz-Fuentes G.** Multi disciplinary approach to increase the compliance for deep venous thrombosis (DVT) prophylaxis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**:A639
- **Rosenthal D, Wellons ED, Levitt AB, et al.** Role of prophylactic temporary inferior vena cava filters placed at the ICU bedside under intravascular ultrasound guidance in patients with multiple trauma. *J Vasc Surg* 2004;**40**:958-64.
- **Rossi EC, Green D, Rosen JS, Spies SM, Jao JST.** Sequential changes in factor VIII and platelets preceding deep vein thrombosis in patients with spinal cord injury. *Br J Haematol* 1980;**45**:143-151.
- **Ryskamp RP, Trotter SJ.** Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in a medical-surgical ICU. *Chest* 1998; **113**:162-164
- **Saeger W, Genzkow M.** Venous thromboses and pulmonary emboli in post-mortem series: Probable causes by correlations of clinical data and basic diseases. *Pathol Res Pract* 1994; **190**:394-399
- **Salzman EW, McManama GP, Shapiro AH, et al.** Effect of optimization of hemodynamics on fibrinolytic activity and antithrombotic efficacy of external pneumatic calf compression. *Ann Surg* 1987;**206**:636-641.
- **Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, Nishiyama H.** Postoperative venous thromboembolism and brain tumors, part I: clinical profile. *J Neurooncol* 1992;**14**:119-125.
- **Schonhofer B, Kohler D.** Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998; **65**:171-177
- **Selby R, Geerts WH.** Venous thromboembolism: risk factors and prophylaxis. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; **21**:493-50
- **Skillman JJ, Collins REC, Coe NP, et al.** Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: a controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978; **83**:354-358.
- **Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, Wheeler M, Rodgers GM:** Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol* 2005;**78**:167-72.
- **Thurm CA, Pinsker R, Rao SD, et al.** Utilization of venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Chest* 2000; **118**(suppl):259S
- **Tooher R, Middleton Ph, Pham C, et al.** A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. *Ann Surg* 2005;**241**:397-415.
- **Turpie AG, Delmore T, Hirsh J, et al.** Prevention of venous thrombosis by intermittent sequential calf compression in patients with intracranial disease. *Thromb Res* 1979;**15**:611-616.
- **Turpie AG, Gallus AS, Beattie WS, Hirsh J.** Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 1977; **27**:435-438.
- **Turpie AG, Gent M, Doyle DJ, et al.** An evaluation of suloctidil in the prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients. *Thromb Res* 1985;**39**:1738-1731.
- **Turpie AG, Hirsh J, Gent M, Julian D, Johnson J.** Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients: a randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989;**149**:679-681.
- **Valladares JB, Hankinson J.** Incidence of lower extremity deep vein thrombosis in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1980;**6**:138-141.
- **Willemsen HW, Wester JJJ, van Hattum AH, et al.** The incidence of pulmonary embolism in a surgical intensive care unit [abstract]. *Crit Care Med* 2000; **26** (suppl 3):S242