

# Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes críticos

Dr. Alberto Maneyro

Servicio de Hematología. Complejo Médico (P.F.A.) Churrucá-Visca  
e-mail: amaneyro@speedy.com.ar



SUPLEMENTO DE  
LA REVISTA DE  
LA SOCIEDAD  
ARGENTINA DE  
HEMATOLOGIA

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 11-17  
Diciembre, 2006

El grupo de pacientes críticamente enfermos constituye un desafío en lo que hace al manejo de la trombopprofilaxis: no sólo se encuentran en este grupo los pacientes con mayor riesgo tromboembólico, sino que además muchos de ellos presentan un riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas, por lo cual debe decidirse la conducta preventiva en base al análisis cuidadoso de cada paciente, para determinar su riesgo individual.

A continuación, se analizarán las conductas de profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) en:

- Trauma mayor (incluyendo traumatismo de cráneo, fractura de pelvis, pacientes politraumatizados).
- Traumatismo de médula espinal (una forma de trauma mayor con características particulares).
- Pacientes con quemaduras.
- Pacientes con patología médica internados en unidades de cuidados intensivos.

## TRAUMA MAYOR

Los pacientes con trauma mayor presentan el más alto riesgo tromboembólico entre los pacientes hospitalizados. El riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) sin profilaxis supera el 50%<sup>1,3</sup>, con una incidencia de TVP proximal (por flebografía convencional) cercana al 20%<sup>2</sup> y de tromboembolismo pulmonar del 1,5%<sup>4</sup>; dicha incidencia se mantiene elevada (TVP total: 27%, TVP proximal: 7%), aún con el uso de profilaxis<sup>5</sup>. El TEP es la tercera causa de muerte (luego de las complicaciones neurológicas e infecciosas) en los pacientes con trauma mayor que sobreviven las primeras 24 horas<sup>5</sup>.

Los factores de riesgo tromboembólico incluyen:

- Lesión de médula espinal
- Fractura de pelvis o extremidades inferiores
- Politraumatismo
- Necesidad quirúrgica
- Edad avanzada
- Catéter o lesión venosa femoral
- Inmovilización u hospitalización prolongadas
- Traumatismos penetrantes

La importancia de estos factores se hace evidente al analizar un grupo de 719 pacientes traumatizados<sup>7</sup>: ninguno de 542 pacientes sin factores de riesgo desarrollaron TEV, mientras que sí lo hicieron 12/177 pacientes (7%) con uno o más factores de riesgo.

## MEDIDAS DE PROFILAXIS

La evaluación de las diferentes medidas de trombopprofilaxis en pacientes con trauma mayor presenta varios problemas: la población evaluada en los diferentes estudios es heterogénea, haciendo difíciles las comparaciones de los resultados de los mismos; hay escasez de estudios randomizados y los disponibles presentan diferencias respecto de su diseño, de su calidad metodológica y de las medidas preventivas utilizadas<sup>6</sup>.

Las opciones de profilaxis disponibles incluyen:

- Medidas físicas: compresión neumática intermitente (las medias elásticas de compresión graduada no han sido evaluadas en los pacientes con trauma mayor)

- Filtros de vena cava inferior
- Heparina no fraccionada
- Heparinas de bajo peso molecular

**Compresión neumática intermitente (CNI):** la CNI constituye una opción interesante en este grupo de enfermos dada la ausencia de riesgo hemorrágico asociado a su uso; sin embargo, presenta varios inconvenientes: hasta un tercio de los pacientes traumatizados no son candidatos a su utilización a causa de las características del trauma (compromiso de miembros inferiores); existen problemas de adaptación por parte de los pacientes y del personal de enfermería; los resultados de los ensayos clínicos no son extrapolables a la práctica asistencial diaria, en virtud de que los pacientes incluidos en dichos estudios son sometidos a cuidados y controles más exhaustivos que los habituales. Los factores mencionados, sumados al costo de los dispositivos, hacen que el uso de la CNI se encuentre limitado en nuestro medio.

Dos estudios randomizados evaluaron la CNI como profilaxis en pacientes con trauma mayor (Tabla 1): en uno de ellos se evidenció una reducción significativa de TEV cuando se usó CNI de pantorrilla versus el dispositivo de ubicación plantar<sup>8</sup>; el otro estudio<sup>9</sup> evaluó el uso de CNI versus enoxaparina, con control histórico; la CNI de la pantorrilla mostró una reducción significativa de la incidencia total de TVP (detectada por ultrasonografía seriada) respec-

to del control, pero que resultó inferior a la alcanzada por la enoxaparina.

**Filtros de vena cava inferior (FVCI):** los FVCI fueron evaluados en forma retrospectiva; su uso se acompañó de aumento de incidencia de TVP (13-18%) y de trombosis en el sitio de inserción<sup>10, 11</sup>; estos hallazgos, sumados a su alta relación costo/efectividad y al hecho de que su uso no redujo la incidencia de TEP en varios estudios<sup>6, 12</sup> hacen que los FVCI no sea recomendados como medida de trombotprofilaxis en pacientes con trauma mayor. Su utilización en este contexto estaría limitada a aquellos individuos con TVP comprobada y contraindicación absoluta para la anticoagulación o necesidad inmediata de cirugía mayor<sup>13</sup>.

**Heparina:** Tanto la heparina no fraccionada (HNF) como las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) fueron evaluadas en los pacientes con trauma mayor, existiendo al menos cuatro estudios clínicos (Tabla 2)

Los resultados de dichos estudios muestran un beneficio en el uso de las heparinas de bajo peso molecular, sobre todo en los pacientes de mayor riesgo trombotico, con un riesgo hemorrágico aceptable, constituyendo, por lo tanto, la medida más simple y eficaz para prevenir el TEV. Además, varios estudios de costo-efectividad llevados a cabo en pacientes con trauma, favorecen a las HBPM como opción de trombotprofilaxis<sup>18-20</sup>.

La mayoría de los pacientes pueden comenzar la profilaxis con HBPM 36 horas después del trauma,

TABLA 1  
Estudios clínicos que evaluaron trombotprofilaxis con CNI en pacientes con trauma mayor.

	CNI (pantorrilla)	CNI (plantar)	Enoxaparina	Control
Knudson et al <sup>8</sup>	5/199 (2,5%)	3/53 (5,7%)	1/120 (0,8%)	9,1%
Elliot et al <sup>9</sup>	4/62 (6,5%)	13/62 (21%)	—	—

TABLA 2  
Estudios clínicos que evaluaron trombotprofilaxis con heparina en pacientes con trauma mayor

Estudio	N	Diagnóstico de TVP	Profilaxis		Incidencia de TVP		Sangrado	
			Control	Experimental	Control	Experimental	Control	Experimental
Knudson et al <sup>9</sup>	372	Ultrasonografía seriada	CNI	Enoxaparina 30 mg c/12 hs	2/82 (2,5%)	3/120 (0,8%)	0	0,8%
Haentjens et al <sup>14</sup>	215	Ultrasonografía Día 10	Nadroparina (dosis fija)	Nadroparina (dosis ajustada)	1/106 (0,9%)	4/109 (3,7%)	4,5%	4,5%
Geerts et al <sup>15</sup>	265	Venografía día 12	HNF bajas dosis	Enoxaparina 30 mg c/12 hs	60/136 (44,1%)	40/129 (31,0%)	0,6%	2,9%
Cohn et al <sup>16</sup>	66	Ultrasonografía semanal	HNF bajas dosis	Enoxaparina 30 mg c/12 h	2/32 (6,3%)	0/34 (0)		

siempre y cuando se haya logrado una buena hemostasia<sup>13,17</sup>. Las contraindicaciones de su inicio temprano incluyen:

- Sangrado intracraneal
- Sangrado persistente no controlado
- Coagulopatía mayor no corregida
- Lesión incompleta de médula espinal con confirmación o sospecha de hematoma periespinal.

No son contraindicaciones para el uso de heparina (si no hay sangrado activo)<sup>13</sup>:

- Traumatismo de cráneo.
- Laceraciones o contusiones de órganos internos.
- Hematoma retroperitoneal asociado a fractura de pelvis.
- Lesión completa de médula espinal.

Los pacientes con contraindicación para usar HBPM deberían recibir profilaxis mecánica (CNI), aplicándola en ambas piernas lo antes posible y manteniéndola hasta que se pueda usar heparina.

Cabe señalar que la profilaxis combinada (métodos mecánicos y farmacológicos) podría ser beneficiosa, aunque tal modalidad no ha sido evaluada en pacientes con trauma. Algunos autores<sup>21-23</sup> han sugerido la posible utilidad de la ultrasonografía rutinaria para detección de TVP asintomática en pacientes de alto riesgo; sin embargo, varias limitaciones han cuestionado su uso: baja sensibilidad para detectar de TVP asintomática<sup>24</sup>, estudios subóptimos en hasta 25% de los pacientes (por trauma local, yesos, dolor o falta de cooperación)<sup>25</sup> y alto costo<sup>25-27</sup>. Si bien su uso no se justificaría en la mayoría de los pacientes con trauma, la ultrasonografía de rutina podría ser útil en aquellos casos de alto riesgo en los cuales la profilaxis temprana no ha sido posible<sup>28</sup>.

Se desconoce la duración de la trombotrombolisis; en general se mantiene hasta el alta hospitalaria aunque, si la internación se prolonga por más de 2 semanas y hay riesgo persistente, debería mantenerse HBPM o cambiar a dicumarínicos (RIN: 2-3) si no hay riesgo de hemorragia y si no se planea un procedimiento quirúrgico inmediato. No hay datos respecto del uso de trombotrombolisis extendida luego del alta hospitalaria, por lo cual no debería ser indicada en forma rutinaria, considerándose su uso en pacientes seleccionados con movilidad disminuida<sup>13</sup>.

## CONCLUSIONES

- Todos los pacientes con trauma mayor y al menos un factor de riesgo de TEV deberían recibir trombotrombolisis.
- Utilizar HBPM si no hay contraindicación, comenzando tan pronto como se considere seguro.

- Utilizar trombotrombolisis mecánica si hay contraindicación para el uso de HBPM.
- Mantener la trombotrombolisis hasta el alta hospitalaria; considerar la profilaxis extendida, luego del alta, con HBPM o dicumarínicos en aquellos pacientes con movilidad disminuida.

## TRAUMATISMO DE MÉDULA ESPINAL

El trauma agudo de médula espinal (TME) tiene la más alta incidencia de TEV entre los pacientes con trauma mayor, alcanzando el 50-80% de TVP asintomática<sup>29</sup> y constituyendo el TEP es la 3° causa de muerte<sup>30</sup>. Los factores de riesgo de TEV en este grupo de enfermos incluyen:

- Edad avanzada.
- Fractura de extremidades inferiores concomitante.
- Retardo en el uso de profilaxis.

El nivel y el grado de lesión (completa o incompleta) no aumentan el riesgo trombotico.

Además, estos individuos presentan una baja tasa de recanalización de TVP<sup>31</sup> y los eventos tromboembólicos pueden ocurrir tanto en la etapa aguda como en la de rehabilitación<sup>32</sup>.

## MEDIDAS DE PROFILAXIS

Las opciones de trombotrombolisis para este grupo de pacientes incluyen:

- Compresión neumática intermitente
- Filtros de vena cava inferior
- Heparina no fraccionada
- Heparina de bajo peso molecular
- Anticoagulantes orales

**Compresión neumática intermitente:** la CNI mostró una eficacia limitada como medida única de profilaxis en TME, con una incidencia de TVP por flebografía de 40%<sup>33</sup>.

**Filtros de vena cava inferior:** Dos estudios no controlados hallaron reducción del riesgo de TEP por el uso de FVCI<sup>34,35</sup>; sin embargo, otros encontraron que su beneficio sería limitado si se utiliza profilaxis farmacológica adecuada<sup>36</sup>. Sus limitaciones y desventajas son las mismas que para el resto de los pacientes con trauma mayor<sup>13</sup>.

**Heparina:** el uso de heparina (HNF y HBPM) como trombotrombolisis en pacientes con TME fue evaluado en cinco estudios randomizados (Tabla 3) y un estudio no controlado<sup>31</sup>.

Los resultados mostraron que la HNF a bajas dosis es inefectiva mientras que la HNF a dosis ajustadas (o su combinación con CNI) y las HBPM fueron

TABLA 3  
Estudios clínicos que evaluaron trombopprofilaxis con heparina en pacientes con traumatismo de médula espinal

Estudio	N	Diagnóstico de TVP	Profilaxis	TVP total	TVP proximal	TEP	Sangrado
Green et al <sup>37</sup>	58	Doppler seriado	HNF bajas dosis	31%	17%	-	0
Merli et al <sup>38</sup>	48	HNF dosis ajustadas	7%	3%	-	24%	-
		Flebografía radioisotópica	Placebo	47%	-	-	-
		seriada	HNF dosis bajas	50%	-	-	-
		estimulación eléctrica	HNF dosis bajas +	7%	-	-	-
Green et al <sup>39</sup>	35	Ultrasonografía seriada	HNF bajas dosis	26%	-	10%	10%
Geerts et al <sup>15</sup>	23	Venografía	HBPM	0	-	0	0
			HNF bajas dosis	67%	26%	-	-
SCIT <sup>40</sup>	107	Venografía	50%	0	-	-	-
		HBPM	HNF bajas dosis + CNI	63%	-	18%	5,3%
			66%	-	5%	2,6%	-

TABLA 4  
Estudios clínicos que evaluaron trombopprofilaxis con heparina en pacientes con patología médica internados en unidades de cuidados intensivos

Estudio (Patología subyacente)	Diagnóstico	N	Intervención Control	TVP Experimental	Control	Experimental
Cade et al <sup>37</sup> (médica general)	Flebografía radioisotópica	119	Placebo	HNF bajas dosis	29%	13%
Kapoor et al <sup>38</sup> (médica general)	Ultrasonografía seriada	791	Placebo	HNF bajas dosis	31%	11%
Fraisse et al <sup>39</sup> (respiratoria)	Venografía	169	Placebo	Nadroparina	28%	15%
Goldhaber et al <sup>40</sup> (respiratoria) bajas dosis	Ultrasonografía seriada	325	HNF	Enoxaparina	13%	16%

más efectivas. Si no hay contraindicación, su uso debe ser lo más precoz posible, una vez que se ha asegurado una adecuada hemostasia.

**Anticoagulantes orales:** cuatro estudios randomizados mostraron reducción en la incidencia de TEP luego del uso de anticoagulantes orales<sup>42-45</sup>. El beneficio del uso de dicumarínicos se hace evidente sobre todo en la etapa de rehabilitación<sup>13,46</sup>.

## CONCLUSIONES

- Todos los pacientes con TME deberían recibir profilaxis
- En la fase aguda:
  - HBPM (comenzando tan pronto como se considere seguro).
  - Heparina no fraccionada a dosis bajas + CNI o HBPM + CNI.

- Profilaxis mecánica (sólo si hay contraindicación para la profilaxis farmacológica temprana, y hasta que ésta última pueda ser indicada).
- En la fase de rehabilitación: por 3 meses o hasta completar internación
  - HBPM
  - Anticoagulantes orales (RIN: 2-3).

## PACIENTES CON QUEMADURAS

Los pacientes quemados presentan un riesgo aumentado de TEV, con una incidencia de TVP total (por ultrasonografía) de 6-27%, de TVP sintomática de 2,4-7% (la mayoría de ellas proximales) y de TEP de 0,7%<sup>47-49</sup>. Los pacientes con quemaduras extensas presentan modificaciones de parámetros hemostáticos (aumento de complejos trombina-antitrombina, disminución de anticoagulantes naturales, aumento

de dímero D) que indican activación de la coagulación, lo cual condiciona un estado trombogénico, responsable de dicho riesgo aumentado de TEV<sup>50</sup>.

Los factores de riesgo de TEV en los pacientes quemados son:

- Inmovilización prolongada
- Intervenciones quirúrgicas repetidas
- Uso de catéteres venosos femorales
- Edad avanzada
- Sepsis
- Obesidad
- Quemaduras extensas
- Quemaduras de miembros inferiores.

En base a la incidencia de TEV observada, es evidente que se justifica utilizar algún tipo de profilaxis en estos pacientes. Si bien no hay ensayos clínicos randomizados, existen estudios observacionales que incluyeron gran cantidad de pacientes<sup>51, 52</sup> y que muestran reducción de la incidencia de TVP y TEP por el uso de heparina, tanto HNF como HBPM.

### CONCLUSIONES

- Todos los pacientes con al menos un factor de riesgo de TEV deberían recibir profilaxis
- Utilizar HNF a dosis bajas o HBPM comenzando tan pronto como se considere seguro

### PACIENTES CON PATOLOGÍA MÉDICA INTERNADOS EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Los pacientes con patologías médicas agudas graves presentan un riesgo de TEV de aproximadamente 5% previo a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y de 13-31% durante su estadía en la misma<sup>53-55</sup>, debiendo tenerse en cuenta que la mayoría de estos pacientes presentan más de un factor de riesgo.

Entre los factores de riesgo de TEV en los pacientes internados en UCI deben considerarse aquellos presentes previo al ingreso a la unidad, y aquellos que sobrevienen durante su estadía en la misma:

Factores presentes previo al ingreso a la UCI:

- Cirugía reciente
- Trauma
- Sepsis
- Neoplasia
- Inmovilización
- Stroke
- Edad avanzada
- Insuficiencia cardíaca
- Insuficiencia respiratoria
- TEV previo
- Embarazo

Factores adquiridos durante la estadía en la UCI

- Inmovilización
- Sedación farmacológica
- Catéteres centrales
- Cirugía
- Sepsis
- Ventilación mecánica
- Insuficiencia cardíaca
- Hemodiálisis

Drogas vasopresoras (a tener en cuenta porque provocan vasoconstricción cutánea, con reducción de la biodisponibilidad de la heparina y consiguiente reducción de su efecto terapéutico)<sup>56</sup>.

### MEDIDAS DE PROFILAXIS

La profilaxis con heparina en pacientes con patología médica internados en UCI ha sido evaluada en cuatro estudios randomizados (Tabla 4).

Los resultados de estos estudios, evidencian una reducción significativa de la incidencia de TVP por el uso de heparina (HNF o HBPM) en los pacientes internados en UCI

Si bien las medidas mecánicas (CNI, medias elásticas) no han sido formalmente evaluadas en pacientes internados en UCI, algunos autores<sup>13</sup> sugieren su uso en aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado.

### CONCLUSIONES

- Todos los pacientes con patología médica deben ser evaluados con respecto a su riesgo de TEV al ingresar en la UCI; es altamente probable que la mayoría de ellos deba recibir tromboprofilaxis
- Utilizar heparina (HNF a bajas dosis o HBPM) si no hay contraindicación
- En los pacientes con alto riesgo de sangrado, considerar el uso de medidas mecánicas (CNI o medias elásticas) hasta que disminuya dicho riesgo).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Kudsk KA, Fabian TC, Baum S, et al. Silent deep vein thrombosis in immobilized multiple trauma patients. *Am J Surg* 1989; 158: 515-519.
2. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-1606.
3. Rogers FB. Venous thromboembolism in trauma patients: a review. *Surgery* 2001; 130: 1-12.
4. Meissner MH, Chandler WL, Elliott JS. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? *J Trauma* 2003; 54: 224-231.
5. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 528-533.

6. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report: Part I. Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. *J Trauma* 2000; 49: 132-139.
7. Shackford SR, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P, et al. Venous thromboembolism in patients with major trauma. *Am J Surg* 1990; 159: 365-369.
8. Elliott CG, Dudney TM, Egger M, et al. Calf-thigh sequential pneumatic compression compared with plantar venous pneumatic compression to prevent deep-vein thrombosis after non-lower extremity trauma. *J Trauma* 1999; 47: 25-32.
9. Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, et al. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996; 41: 446-459.
10. Langan EM, Miller RS, Casey WJ, et al. Prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients at high risk: follow-up examination and risk/benefit assessment. *J Vasc Surg* 1999; 30: 484-490.
11. Rogers FB, Shackford SR, Ricci MA, et al. Routine prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients decreases the incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 641-647.
12. McMurty AL, Owings JT, Anderson JT, et al. Increased use of prophylactic vena cava filters in trauma patients failed to decrease overall incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 314-320.
13. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
14. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium). *Injury* 1996; 27: 385-390.
15. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. 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.
16. Cohn SM, Moller BA, Feinstein AJ, et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured patients. *Vasc Surg* 1999; 33: 219-223.
17. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, et al. Prospective evaluation of the safety of enoxaparin prophylaxis for venous thromboembolism in patients with intracranial hemorrhagic injuries. *Arch Surg* 2002; 137: 696-702.
18. Devlin JW, Pettita A, Shepard AD, et al. Cost-effectiveness of enoxaparin versus low-dose heparin for prophylaxis against venous thrombosis after major trauma. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1335-1342.
19. Wade WE, Chisholm MA. Deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: cost analysis. *Blood Coag Fibrinolysis* 2000; 11: 101-106.
20. Shorr AF, Ramage AS. Enoxaparin for thromboprophylaxis after major trauma: potential cost implications. *Crit Care Med* 2001; 29: 1659-1665.
21. Napolitano LM, Garlapati VS, Heard SO, et al. Asymptomatic deep venous thrombosis in the trauma patient: is an aggressive screening protocol justified? *J Trauma* 1995; 39: 651-659.
22. Burns GA, Cohn SM, Frumento RJ, et al. Prospective ultrasound evaluation of venous thrombosis in high-risk trauma patients. *J Trauma* 1993; 35: 405-408.
23. van den Berg E, Bathgate B, Panagakos E, et al. Duplex screening as a method of quality assurance of perioperative thromboembolism prophylaxis. *Int Angiol* 1999; 18: 210-219.
24. Kearon C, Julian JA, Newman TE, et al. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-677.
25. Hammers LW, Cohn SM, Brown JM, et al. Doppler color flow imaging surveillance of deep vein thrombosis in high risk trauma patients. *J Ultrasound Med* 1996; 15: 19-24.
26. Piotrowski JJ, Alexander JJ, Brandt CP, et al. Is deep vein thrombosis surveillance warranted in high-risk trauma patients? *Am J Surg* 1996; 172: 210-213.
27. Meyer CS, Blebea J, Davis K, et al. Surveillance venous scans for deep venous thrombosis in multiple trauma patients. *Ann Vasc Surg* 1995; 9: 109-114.
28. Schwarcz TH, Quick RC, Minion DJ, et al. Enoxaparin treatment in high-risk trauma patients limits the utility of surveillance venous duplex scanning. *J Vasc Surg* 2001; 34: 447-452.
29. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1268-1279.
30. DeVivo MJ, Krause JS, Lammertse DP. Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 1411-1419.
31. Lim AC, Roth EJ, Green D. Lower limb paralysis: its effect on the recanalization of deep-vein thrombosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 331-333.
32. Chen D, Apple DF, Hudson LM, et al. Medical complications during acute rehabilitation following spinal cord injury: current experience of the Model Systems. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 1397-1401.
33. Green D, Rossi EC, Yao JS, et al. Deep vein thrombosis in spinal cord injury: effect of prophylaxis with calf compression, aspirin, and dipyridamole. *Paraplegia* 1982; 20: 227-234.
34. Wilson JT, Rogers FB, Wald SL, et al. Prophylactic vena cava filter insertion in patients with traumatic spinal cord injury: preliminary results. *Neurosurgery* 1994; 35: 234-239.
35. Hadley MN. Deep venous thrombosis and thromboembolism in patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery* 2002; 50 (suppl): S73-S80.
36. Maxwell RA, Chavarria-Aguilar M, Cockerham WT, et al. Routine prophylactic vena cava filtration is not indicated after acute spinal cord injury. *J Trauma* 2002; 52: 902-906.
37. Green D, Lee MY, Ito VY, et al. Fixed vs adjusted-dose heparin in the prophylaxis of thromboembolism in spinal cord injury. *JAMA* 1988; 260: 1255-1258.
38. 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.
39. Green D, Lee MY, Lim AC, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113: 571-574.
40. Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. *J Trauma* 2003; 54: 1116-1126.
41. Harris S, Chen D, Green D. Enoxaparin for thromboembolism prophylaxis in spinal injury: preliminary report on experience with 105 patients. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 75: 326-327.
42. Silver JR, Moulton A. Prophylactic anticoagulant therapy against pulmonary emboli in acute paraplegia. *BMJ* 1970; 2: 338-340.
43. Silver JR. The prophylactic use of anticoagulant therapy in the prevention of pulmonary emboli in one hundred consecutive spinal injury patients. *Paraplegia* 1974; 12: 188-196.

44. El Masri WS, Silver JR. Prophylactic anticoagulant therapy in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1981; 19: 334-342.
45. Stambolis V, Shekhani NA, Wright RE. Warfarin for the prophylaxis of thromboembolism in patients with acute traumatic spinal cord injury [abstract]. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 1077-1078.
46. Consortium for Spinal Cord Medicine. Prevention of thromboembolism in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1997; 20: 259-283.
47. Harrington DT, Mazingo DW, Cancio L, et al. Thermally injured patients are at significant risk for thromboembolic complications [abstract]. *J Trauma* 2001; 50: 495-499.
48. Wahl WL, Brandt MM, Ahrens KS, et al. Venous thrombosis incidence in burn patients preliminary results of a prospective study. *J Burn Care Rehabil* 2002; 23: 97-102.
49. Wibbenmeyer LA, Hoballah JJ, Amelon MJ, et al. The prevalence of venous thromboembolism of the lower extremity among thermally injured patients determined by duplex sonography. *J Trauma* 2003; 55: 1162-1167.
50. Kowal-Vern A, Gamelli RL, Walenga JM, et al. The effect of burn wound size on hemostasis: a correlation of the hemostatic changes to the clinical state. *J Trauma* 1992; 33: 50-57.
51. Rue LW, Cioffi WG, Rush R, et al. Thromboembolic complications in thermally injured patients. *World J Surg* 1992; 16: 1151-1155.
52. Fecher AM, O'Mara MS, Goldfarb IW, et al. Analysis of deep vein thrombosis in burn patients. *Burns* 2004; 30(6): 591-593.
53. 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: 173-177.
54. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1268-1279.
55. Geerts W, Cook D, Selby R, et al. Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002; 17: 95-104.
56. Dorffler-Melly J, de Jonge E, de Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002; 359: 849-850.
57. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10: 448-450.
58. 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.
59. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-1114.
60. Goldhaber SZ, Kett DH, Cusumano CJ, et al. Low molecular weight heparin versus minidose unfractionated heparin for prophylaxis against venous thromboembolism in medical intensive care unit patients: a randomized controlled trial [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (suppl): 325A.