

Profilaxis de tromboembolismo venoso en la Unidades de Cuidados Críticos

Prophylaxis of venous thromboembolism in the ICU

Tabares AH

Servicio de Medicina Vascular y Trombosis. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC)

Aldo.tabares@gmail.com



SIMPOSIO I
MEDICINA CRÍTICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 44-49
Septiembre 2018

Palabras claves: tromboembolismo venoso, unidades de terapia intensiva, heparinas de bajo peso molecular.

Keywords: venous thromboembolism, intensive care units, low molecular weight heparin.

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) es una causa significativa de mortalidad y morbilidad, tanto en pacientes internados como ambulatorios⁽¹⁻³⁾.

La identificación de poblaciones en riesgo elevado de padecer TEV ha permitido el desarrollo de estrategias de prevención con la consiguiente disminución de los eventos.

Los pacientes internados en las Unidades de Cuidados Intensivos representan una población compleja con alto riesgo de padecer TEV. La misma tiene particular interés dada la diversidad de patologías admitidas, la necesidad de invasiones vasculares y de la vía aérea, y la inmovilidad forzada impuesta por las mismas^(4,5).

En el presente artículo se revisará la epidemiología

del TEV en los pacientes admitidos a Unidades de Terapia Intensiva, sus factores de riesgo y las estrategias de prevención.

Prevalencia

Pacientes médicos y quirúrgicos

Diversos estudios han revisado la prevalencia de TEV en pacientes internados en unidades críticas. Los resultados son dispares debido, en gran medida, a las poblaciones estudiadas, la búsqueda activa del fenómeno y las técnicas de tamizado utilizadas.

Moser et al., en pacientes internados en una unidad de terapia intensiva respiratoria y utilizando yodo radioactivo como técnica de tamizaje, reportó una pre-

valencia de trombosis venosa profunda (TVP) de 13 %⁽⁶⁾. Posteriormente, un estudio similar en población quirúrgica admitida a Terapia Intensiva pero con escaneo hasta 4-10 días, mostró una prevalencia de 29%⁽⁷⁾. Estudios más recientes, utilizando ecografía doppler y escaneos cada 3 días, y en uno de ellos realizando venografía mandatoria antes del día 21, reportaron una prevalencia de TVP 23-30%⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En pacientes con trauma la prevalencia de trombosis venosa ha sido estudiada con venografía en 3 estudios y con ecografía doppler en 7 estudios^(9,1).

En los estudios flebográficos la frecuencia de trombosis venosa en pacientes sin profilaxis mostró un rango de 28-66%, de las cuales 1/3 eran trombosis proximales y en su gran mayoría asintomáticas⁽⁴⁾.

Los estudios utilizando ecografía doppler como técnica de tamizaje para TVP señalan una menor prevalencia, entre 6-30%^(11,12). Las diferencias entre los estudios son explicadas en gran medida por la técnica de tamizaje, la población de pacientes evaluada y el tiempo posterior a la internación en el cual se realizaron los estudios.

La incidencia de embolia de pulmón en pacientes con trauma está insuficientemente descrita en la literatura. Embolia pulmonar sintomática ha sido estimada en 0.7-2% en pacientes sin profilaxis⁽⁵⁾. El estudio de Fisher et al., con búsqueda sistemática de EP, reporta una frecuencia de 6% en aquellos pacientes que no reciben ningún tipo de profilaxis⁽¹³⁾.

Pacientes neuroquirúrgicos

En esta población la prevalencia de TVP en pacientes sin profilaxis ha sido reportada en 35% para los estudios que utilizaron yodo radioactivo como técnica de tamizaje⁽¹⁴⁻¹⁹⁾, y 26% en aquellos en los cuales se utilizó flebografía, de las cuales el 30-50% fueron trombosis proximales⁽²⁰⁾. La incidencia de embolia pulmonar sintomática se reporta en 0.7-2%.

Pacientes con daño de la médula espinal

En pacientes con daño traumático de la médula espinal y sin recibir ningún tipo de profilaxis, la incidencia de TVP por flebografía es muy elevada: 81%⁽¹⁾. En esta población, usando como técnica de tamizaje la pletismografía de impedancia o el barrido con yodo radioactivo, la incidencia de TVP fue de 39-90%^(21,22).

En resumen, los pacientes admitidos en las Unidades de Cuidados Intensivos presentan un incremento

variable pero consistente del riesgo de padecer TEV, el mismo es dependiente de las poblaciones estudiadas, la técnica utilizada para descubrirla y el tiempo de internación.

Factores de riesgo

En un estudio que incluyó 261 pacientes, con un índice de APACHE promedio de 25.5, en el cual el 88.9% recibían ventilación mecánica y utilizando ecografía doppler para detectar trombosis venosa, se concluyó que los factores de riesgo para padecer trombosis venosa fueron la historia personal o familiar de tromboembolismo venoso, razón de riesgo (HR) 4.0 (IC 95%: 1.5-10.3); hemodiálisis crónica, HR 3.7 (IC 95%: 1.2-11.1); transfusión de plaquetas, HR 3.2 (IC 95%: 1.2-8.4) y la administración de vasopresores, HR 2.8 (IC 95%: 1.1-7.2). Es interesante destacar que la gran mayoría de las trombosis venosas ocurrían dentro de los primeros 8 días (rango intercuartilo: 4-14 días) y sólo 12% de las mismas fue sospechada clínicamente⁽⁴⁾.

Si bien existen factores de riesgo atribuibles a los individuos, los pacientes con trauma presentan características diferenciales de otros pacientes admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos tales como las lesiones en los miembros y el cráneo, el uso de ventilación mecánica y la utilización de catéteres para la reanimación. En un análisis de 1602 episodios de trauma relevados por el American College of Surgeons National Trauma Data Bank, Knudson et al.⁽²³⁾, utilizando análisis multivariado, reconocieron los siguientes factores de riesgo: ventilación asistida por > 3 días, índice de probabilidad (OR) 8.08 (IC 95%: 6.86-9.52); injuria venosa, OR 3.56 (IC 95%: 2.22-5.72); fractura de las extremidades inferiores (AIS ≥ 3), OR 1.92 (IC 95%: 1.64-2.26); cirugía mayor, OR 1.53 (IC 95%: 1.30-1.80) y traumatismo cráneo-encefálico (AIS ≥ 3), OR 1.24 (IC 95%: 1.05-1.46)⁽²³⁾. No existen índices de riesgo de TEV validados en las unidades de cuidados críticos y, desafortunadamente, los comúnmente utilizados para los pacientes quirúrgicos (Caprini) o médicos (Padua) han utilizado diferentes poblaciones de pacientes. Del mismo modo, existe evidencia de que los índices de riesgo para predecir embolismo pulmonar como el índice de Ginebra o el índice de Wells no resultan válidos en pacientes internados en Unidades de Cuidados Intensivos⁽²⁴⁾.

En los pacientes críticamente enfermos el riesgo

de sangrado es elevado. En un estudio realizado en unidades críticas utilizando el índice de sangrado HEME, reveló una frecuencia sangrado menor de 85% y un 5.2% de sangrado mayor. Los hallazgos asociados con sangrado mayor en análisis multivariado fueron un incremento del APTT y disminución de las plaquetas⁽²⁵⁾.

Se sugiere que los pacientes internados deberían ser evaluados al ingreso y periódicamente para determinar si se han agregado factores nuevos a los ya presentes o el riesgo de hemorragia se ha incrementado y, de ese modo, ajustar la profilaxis. Desgraciadamente los índices de riesgo de sangrado tampoco están validados en las Unidades de Cuidados Críticos (UCC)⁽²⁶⁾.

Profilaxis

Profilaxis farmacológica

La evidencia sobre el uso de profilaxis farmacológica con heparinas no fraccionadas (HNF) o heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y la reducción de los eventos trombo-embólicos en pacientes admitidos a las Unidades de Terapia Intensiva está dada por 4 estudios aleatorizados que compararon esta intervención contra placebo. En 3 de ellos se mostró una reducción significativa de trombosis venosa, y en uno no hubo reducción de TVE, TVP sintomática o asintomática ni embolia de pulmón (EP)⁽²⁷⁾.

Una revisión sistemática y metaanálisis de los 4 estudios que compararon HNF y HBPM contra placebo reveló una reducción significativa de TVP con un riesgo relativo (RR) = 0.51 (IC 95%: 0.41-0.63) y una reducción en el embolismo pulmonar RR 0.52 (IC 95%: 0.28-0.97). No se pudo demostrar un efecto en el incremento de sangrado ni en la mortalidad⁽²⁸⁾.

Heparina no fraccionada vs HBPM

Un total de 3 estudios compararon la eficacia de las HNF vs las HBPM en la prevención del TEV en pacientes admitidos a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En los mismos, no hubo diferencia significativa en la incidencia de TVP en ninguno de los estudios, salvo en el estudio PROTECT, que comparó dalteparina vs HNF, y mostró una reducción del embolismo pulmonar (2.3 vs 1.3 P<0.01) sin diferencias en la reducción de las TVP⁽²⁹⁾. A pesar de esto no hay estudios que comparen las distintas heparinas de bajo peso molecular entre sí en

la población admitida a las Unidades de Cuidados Intensivos.

Basado en su facilidad en la dosificación, en la reducción marginal en el embolismo pulmonar y en un menor potencial para producir trombocitopenia inducida por heparina, la ACCP sugiere el uso de HBPM, UFH bid o tid o fondaparinux en la profilaxis de TEV en pacientes críticos con riesgo de sangrado aceptable^(27,30-32).

Profilaxis mecánica

La profilaxis mecánica está menos establecida como método único de profilaxis para TEV en pacientes críticamente enfermos y con riesgo habitual de sangrado. Limpus et al.⁽³³⁾, en un metaanálisis que incluyó 2 estudios randomizados y con poblaciones similares (trauma), no mostró diferencia significativa entre los que recibieron profilaxis mecánica vs HBPM razón de riesgo 2.37 (IC 95%: 0.57-9.90)⁽³³⁾. Un metaanálisis por la colaboración de Cochrane que incluyó pacientes quirúrgicos y con trauma comparó la compresión neumática intermitente (IPC) sola vs las IPC más tromboprofilaxis farmacológica. La combinación redujo el riesgo relativo de TVP en un 48%, OR 0.52 (IC 95%: 0.33-0.92) pero no la EP, OR 0.49 (IC 95%: 0.18-1.34) pero a expensas de un incremento del sangrado total, OR 5.04 (IC 95%: 2.36-10.77) y sangrado mayor, OR 6.81 (IC 95%: 1.99-23.23)⁽³⁴⁾.

El efecto aditivo de la combinación de IPC más tromboprofilaxis farmacológica vs tromboprofilaxis farmacológica sola mostró que la combinación redujo la incidencia de embolia pulmonar OR 0.39 (IC95%: 0.23-0.64) y marginalmente la incidencia de TVP OR (IC 95%: 0.18-1.03), sin diferencia en la hemorragia total ni mayor entre los dos grupos⁽³⁴⁾. El estudio CLOTS 3 (*Clots in Legs Or sTockings after Stroke*) aleatorizó pacientes con ACV e inmovilidad (13 % stroke hemorrágicos) a IPC vs medias de compresión graduada (MCG) mostrando una reducción del riesgo relativo de TVP sintomática y/o detectada por ultrasonido de chequeo del 32%, OR 0.68 (IC 95%: 0.51-0.84 p= 0.001), y la mortalidad, OR 0.71 (IC 95%: 0.59-0.85 p= 0.00023)⁽³⁵⁾.

Basado en lo previamente descrito, se sugiere que los pacientes con riesgo de TEV más elevado reciban una combinación de IPC más tromboprofilaxis farmacológica si no presentan contraindicaciones para ambos. En el caso de los pacientes con alto riesgo de

sangrado la utilización de IPC podría ser más eficaz que las medias de compresión graduada. En los pacientes con accidente cerebrovascular e inmovilidad IPC es más eficaz que las MCG para reducir la embolia pulmonar y disminuir la mortalidad⁽³⁵⁻³⁸⁾.

Es importante resaltar que en el estudio CLOTS 3 el daño de la piel en los pacientes que recibieron IPC ocurrió en un 3 % del los pacientes. Por lo precedente, debería prestarse particular atención a la presencia de daño cutáneo preexistente, arteriopatía periférica, disturbios severos de la coagulación o trombocitopenia severa previo a la consideración del uso de medios mecánicos.

Situaciones especiales

Pacientes con lesiones traumáticas de la médula espinal

Esta población presenta una alta prevalencia de TEV si no recibe profilaxis. Los factores de riesgo descriptos son paraplejía vs cuadriplejía, OR 1.8, la concomitancia de lesiones en los miembros inferiores, la edad y el retraso en el inicio de la trombotoprofilaxis luego de la internación⁽³⁹⁾.

Existe poca evidencia de que los métodos mecánicos de trombotoprofilaxis, ya sea MCG o IPC, por si solos sean adecuados para disminuir significativamente la tasa de TVP. En un estudio randomizado pequeño Halim et al.⁽⁴⁰⁾ comparó MCG vs enoxaparina en pacientes con daño medular y mostró una mayor eficacia con la enoxaparina que con las medias de compresión graduada (21.6% vs 5.5% p=0,041)⁽⁴⁰⁾.

Las guías recientes del consorcio de la médula espinal para la prevención del TEV en pacientes con daño de la médula espinal recomiendan que tanto medios mecánicos como IPC o ambos sean aplicados en pacientes con injuria aguda de la médula espinal, habida cuenta de que no existan contraindicaciones o daño traumático de los miembros inferiores (1C).

Se recomienda el uso de HBPM siempre que no exista evidencia de sangrado activo (1C). Se recomienda en contra del uso de HNF por sobre la HBPM siempre que no esté contraindicada o no exista disponibilidad de la misma (1B)⁽³⁹⁾.

Pacientes neuroquirúrgicos

En los pacientes con ACV hemorrágico y movilidad reducida se recomienda el uso de IPC desde la admisión hospitalaria (recomendación fuerte) y considerar el uso de trombotoprofilaxis farmacológica luego

de 48 hs de estabilidad del hematoma (recomendación débil).

En los pacientes con hemorragia subaracnoidea debida a aneurismas se recomienda el uso de IPC desde la admisión (recomendación fuerte y con moderada evidencia) y considerar bajas dosis HNF 24 hs luego del clipado o colocación de un dispositivo intravascular (recomendación fuerte con moderada evidencia)^(8,23,37,39,41).

En pacientes sometidos a craneotomía por tumor cerebral se recomienda el uso de IPC y luego de 24 de estabilidad considerar el uso de baja dosis de UFH o LMWH.

Pacientes críticos con insuficiencia renal severa

Los pacientes críticos con frecuencia presentan insuficiencia renal severa asociada a agravamiento de condiciones preexistentes, sepsis, hipotensión y uso de vasopresores, etc. Existe una evidencia limitada para el uso de HBPM en pacientes críticos y con insuficiencia renal severa con una depuración de creatinina < 30 ml/min. En estas circunstancias las HBPM pueden acumularse⁽⁴²⁾. En contraste, las HNF presentan una menor eliminación renal, su acumulación puede ser monitorizada con un APTT y eventualmente pueden ser antagonizadas con protamina⁽⁴³⁾.

Estudios de farmacocinética describen que aquellas HBPM con mayor peso molecular como la dalteparina o tinzaparina tiene una menor tendencia a acumularse en pacientes con insuficiencia renal severa que las de menor peso molecular como la enoxaparina o nadroparina⁽⁴²⁾. En un estudio con pacientes en la UCI y con insuficiencia renal severa, la profilaxis de TEV con dalteparina 5000 U/día no mostró acumulación en 7 días; la tasa de sangrado mayor fue 7%, sin embargo, todos estos pacientes tenían niveles de anti Xa < 0.18 U/ml⁽⁴⁴⁾.

Por tanto, en los pacientes con insuficiencia renal severa admitidos a Cuidados Críticos la profilaxis farmacológica sugerida es el uso de bajas dosis HNF (1C), o dalteparina (1B). Alternativamente se podría utilizar enoxaparina en dosis mas bajas y considerar la monitorización de los niveles de anti Xa^(31,32,45).

Profilaxis en pacientes con trombocitopenia severa o alto riesgo de sangrado

El estudio CIREA 1 (*Compression pneumatique Intermitente en REAnimation*) enroló pacientes críti-

cos y con alto riesgo de hemorragia definido como: sangrado activo, o lesiones potencialmente sangrantes, o un recuento de plaquetas <50000, aPTT ratio > 2, tiempo de protrombina < 40% o anemia severa debido a sangrado o inexplicada, fueron aleatorizados a IPC vs IPC+ MCG. El punto final primario compuesto fue la presencia de TVP sintomática o asintomática detectada por ultrasonografía de compresión al día 6, embolia pulmonar sintomática confirmada objetivamente o muerte relacionada a embolismo pulmonar entre los días 1 y 6. El 57% presentó hemorragia intracraneal traumática o espontánea; aproximadamente 12% presentaron trombocitopenia 50000 mm³ y 10 % sangrado activo. La incidencia del punto final primario en la combinación de IPC más MCG fue de 5.6% vs en 9.2% en el grupo de MCG, RR = 0.60 (IC 95%: 0.28-1.28). Los autores concluyeron que la adición de MCG a la IPC no parece ser superior a las MCG solas, aunque la incidencia de TVP en el grupo control fue más baja que la esperada (15%) y, por ende, el estudio no tenía poder estadístico para detectar la diferencia observada⁽⁴⁶⁾. Como fue mencionado previamente, el estudio CLOTS mostró diferencias significativas en pacientes con ACV e inmovilidad entre IPC vs MCG⁽³⁵⁾.

La 9ª edición de las Guías del ACCP recomiendan IPC o MCG en pacientes con alto riesgo de sangrado y reevaluación del mismo y eventual tromboprofilaxis farmacológica⁽²⁷⁾.

Conclusiones

Los pacientes internados en unidades críticas representan un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico. El TEV es altamente prevalente en esta población, las estrategias de prevención de TEV deberían instrumentarse y reevaluarse periódicamente de acuerdo a las condiciones clínicas altamente cambiantes y a la complejidad de la instrumentación de los mismos. La profilaxis farmacológica es la recomendada en la mayoría de los pacientes con bajo riesgo de sangrado y en aquéllos con alto riesgo de hemorragia se sugiere profilaxis mecánica prestando atención al daño que las mismas pueden infligir en las extremidades. Son imprescindibles un mayor número de estudios dedicados y bien diseñados en esta población de pacientes.

Declaración de conflicto de interés

El autor declara que ha recibido honorarios de parte de Sanofi-Aventis por asesorías y actividades educativas en las que ha participado en los últimos 5 años.

Bibliografía

1. 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(24):1601-6.
2. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost.* 2005;3(8):1611-7.
3. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN et al. Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363 LP-2371.
4. 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(7):1565-71.
5. Minet C, Potton L, Bonadona A et al. Venous thromboembolism in the ICU: Main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care.* 2015;19(1):1-9.
6. Moser KM, LeMoine JR, Nachtwey FJ et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: Frequency in a respiratory intensive care unit. *JAMA.* 1981;246(13):1422-4.
7. Cade John F. High risk of VTE in critically ill pts. *Crit Care Med.* 1982;10(7):448-50.
8. Kapoor M, Kupfer YY, Tessler S. Subcutaneous Heparin Prophylaxis Significantly Reduces the Incidence of Venous Thromboembolic Events in the Critically ill. *Crit Care Med.* [Abstract] 1999;27 A69.
9. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med.* 2001;161:1268-79.
10. Fraisse, Françoise, Holzapfel L, Couland J-M, Simmoneau G et al. Nadroparin in the Prevention of Deep Vein Thrombosis in Acute Decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4):1109-14.
11. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA.* 1995;274(4):335-7.
12. Harris LM, Curl GR, Booth F V, Hassett Jr JM, Leney G, Ricotta JJ. Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J Vasc Surg.* 1997;26(5):764-9.
13. Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ. Effectiveness of Pneumatic Leg Compression Devices for the Prevention of Thromboembolic Disease in Orthopaedic Trauma Patients: A Prospective, Randomized Study of Compression Alone Versus no Prophylaxis. *J Orthop Trauma.* 1995;9(1).
14. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, Nishiyama H. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: part I. Clinical profile. *J Neuro-oncol.* 1992;14(2):119-25.
15. Valladares JB, Hankinson J. Incidence of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis in Neurosurgical Patients. *Neurosurgery.* 1980;6(2):138-41.

16. Joffe SN. Incidence of postoperative deep vein thrombosis in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1975;42(2):201-3.
17. 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(5):435 LP-435.
18. 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(3):354-8.
19. Turpie AGG, Delmore T, Hirsh J et al. Prevention of venous thrombosis by intermittent sequential calf compression in patients with intracranial disease. *Thromb Res*. 1979;15(5):611-6.
20. 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(2):80-5.
21. Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF, Weitz HH, Henzes JH, Park CH JM. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 1988;69(9):661-4.
22. Green D, MY L, Lim A, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med*. 1990;113(8):571-4.
23. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L et al. Thromboembolism after trauma: An analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. *Ann Surg*. 2004;240(3):490-8.
24. Katsios CM, Donadini M, Meade M et al. Prediction scores do not correlate with clinically adjudicated categories of pulmonary embolism in critically ill patients. *Can Respir J*. 2014;21(1):36-42.
25. Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ et al. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med*. 2007;30(2):E93-102.
26. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: Findings from the improve investigators. *Chest*. 2011;139(1):69-79.
27. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schünemann HJ, Gutterman DD, Lewis SZ. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):195S-226S.
28. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, Murad MH, Cade J, Cook DJ. Heparin Thromboprophylaxis in Medical-Surgical Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9): 2088-2098.
29. Zealand N, Care I, Clinical S, Group T. Dalteparin versus Unfractionated Heparin in Critically Ill Patients. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1305-14.
30. Boonyawat K, Crowther M. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Critically Ill Patients. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(01):68-74.
31. Ahmed A, Kozek-Langenecker S, Mullier F, Pavord S, Hermans C. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(2):96-107.
32. Duranteau J, Taccone FS, Verhamme P, Ageno W. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(2): 142-146.
33. Limpus BA, Chaboyer W, McDonald E, Thalib L. Mechanical Thromboprophylaxis in Critically Ill Patients?: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Crit Care*. 2006;15(4):402-13.
34. Sk K, Ja C, Geroulakos G et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism (Review) Summary of findings for the main comparison. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(9).
35. Dennis M. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9891):516-24.
36. Arabi YM, Alsolamy S, Al-Dawood A et al. Thromboprophylaxis using combined intermittent pneumatic compression and pharmacologic prophylaxis versus pharmacologic prophylaxis alone in critically ill patients: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):1-8.
37. García-Olivares P, Guerrero JE, Galdos P, Carriedo D, Murillo F, Rivera A. PROF-ETEV study: prophylaxis of venous thromboembolic disease in critical care units in Spain. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1698-708.
38. Arabi Y, Al-Hameed F, Burns KEA et al. Statistical analysis plan for the Pneumatic Compression for Preventing Venous Thromboembolism (PREVENT) trial: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):182.
39. Nyquist P, Bautista C, Jichici D et al. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocrit Care*. 2016;24(1):47-60.
40. Halim T, Chhabra HS, Arora M, Kumar S. Pharmacological prophylaxis for deep vein thrombosis in acute spinal cord injury: an Indian perspective. *Spinal Cord*. 2014;52(7):547-50.
41. Zachariah J, Snyder KA, Graffeo CS et al. Risk of Ventriculostomy-Associated Hemorrhage in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Treated with Anticoagulant Thromboprophylaxis. *Neurocrit Care*. 2016;25(2):224-9.
42. Frydman Armand. Low-Molecular-Weight Heparins: An Overview of their Pharmacodynamics, Pharmacokinetics and Metabolism in Humans. *Haemostasis*. 1996;26 (suppl): 24-38.
43. Crowther MA, Berry LR, Monagle PT, Chan AKC. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate low-molecular-weight heparin. *Br J Haematol*. 2002;116(1):178-86.
44. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-Analysis?: Low-Molecular-Weight Heparin and Bleeding in Patients with Severe Renal Insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;144:673-684.
45. Welsby I, Ortel TL. Is it time for individualized thromboprophylaxis regimens in the ICU? *Crit Care Med*. 2015;43(2):500-1.
46. Vignon P, Dequin PF, Renault A et al. Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: The CIREA1 randomized trial. *Intensive Care Med*. 2013;39(5):872-80.