



**Prescripción de tromboprolifaxis farmacológica
en pacientes hospitalizados en el Hospital
Pasteur, Julio – Agosto 2018**

Br. Gastón Buonomo

Br. Ana Buschiazzo

Br. Aline Carrizo

Br. Andrés Castro

Br. Camila de León

Br. Mayte Puppo

Prof. Adj. Dr. Federico Roca – Hospital Pasteur

Asistente Dr. Gonzalo Silveira – Hospital
Pasteur

Hospital Pasteur, Montevideo

Ciclo de Metodología Científica II – 2018

Grupo N° 1

INDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | 3 |
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| Fisiopatología | 4 |
| Etiopatogenia | 5 |
| Manifestaciones clínicas y abordaje diagnóstico..... | 6 |
| Estratificación de riesgo de ETEV en pacientes hospitalizados..... | 7 |
| Medidas preventivas | 10 |
| Tromboprofilaxis..... | 12 |
| MATERIALES Y MÉTODOS..... | 14 |
| Operacionalización de las variables | 14 |
| Aspectos éticos | 16 |
| RESULTADOS | 17 |
| DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES | 21 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 23 |
| BIBLIOGRAFÍA | 24 |

RESUMEN

Introducción. La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es altamente frecuente. Sus dos presentaciones, la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), conllevan morbilidad y mortalidad elevadas. El paciente internado tiene mayor riesgo de ETE y la prescripción de tromboprolifaxis farmacológica lo reduce significativamente, aunque su prescripción sigue siendo subóptima en pacientes médicos y quirúrgicos.

Objetivos. Generales: a) identificar nivel de prescripción de tromboprolifaxis farmacológica en pacientes médicos y quirúrgicos, b) identificar factores que puedan influir en la sub-prescripción. Específico: comparar el grado de prescripción actual con resultados de estudios previos.

Material y métodos. Estudio observacional, descriptivo y transversal. Se incluyeron pacientes internados en salas de cirugía y medicina, mayores de 18 años, sin contraindicaciones para tromboprolifaxis. Se aplicaron los Scores de PADUA y CAPRINI para identificar riesgo de ETE. Para el riesgo de sangrado se utilizaron los Scores de HAS BLED e IMPROVE. Se registró: hemoglobina, crisis, azoemia y creatininemia. Se utilizó SPSS versión 25.0 y Graph Pad 7.05 para el análisis.

Resultados. Se registraron 157 pacientes, excluyendo a 39. De los 118 restantes, 54,2% corresponden a medicina y 45,8% a cirugía.

En medicina, 35 pacientes tenían indicación de tromboprolifaxis; en cirugía 46 ($p = 0,0003$). La prescripción fue adecuada en 77,1% y 54,4% en medicina y cirugía respectivamente ($p = 0,037$). El 33% de los pacientes menores a 40 años recibieron prescripción adecuada. Se comparó este grupo con el rango etario de 40 a 70 ($p = 0,4935$) y mayores de 70 ($p = 0,0085$).

La creatininemia elevada se asocia a subprescripción de tromboprolifaxis, no así los niveles de hemoglobina.

Conclusiones. La prescripción de tromboprolifaxis es subóptima. Los pacientes quirúrgicos tienen mayor riesgo de ETE y menor prescripción que los pacientes médicos. La edad y la creatininemia se asociaron a subprescripción. Las estrategias para aumentar la prescripción deben estar focalizadas en estos subgrupos de pacientes.

Palabras clave. ETE, TVP, TEP, tromboprolifaxis farmacológica.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa constituye un conjunto de entidades clínico-patológicas, caracterizadas por la obstrucción total o parcial del flujo venoso o arterial pulmonar, debido a la formación de un coágulo. Las principales manifestaciones son el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP). (1)

En base a registros multicéntricos, la incidencia anual de ETEV en Estados Unidos es de 117 por cada 100.000 habitantes (TVP: 48 por cada 100.000 habitantes; TEP: 69 por cada 100.000 habitantes), y de 116 por cada 100.000 habitantes en España. (2)

Al menos 100.000 muertes por año pueden ser atribuidas a esta enfermedad en Estados Unidos, y una de cada 10 muertes en la Unión Europea es por esta causa.(2)

En Latinoamérica, la mortalidad de los pacientes que presentan un TEP es de un 14,1% en Brasil (3), 14,8% en Colombia (4) y de un 7% en Argentina (5).

La incidencia y la mortalidad de la ETEV en Uruguay, se desconoce.

Dada la concomitancia de factores de riesgo adquiridos, la incidencia de ETEV aumenta en pacientes hospitalizados, constituyendo la principal causa de muerte prevenible en este subgrupo de pacientes. (6)

Fisiopatología

La ETEV es el resultado de una hemostasis patológica, en la cual existe un desbalance entre factores antitrombóticos y protrombóticos, a favor de estos últimos.

La hemostasis es el mecanismo fundamental de defensa que tiene el organismo para impedir la pérdida de sangre después de la lesión de un vaso.

La activación de este mecanismo se da por la interacción de diversos factores: la dinámica del flujo sanguíneo, ciertos componentes de la pared vascular, las plaquetas y proteínas provenientes tanto del plasma como de los tejidos.

La hemostasis se realiza en cuatro fases:

- Vasoconstricción tras la lesión, mediada por las células endoteliales y las plaquetas activadas.
- Hemostasia primaria: tapón hemostático. Ésta primera etapa es reversible y se genera con el fin de producir una superficie sobre la cual se reclutan y concentran los factores de la coagulación activados. Primero ocurre la adhesión plaquetaria al subendotelio vascular expuesto por la lesión, luego se genera la activación y por último, sucede la agregación.

- Hemostasia secundaria: formación y estabilización de la fibrina, tapón plaquetario. Esta segunda fase es irreversible, produciéndose una malla de fibrina insoluble, a través de la cascada de la coagulación. Esta vía está finamente controlada, con el fin de limitar el coágulo a la zona de lesión.
- Fibrinólisis: destrucción de la fibrina. Se da por activación del plasminógeno a plasmina.

Como analizaremos, diversas alteraciones a estos niveles pueden contribuir al desarrollo de la ETEV.

Etiopatogenia

La etiopatogenia de la ETEV se encuentra asociada principalmente a tres factores etiológicos que juntos constituyen la Triada de Virchow.

Uno de ellos es la estasis sanguínea, producida por la alteración del flujo sanguíneo con un aumento del tiempo de contacto entre algunos elementos sanguíneos (plaquetas activadas, factores de la coagulación, entre otros) con el endotelio, favoreciendo la trombogénesis. Esto puede generarse por inmovilización por intervenciones o internaciones prolongadas, como es el caso de los pacientes incluidos en nuestro estudio.

Otro factor es la lesión endotelial, que genera vasoconstricción mediada por endotelina I y un estado proinflamatorio que es generado por el factor activador de plaquetas, induciendo así un estado protrombótico.

El tercer y último factor es la hipercoagulabilidad. Representa cualquier alteración en las vías de la coagulación que predispone a la trombosis o que provoca una alteración de la composición de la sangre (por ejemplo, por mutaciones en el gen del factor V o en el de protrombina).

Existen diversos factores de riesgo que predisponen a la ETEV, estos pueden ser tanto adquiridos como hereditarios. Dentro de los adquiridos se encuentran: edad, reposo, presencia de cáncer activo, cirugía mayor a 40 minutos, infección, antecedentes de ETEV, entre otros. De los hereditarios se destacan coagulopatías como la mutación del factor V de Leiden, el gen de la protrombina 20210A, entre otros.

En los pacientes hospitalizados, existe una asociación de factores de riesgo, destacándose: traumatismos, cirugías mayores a 40 minutos, sepsis, inmovilización, vías venosas centrales. (7)

Manifestaciones clínicas y abordaje diagnóstico

Como mencionamos previamente, las formas clínicas de la ETEV son la TVP y el TEP.

La trombosis venosa profunda se define como un proceso clínico patológico caracterizado por la formación de un trombo en el interior de una vena del sistema venoso profundo dado en general en los miembros inferiores. En pacientes internados, quienes frecuentemente se hallan con disminución de su movilidad, se manifiesta primero en los senos venosos de las pantorrillas donde el flujo se ve enlentecido. La clínica se caracteriza por presentar edema asimétrico a predominio del miembro inferior afectado, con dolor y empastamiento del mismo.

El diagnóstico de TVP es de presunción clínica y de confirmación mediante eco Doppler.

El tromboembolismo pulmonar es una entidad definida como la oclusión parcial o total del lecho vascular pulmonar ocasionada por un trombo que en el 80% de los casos se originan en el sistema venoso de las extremidades inferiores o de la región pélvica. Presenta clínica muy inespecífica, dificultando el diagnóstico. Los signos más frecuentes son la disnea, el síncope, la hipotensión y la cianosis.

El diagnóstico de TEP se basa en la presunción clínica y se confirma mediante estudios de imagen: angio – tomografía computada de tórax o centellograma pulmonar de ventilación-perfusión. La presunción clínica se apoya en escalas de probabilidad clínica, como el Score de Wells, o el Score de Génova.

El Score de Wells es un modelo predictivo donde se combinan diferentes signos y factores de riesgo, permitiendo categorizar a los pacientes con alta, moderada o baja probabilidad de padecer la afección.

| Manifestaciones clínicas | Puntos |
|---|--------|
| TEP o TVP previa | 1,5 |
| Ritmo cardíaco \geq 100 cpm | 1,5 |
| Cirugía o inmovilización en las últimas 4 semanas | 1,5 |
| Hemoptisis | 1 |
| Cáncer activo | 1 |
| Signos clínicos de TVP | 3 |
| Diagnóstico alternativo menos probable que la TEP | 3 |

Se clasifica en TEP de:

- Alta probabilidad \geq 7
- Moderada probabilidad 2 – 6
- Baja probabilidad $<$ 2

Dentro de los estudios de imagen, el gold – standard para el diagnóstico, es la Angio – tomografía computada multi-corte de arterias pulmonares, con sensibilidad y especificidad comparable al centellograma pulmonar de ventilación – perfusión.

Por último, contamos con un parámetro biológico que es el Dímero – D, su concentración se encuentra elevada en la trombosis a causa de la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. Su importancia radica en el valor predictivo negativo, dado que valores normales descartan el diagnóstico de TEP con una confianza del 95%. La positividad del mismo tiene muy baja especificidad debido a que distintas situaciones clínicas (infección, cirugía, cáncer, etc) pueden elevarlo.

Estratificación de riesgo de ETEV en pacientes hospitalizados

Para estratificar el riesgo de ETEV, actualmente se encuentra validado el score de Padua (Padua Predictor Score) en pacientes médicos, mientras que en pacientes quirúrgicos se utiliza el score de Caprini. Dichos scores tienen implicancia en la indicación de tromboprofilaxis.

El score de Padua se validó en un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a 1180 pacientes en la Universidad de Padua, Italia. A los pacientes seleccionados se les aplicó dicho score, obteniendo así 469 pacientes con alto riesgo de trombosis y 711 con bajo riesgo de trombosis. A 186 pacientes con alto riesgo de trombosis, se les inició tromboprofilaxis, mientras que a los 283 restantes no se les realizó ninguna intervención. Los resultados arrojaron que del primer grupo solamente el 2,2% presentó ETEV y el 1,6% presentó sangrados, mientras que, en el segundo grupo, el 11% presentó ETEV. A los pacientes de bajo riesgo, no se les realizó tromboprofilaxis, presentando solamente 2 casos de ETEV. (8)

El score de Padua consta de la presencia de: cáncer activo, antecedentes personales de ETEV, inmovilidad ≥ 3 días, trombofilia conocida, trauma o cirugía en los últimos 30 días, insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebro vascular (ACV), infección aguda o enfermedad reumática, obesidad con $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, tratamiento hormonal actual y edad ≥ 70 años.

| Criterio | Puntos |
|---|---------------|
| Cáncer activo | 3 |
| Antecedente de ETEV | 3 |
| Inmovilidad durante 3 días o más | 3 |
| Trombofilia conocida | 3 |
| Trauma o cirugía en los últimos 30 días | 2 |
| Insuficiencia cardíaca o respiratoria | 1 |
| IAM o ACV | 1 |
| Infección aguda o enfermedad reumática | 1 |
| Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²) | 1 |
| Tratamiento hormonal actual | 1 |
| Paciente \geq 70 años | 1 |

Presentan alto riesgo de trombosis los pacientes que alcancen un puntaje total \geq 4, beneficiándose de recibir tromboprofilaxis.

Como se mencionó anteriormente, en los pacientes con patología quirúrgica, se encuentra validado el score de Caprini. Éste toma en cuenta variables como: edad, el IMC, la duración de la cirugía, el antecedente de cáncer, el antecedente personal de trombofilia y de ETEV, antecedentes recientes como: trauma, fracturas, lesión medular aguda, entre otros.

| 1 punto (cada variable) | 2 puntos (cada variable) | 3 puntos (cada variable) | 5 puntos (cada variable) |
|---|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Edad: 40 - 60 años <input type="checkbox"/> Cirugía menor prevista <input type="checkbox"/> Antecedentes de cirugía mayor (<1 mes) <input type="checkbox"/> Varices de miembros inferiores <input type="checkbox"/> Enfermedad inflamatoria intestinal <input type="checkbox"/> Edemas de miembros inferiores <input type="checkbox"/> Obesidad: IMC>30 <input type="checkbox"/> Infarto de miocardio (<1 mes) <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca congestiva (<1 mes) <input type="checkbox"/> Sepsis (<1 mes) <input type="checkbox"/> Neumopatía grave (<1 mes) <input type="checkbox"/> Alteración de pruebas de función respiratoria <input type="checkbox"/> Transfusión sanguínea (<1 mes) <input type="checkbox"/> Anticonceptivos orales / Terapia hormonal sustitutiva <input type="checkbox"/> Embarazo / puerperio reciente (<1 mes) <input type="checkbox"/> Antecedente de mortinatalidad / aborto recurrente | <input type="checkbox"/> Edad: 61 - 74 años <input type="checkbox"/> Intervención quirúrgica mayor (>60 min) <input type="checkbox"/> Intervención artroscópica (>60 min) <input type="checkbox"/> Intervención laparoscópica (>60 min) <input type="checkbox"/> Antecedente de cáncer <input type="checkbox"/> Obesidad mórbida: IMC>40 <input type="checkbox"/> Encamado actual <input type="checkbox"/> Prótesis o yesos de miembros inferiores <input type="checkbox"/> Catéter venosa central | <input type="checkbox"/> Edad: >75 años <input type="checkbox"/> Intervención quirúrgica mayor (2 a 3 horas) <input type="checkbox"/> Obesidad mórbida: IMC>50 <input type="checkbox"/> Antecedente personal de ETEV <input type="checkbox"/> Antecedente familiar de ETEV <input type="checkbox"/> Cáncer o quimioterapia actual <input type="checkbox"/> Factor V Leiden (+) <input type="checkbox"/> Protrombina 20210A (+) <input type="checkbox"/> Homocisteína sérica elevada <input type="checkbox"/> Anticoagulante lúpico positivo <input type="checkbox"/> Anticuerpos anticardiolipina elevados <input type="checkbox"/> Trombocitopenia inducida por heparina* <input type="checkbox"/> Otras trombofilias | <input type="checkbox"/> Artroplastia programada de miembros inferiores <input type="checkbox"/> Fractura de cadera, pelvis o pierna (<1 mes) <input type="checkbox"/> EVC (<1 mes) <input type="checkbox"/> Politraumatismo (<1 mes) <input type="checkbox"/> Lesión medular aguda (<1 mes) <input type="checkbox"/> Intervención quirúrgica mayor (>3 horas) |
| SUMA _____ | SUMA _____ | SUMA _____ | SUMA _____ |

IMC: Índice de masa corporal. <1 mes: en el último mes. EVC: Evento vascular cerebral. *No usar heparinas.

Lobastov K. y cols reportaron en 2015 la validez de la utilización del score de Caprini en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y la incidencia de TVP. Se incluyeron 140 pacientes internados en edades comprendidas entre 40 y 83 años a los que se les había realizado una cirugía

mayor; aplicando el score de Caprini se observó que la puntuación varió entre 5 y 15 puntos entre toda la población estudiada. Los pacientes se dividieron en tres grupos: Caprini de 5 a 8 puntos, Caprini de 9 a 11 puntos, Caprini de 12 a 15 puntos. Ese puntaje se correlacionó con la incidencia de TVP para cada grupo y se determinó que ésta fue de 2% en el primer grupo, 26% en el segundo grupo y 65% en el último. Frente a éstos resultados, se concluyó que existe una asociación importante entre el score de Caprini y la incidencia de TVP postoperatoria.(9)

Para este score un puntaje ≥ 5 , indica alto riesgo de ETEV. En pacientes con puntaje ≥ 3 está recomendada la prescripción de tromboprofilaxis farmacológica.

A su vez, contamos con el score de HAS – BLED y score IMPROVE que estiman el riesgo de sangrado, para poder realizar una correcta relación riesgo/beneficio previo a la prescripción de tromboprofilaxis farmacológica. A pesar de obtener un puntaje alto del score, ninguno de los dos representa una contraindicación absoluta para la prescripción de tromboprofilaxis farmacológica.

El score IMPROVE fue validado en un estudio con 15.156 pacientes médicos en el cual mediante la aplicación de dicho score se clasificó según el riesgo de sangrado. Se demostró que los factores de riesgo independientes para sangrado son: úlcera gastroduodenal activa, sangrado los tres meses previos al ingreso hospitalario, plaquetopenia $< 50.000 /\text{mm}^3$. Los factores de riesgo menores de sangrado son: edad, falla hepática y/o renal, ingreso a UCI, utilización de vía venosa central, enfermedad reumática, cáncer y sexo masculino. Cada uno de los factores de riesgo que se utilizaron en dicho estudio, son parte de los que se encuentran en el score IMPROVE. De acuerdo con el puntaje obtenido en la aplicación del score, se estima el riesgo de sangrado. (10) (11)

El score HAS – BLED fue validado para estimar el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular en un estudio realizado en Inglaterra publicado en el año 2010. Este estudio prospectivo incluyó un total de 5.333 pacientes durante el año 2003 y 2004. El score HAS – BLED incluye factores de riesgo considerados mayores como ACV previo, abuso de alcohol, presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg. También toma en cuenta: alteración de la función renal y hepática, predisposición o antecedentes de sangrados, INR lábil, edad > 65 años y uso de drogas como antiagregantes plaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos. En la práctica clínica se extendió su uso no solamente a pacientes con fibrilación auricular, siendo útil también para evaluar el riesgo/beneficio a la hora de iniciar un tratamiento anticoagulante o de tromboprofilaxis.(12)

| | Variable | Puntos |
|---|-----------------------------|--------|
| H | Hipertensión | 1 |
| A | Alteración renal y hepática | 1 o 2 |
| S | ACV | 1 |
| B | Sangrado | 1 |
| L | INR lábil | 1 |
| E | Edad > 65 años | 1 |
| D | Drogas o alcohol | 1 o 2 |

Medidas preventivas

Como medidas de prevención de ETEV se cuenta con medidas de profilaxis farmacológicas o físicas. Dentro de las primeras, se encuentran las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y la heparina no fraccionada (HNF).

Las HBPM son fármacos con acción anticoagulante cuyo mecanismo de acción consiste en la activación de la antitrombina III, siendo ésta una enzima que inhibe los factores de la coagulación. Se obtienen por técnicas de fraccionamiento y síntesis de la HNF. Poseen un alto índice de biodisponibilidad cuando se las administra por vía subcutánea, alcanzando sus concentraciones máximas a las 2 – 4 horas. La cinética de eliminación depende de la función renal, por lo que se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No atraviesa la barrera hemato-placentaria, por lo que es de elección en embarazadas, más que nada en el primer y tercer trimestre.

Dentro de las HBPM, la más utilizada es la enoxaparina con dosis de 40 mg/día, con una vida media de 4,5 horas.

No requiere de controles de laboratorio, a excepción de pacientes con insuficiencia renal severa, embarazo y obesidad.

La HNF es una mezcla de polímeros cuyos pesos moleculares varían entre 5 y 30 kD. Su acción fundamental consiste en unirse a la antitrombina, lo que provoca que acelere 1000 veces la velocidad de acción de ésta. La dosis recomendada es 5000 UI. vía subcutánea, 2 – 3 veces al día. Diversos ensayos clínicos randomizados compararon la acción de HBPM y HNF sin demostrar diferencias significativas en las tasas de TVP o sangrado. (5)(13)

En la práctica, se prefiere la HBPM sobre la HNF por la ventaja que implica administrar una sola dosis diaria a diferencia de las 2 o 3 necesarias de la HNF.

Como contraindicación para recibir la tromboprofilaxis farmacológica, están demostrados el sangrado activo, reacciones adversas a la heparina (como la trombocitopenia inducida por heparina), trombocitopenia $\leq 50.000 /\text{mm}^3$, anticoagulación, pacientes en perioperatorio (24 horas previas y 12 horas posteriores al acto quirúrgico).(14)

En cuanto a las medidas físicas, la mayoría de los estudios incluyeron pacientes quirúrgicos siendo escasa la evidencia para pacientes médicos. Se indican principalmente en pacientes con alto riesgo de sangrado o en los que está contraindicada la tromboprofilaxis farmacológica. La evidencia recomienda hacer el cambio a una medida farmacológica tan pronto como el riesgo de sangrado sea bajo o se haya invertido la contraindicación.(15)

Los métodos probados son: compresión neumática intermitente (CNI) y medias de compresión elástica; sólo las primeras han demostrado reducción significativa del riesgo de ETEV en comparación con placebo.

El mecanismo por el que disminuyen el riesgo de ETEV es aumentar el flujo sanguíneo en las venas del sistema profundo de los miembros inferiores evitando la estasis venosa. (16)

Además, disminuye la activación del factor inhibidor del plasminógeno aumentando así la actividad fibrinolítica endógena. (17) Se debe instaurar lo antes posible y mantener de forma continuada hasta el alta hospitalaria, pudiendo discontinuarse mientras el paciente esté deambulando y aplicarse nuevamente cuando se retome el reposo. Es importante controlar el cumplimiento y ajuste adecuado de estos dispositivos para aumentar su efectividad.

La mayor parte de la evidencia concuerda en que estas medidas reducen la incidencia de ETEV si se compara con no utilizar ninguna medida de prevención, no obstante, esta medida no altera la mortalidad de los pacientes. (18)(19)

Las lesiones en la piel son una complicación conocida de estos métodos, sobre todo en la población de adultos mayores frágiles, aunque no hay evidencia al respecto. Se contraindican en pacientes con lesiones isquémicas causadas por enfermedad vascular periférica, también en obesos mórbidos, neuropatía diabética, lesiones de piel y partes blandas en miembros inferiores. (20)

Tromboprofilaxis

La tromboprofilaxis farmacológica es una medida útil y efectiva que ha demostrado en varios estudios internacionales la disminución en la incidencia de ETEV en pacientes médicos y quirúrgicos y también de la mortalidad en éstos últimos.

Tres estudios prospectivos randomizados, control – placebo, doble ciego, ARTEMIS, MEDENOX y PREVENT, estudiaron más de 800 pacientes hospitalizados cada uno, presentando todos alto riesgo de trombosis de acuerdo a los factores de riesgo (conocidos y/o propios de la patología aguda intercurrente). En los tres trabajos, se concluye que en aquellos pacientes que recibieron medidas farmacológicas de tromboprofilaxis, se redujo el riesgo relativo de ETEV en hasta un 63%. En una revisión sistemática con metaanálisis, realizada en Canadá, se afirma que la incidencia de TVP en pacientes que recibieron tromboprofilaxis farmacológica fue 2,7%, mientras que en los pacientes que no la recibieron fue de 5,3%. (21)

El estudio ENDORSE, que incluyó 358 hospitales en 32 países, constató que solamente un 58% de los pacientes quirúrgicos y un 39% de los pacientes médicos con indicación de tromboprofilaxis, efectivamente la recibía. Del mismo estudio se constata que los pacientes quirúrgicos tienen mejores niveles de prescripción que los pacientes médicos. (22)

En nuestro medio existen numerosos estudios realizados en medio hospitalario y mutual, que demuestran un alto nivel de sub-prescripción de la tromboprofilaxis farmacológica. En un estudio realizado en el Hospital Maciel de Montevideo en el año 2010, se constató que sólo un 70% de los pacientes quirúrgicos y un 49% de los pacientes médicos que tenían indicación de tromboprofilaxis, la recibían efectivamente. (23)

Otro estudio descriptivo elaborado en el Hospital de Clínicas en conjunto con dos centros mutuales de Montevideo, que incluyó 316 pacientes, afirma que solamente un 18% de los casos recibía correctamente la tromboprofilaxis. Para los pacientes del servicio de medicina el porcentaje correspondió a un 35%, mientras que en los quirúrgicos fue de 12%, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p < 0,025$). (24)

En los años 2014 y 2015 en el Hospital Pasteur de Montevideo se realizó un estudio que incluyó a todos los pacientes internados en salas de medicina. Con un año de diferencia se realizaron dos cortes transversales. En el primero se observó que el 60% de los pacientes que tenían indicación de tromboprofilaxis la estaban recibiendo correctamente. Luego de un año, en el cual se realizaron diversas intervenciones educativas y formativas, se analizaron los datos de un nuevo corte que elevó la cifra a 81%, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.0062$). (25)

Si bien se encuentran ampliamente demostrados los beneficios y la eficacia de la utilización de estas medidas de prevención, así como también la validez de los scores de Padua y Caprini, la tromboprofilaxis sigue estando sub-indicada.

Considerando la relevancia clínica de la tromboprofilaxis farmacológica y teniendo en cuenta la sub-prescripción considerada anteriormente, este grupo de trabajo se propone los siguientes objetivos: a) identificar el nivel de prescripción de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes médicos y quirúrgicos del Hospital Pasteur, b) identificar factores que puedan asociarse o influir en la sub-prescripción de esta, ya sea inherentes al paciente o al servicio del Hospital (medicina, cirugía).

Como objetivo secundario, se propone: a) comparar el grado de prescripción actual con los resultados de los estudios realizados en el 2016 en el mismo Hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, se utilizó un muestreo por conveniencia.

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años, hospitalizados por patologías de tratamiento médico o quirúrgico que presentaran una estancia en el servicio de por lo menos 72 horas, durante el período Julio – Agosto del 2018.

Se excluyeron a aquellos pacientes que tuvieran contraindicación absoluta para el uso de trombopprofilaxis farmacológica (sangrado activo, plaquetopenia menor a $50.000/\text{mm}^3$, reacciones de hipersensibilidad a la heparina), pacientes que estaban recibiendo tratamiento anticoagulante y aquellos que se encontraran en período perioperatorio (24 horas previas o 12 horas posteriores al acto quirúrgico) al momento de la recolección.

Se registraron las historias clínicas, con previa firma del consentimiento informado por parte de cada paciente.

Para evaluar el riesgo de trombosis venosa se aplicaron los scores de PADUA y Caprini para los pacientes médicos y quirúrgicos, respectivamente. Para determinar el riesgo de sangrado se utilizaron las escalas HAS-BLED e IMPROVE.

Se registraron datos analíticos: valores de hemoglobina, índices hematimétricos, valor del filtrado glomerular, crisis sanguínea, recuento plaquetario, valores del funcional y enzimograma hepático, registrando además, antecedentes personales y causa que motivó el ingreso.

El registro de los datos se realizó sin previo aviso a los servicios correspondientes, para que la intervención del equipo observador no constituyera un sesgo.

Operacionalización de las variables

La variable dependiente será la prescripción de trombopprofilaxis, la cual es dicotómica (si/no). Serán tomadas en cuenta variables tanto cuantitativas como cualitativas. Dentro de las primeras incluiremos: edad, creatininemia, azoemia, peso, altura, recuento plaquetario, índices hematimétricos (VCM, HCM), hemoglobina, Score de Padua, Score de Caprini, HAS-BLED, IMPROVE. Las cualitativas comprenden: sexo, cáncer activo (últimos 6 meses), antecedentes de ETEV, reducción de movilidad (3 días o más), trombofilia conocida, trauma o cirugía en los

últimos 30 días, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular, infección aguda, enfermedad reumática, obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), tratamiento hormonal actual, cirugía menor prevista, antecedente de cirugía mayor (menor a un mes), tiempo de cirugía mayor, várices de MMII, enfermedad inflamatoria intestinal, edemas de MMII, sepsis (menor a un mes), neumopatía grave (menor a un mes), alteración de pruebas de función respiratoria, transfusión sanguínea (menor un mes), embarazo/puerperio (menor a un mes), antecedentes de aborto recurrente, intervención quirúrgica mayor a 60 minutos (menor a 1 mes), intervención artroscópica mayor a 60 minutos (el último mes), intervención laparoscópica mayor a 60 minutos (menos a un mes), antecedentes de cáncer, postrado actual, prótesis o yesos de MMII (en el último mes), vía venosa central, antecedente familiar de ETEV, factor V Leiden, protrombina 20210A, homocisteína sérica elevada, anticoagulante lúpico positivo, anticuerpos anticardiolipina elevados, trombocitopenia inducida por heparina, otras trombofilias, artroplastia programada de MMII, fractura de cadera pelvis o cadera (menor a un mes), politraumatismo (menor a un mes), lesión medular aguda (menor a un mes), hipertensión sistólica $\geq 160 \text{ mmHg}$, insuficiencia renal (filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min}$), insuficiencia hepática ($INR > 1,5$), sangrado mayor o predisposición al mismo, INR lábil (tiempo en rango terapéutico $< 60\%$), consumo de drogas, consumo de alcohol, internación en cuidados intensivos, hemorragia (3 meses previo a la internación), hemorragia activa, ulcera gastro-duodenal activa.

Se estableció como alto riesgo de ETEV un valor ≥ 4 según el score de Padua, y un valor ≥ 5 según el score de Caprini, considerando que la indicación de profilaxis farmacológica es recomendada en Padua ≥ 4 para pacientes médicos y Caprini ≥ 3 para pacientes quirúrgicos, ya que también incluye los pacientes de riesgo moderado en este último grupo.

En cuanto al riesgo de sangrado, según el IMPROVE, un valor de 1 significa un 0,5%, 4 corresponde a un 1,6% de riesgo, 7 a 4,1%, 15 a 14%. Utilizando el HAS – BLED se puede estimar el riesgo según el valor que se obtenga: 1 corresponde a 1,13%, 2 corresponde a 1,88%, 3 a 3,74%, 4 a 8,70%, 5 a 12,50%. (12)

Para el análisis estadístico se utilizó el Software IBM SPSS Statistics versión 25 y para la realización de gráficas utilizamos el Graph Pad Prism versión 7.05.

Se estableció como nivel de significancia estadística un valor $- p < 0,05$. Se utilizó el test de Chi Cuadrado para realizar el análisis de las siguientes variables: sexo, indicación, prescripción y sobre-prescripción de tromboprofilaxis por servicios y rango etario. Así mismo se utilizó este test para la comparación con el estudio del 2016. Se utilizaron pruebas paramétricas como test de “T” – Student para analizar la variable edad ya que tiene una distribución normal. Cuando la

distribución no fue normal como ocurre con las variables HAS – BLED, IMPROVE, Hb y creatininemia, se utilizaron pruebas no paramétricas como Mann – Whitney. Se realizó un modelo de regresión logística utilizando como variable dependiente, la prescripción adecuada de tromboprofilaxis y como variables independientes: HAS – BLED, IMPROVE, edad, creatininemia, servicio (cirugía vs medicina).

Los datos categóricos fueron expresados de forma numérica y como proporción sobre el total de pacientes para cada subgrupo de análisis.

Aspectos éticos

Previo a la realización del estudio se obtuvo autorización por parte de dirección del Hospital Pasteur, se obtuvo asimismo aprobación por el Comité de Ética de Facultad de Medicina – UdelaR.

RESULTADOS

Se registraron 157 pacientes (media de edad 62,66 años), de los cuales fueron excluidos 39, 18 por presentar indicación de anticoagulación previa, 6 por presentar sangrado activo, 8 por llevar tiempo de admisión menor a 3 días, 10 por estar en período perioperatorio, 4 por tener un recuento de plaquetas menor a 50000/mm³. No se excluyó ningún paciente por reacción adversa a la heparina.

De los 115 pacientes incluidos, 55,7% correspondían al servicio de medicina, 44,3% a cirugía. (Tabla 1)

| Características demográficas | Medicina (n=64) | Cirugía (n=51) | Valor p |
|------------------------------|-----------------|----------------|---------|
| Edad | 63.2±18.4 | 60.7±15.9 | 0,444 |
| Mujeres | 37 (57.8%) | 30 (58.8%) | 0,913 |
| Hombres | 27(42.2%) | 21(41.2%) | |

Tabla 1. Características demográficas población

En el servicio de medicina, de 64 pacientes incluidos, 35 (54,7%) presentaron alto riesgo de ETEV, de los cuales 27 (77.1%) recibieron tromboprofilaxis adecuadamente. De los 29 pacientes sin alto riesgo de ETEV, 14 (48.3%) recibieron tromboprofilaxis sin indicación.

En el servicio de cirugía, de 51 pacientes incluidos, 44 (86,2%) presentaban indicación, de los cuales 24 (54.5%) la recibieron correctamente. De los 7 pacientes sin indicación, 3 (43%) recibieron tromboprofilaxis.

Se constató mayor proporción de pacientes con alto riesgo de ETEV en servicio quirúrgico en comparación con medicina (86.2% vs 54.7%, p = 0,0003). (Figura 1)

Entre los pacientes de alto riesgo, se constataron mayores niveles de prescripción en el servicio de medicina en comparación con los servicios quirúrgicos (77.1% vs 54.5%, p = 0.0370). (Figura 2)

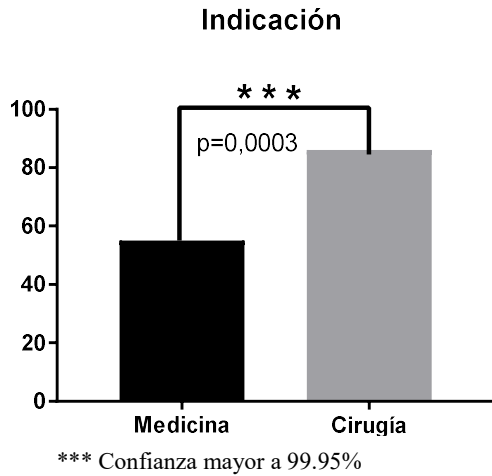


Figura 1. Indicación servicio de medicina vs cirugía

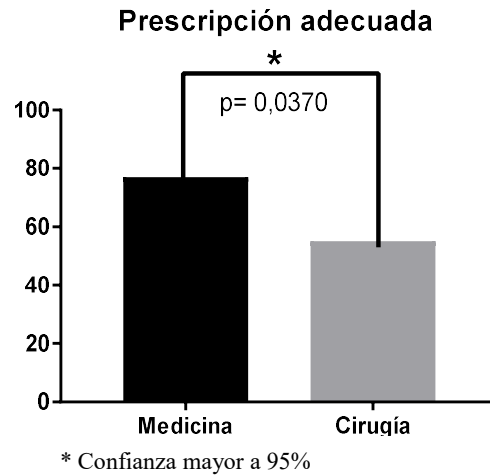


Figura 2. Prescripción servicio de medicina vs cirugía

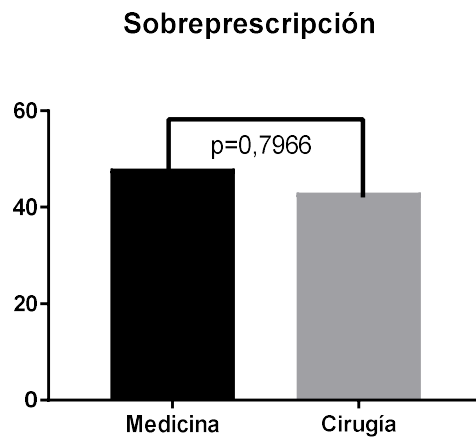


Figura 3. Sobre prescripción servicio de medicina vs cirugía

Según rangos etarios, se observó un nivel de indicación de 6/15 (40%) en el grupo de edad \leq a 40 años, 33/51 (64.7%) entre 40 a 70 años y 40/49 (81.6%) en \geq a 70 años, la diferencia entre los grupos es estadísticamente significativa ($p=0,007$), (Figura 4).

Respecto a la prescripción en esos grupos, se constató un nivel de 2/6 (33,3%) en edad \leq a 40 años, 16/33 (48.5%) entre 40 a 70 años y 33/40 (82.5%) en \geq a 70 años, con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, ($p=0.0026$), (Figura 5).

Respecto a la sobre prescripción, se constató un nivel de 4/9 (44.4%), en edad \leq a 40 años, 12/18 (66.7%) entre 40 a 70 años y 1/9 (11.1%) en \geq a 70 años, con diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, ($p=0,0239$), (Figura 6)

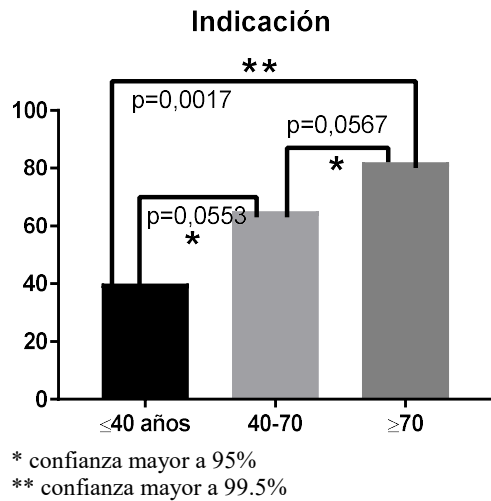


Figura 4. Indicación entre rangos etarios

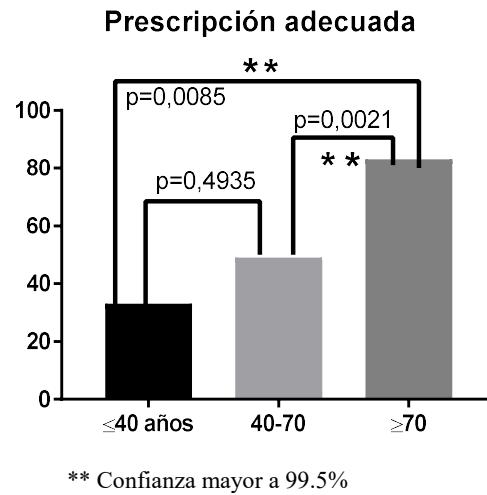


Figura 5. Prescripción entre rangos etarios

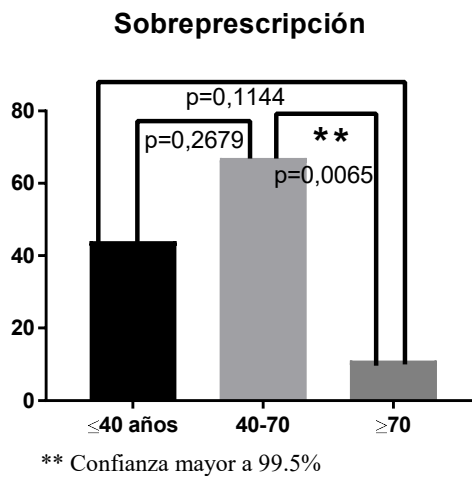


Figura 6. Sobre prescripción entre rangos etarios

En cuanto a la indicación, se encontró diferencia significativa entre los grupos de edad \leq a 40 años y \geq a 70 años ($p=0,0017$).

En cuanto a la prescripción se encontraron diferencias significativas entre los mismos grupos etarios ($p=0,0085$) y entre los grupos de 40 a 70 años vs \geq a 70 años ($p=0,0021$).

En cuanto a la sobre prescripción se constató un mayor nivel de prescripción entre el grupo de 40 a 70 años en relación al grupo \geq a 70 años (66.7% vs 11.1%, $p = 0,0065$).

Se comparó el nivel de prescripción del corte actual en servicio de medicina con el corte realizado en 2016, el cual mostró un nivel de prescripción adecuada de 81%, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa (77.1% vs 81%, $p = 0.5902$).

Se constató un mayor nivel de HAS – BLED en pacientes que presentaron prescripción correcta en relación a los pacientes con sub-prescripción (media: 1.45 SD: 0.923 vs media: 1.0 SD: 1.1, $p = 0.046$).

Se constataron niveles mayores de IMPROVE en pacientes con prescripción adecuada en relación a los pacientes con sub-prescripción, con diferencia estadísticamente significativa (media: 3.80 SD: 2.15 vs media: 2.57 SD: 1.35, $p = 0.014$).

No hubo diferencias significativas en los niveles de hemoglobina entre los grupos de adecuada prescripción y los de sub-prescripción ($p = 0.141$).

En el modelo de regresión logística, se destaca que el pertenecer a servicio quirúrgico (OR 0.22, IC^{95%} 0.068 – 0.712) y presentar mayores niveles de creatina (OR 0.36, IC^{95%} 0.133 – 0.956) se asocia a menor probabilidad de prescripción adecuada, y mayores niveles de IMPROVE (OR 2.11, IC^{95%} 1.318 – 3.364) a mayor probabilidad de prescripción adecuada. (tabla 2.).

| | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) |
|------------------------------------|--------|----------------|-------|----|-------|--------|
| Servicio (cat. Ref.: Medicina) (1) | -1,512 | 0,598 | 6,388 | 1 | 0,011 | 0,221 |
| Creatinina | -1,031 | 0,503 | 4,199 | 1 | 0,04 | 0,357 |
| IMPROVE | 0,745 | 0,239 | 9,71 | 1 | 0,002 | 2,106 |
| Constante | 0,464 | 0,673 | 0,475 | 1 | 0,491 | 1,591 |

Tabla 2. Modelo de regresión logística. Variable dependiente: prescripción adecuada.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El nivel de prescripción adecuada fue mayor en los servicios de medicina con respecto a los servicios quirúrgicos con nivel de significación estadística. Comparando estos resultados con otros estudios como el ENDORSE, se obtuvieron similares niveles de prescripción. Por otro lado, en estudios realizados previamente en nuestro medio, tanto en el Hospital de Clínicas como en el Hospital Maciel, se observó la misma tendencia en cuanto a la prescripción. (20)(24)(25)

Por otro lado, la mayoría de los pacientes con alto riesgo de ETEV corresponden a los pacientes internados en los servicios quirúrgicos. Este hallazgo también demostró significación estadística a pesar del n reducido utilizado (115 pacientes).

Si consideramos que los pacientes quirúrgicos son los de mayor riesgo y que en éstos, el beneficio de la tromboprolifaxis implica una reducción de la mortalidad, parece importante la necesidad de focalizar las estrategias para aumentar la prescripción en este subgrupo.

Es de destacar que este estudio puede presentar un sesgo vinculado a la percepción del riesgo de sangrado, lo cual no implica una contraindicación en la prescripción, pero sí influye en la decisión de indicar la misma. La percepción de dicho riesgo implica cierto grado de subjetividad. En el caso de los pacientes quirúrgicos, que conllevan un mayor riesgo de sangrado, podría estar influyendo en la sub-prescripción de ésta.

Sin embargo, cuando aplicamos el score de HAS-BLED e IMPROVE para establecer el riesgo de sangrado, el grupo de pacientes con sub-prescripción, presentaban menor riesgo en forma estadísticamente significativa, con respecto a los pacientes con prescripción adecuada. Este dato va en contra del supuesto de que la sub-prescripción está favorecida por un riesgo de sangrado elevado.

El grupo de pacientes menores de 40 años, presentaron muy bajo nivel de prescripción comparativamente con los mayores de 40. Si bien pueden existir otras variables que estén influyendo en este hallazgo, parece lógico deducir que la edad actúa como factor distractor, siendo determinante en la sub-indicación de tromboprolifaxis farmacológica en los pacientes jóvenes. Además, la prescripción adecuada demostró ser mayor en el grupo de pacientes mayores de 70 años, comparados con los pacientes en rango etario de 40 a 70 años. Esto permite inferir que la edad mayor, se asocia a una prescripción más adecuada.

En el modelo de regresión se pudo observar que niveles mayores de creatinina se asociaron con mayor probabilidad de sub-prescripción, lo cual nos hace suponer que la presencia de injuria renal puede ser uno de los elementos que intervienen en la decisión de no realizar tromboprolifaxis

farmacológica aún cuando está indicada, si bien no constituye una contraindicación para la misma.

Con respecto al análisis de otras variables, como la presencia de anemia, no se pudo demostrar una asociación directa de las mismas con respecto a la sub-prescripción de trombotoprofilaxis. De todas formas, no podemos descartar dicha asociación dado que el n de este estudio es bajo.

El subgrupo de pacientes internados en medicina se comparó con un estudio previo realizado en el 2016, en el mismo hospital, considerando que la metodología del estudio fue similar. El nivel de prescripción adecuada en este subgrupo evidencia una tendencia a disminuir en el 2018 respecto al 2016, sin llegar a constituir una diferencia estadísticamente significativa. Este hallazgo es preocupante e implica también la necesidad de implementar estrategias que permitan mejorar o al menos mantener los niveles de prescripción. La medición del grado de prescripción debería constituir uno de los indicadores de calidad de la asistencia y un factor no menos importante a considerar en la seguridad del paciente internado. (25)

Otro dato de interés es el alto nivel de sobre-prescripción de trombotoprofilaxis farmacológica en los pacientes internados en medicina y cirugía, sin demostrarse diferencias significativas entre ambos grupos. El rango etario con mayor nivel de sobre-prescripción fue el de 40 a 70 años. Las implicancias clínicas (sangrados) y económicas de la sobre-prescripción, no fueron evaluados en el presente estudio. Sin embargo, parece importante poder diseñar estrategias para reducir la misma.

A modo de conclusión, los pacientes internados en cirugía, si bien constituyen los de mayor riesgo y mayor beneficio de la trombotoprofilaxis, tienen un nivel de prescripción más bajo. Los pacientes menores a 40 años también presentan un muy bajo nivel de prescripción y es en estos dos grupos donde deberían proyectarse estrategias para aumentar la prescripción. No podemos definir claramente cual o cuales son los factores que más influyen en la sub-prescripción. Así mismo, la sobre-prescripción en los pacientes internados es un problema tanto en salas de medicina como de cirugía. Para evaluar las consecuencias de ésta, sería necesario realizar un estudio dirigido.

Tal como nos planteamos al comienzo de nuestro trabajo, creemos pertinente realizar una instancia de devolución en la institución con el fin de dar a conocer nuestros resultados, aportando herramientas para la planificación de posibles intervenciones que permitan mejorar los niveles de prescripción actuales.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a las autoridades del Hospital Pasteur: directora Dra. Loreley Martínez, subdirector Dr. Federico Martiarena.

A la Prof. Dra. Mabel Goñi, por su buena predisposición.

A los equipos de asistencia de las diferentes salas por su valiosa colaboración, en especial al equipo de la sala 106 por compartir sus instalaciones con nosotros.

Al Dr. Alejandro Buschiazzo por su asesoramiento estadístico.

Al Dr. Federico Roca y al Dr. Gonzalo Silveira por acompañarnos en este proyecto y por brindarnos apoyo en todo momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison J. Principios de Medicina. 18, editor. Mc Graw Hill; 2012.
2. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44(2):62–9.
3. Sr K, Jm C, Emed J, Tagalakis V, Roussin A, Geerts W. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism (Review). 2013;(7).
4. Caprini J a, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol* [Internet]. 2001;38(2 Suppl 5):12–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11449339>
5. 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(6 SUPPL. 6).
6. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: Analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg*. 1991;78(7):849–52.
7. Obi AT, Pannucci CJ, Nackashi A, Abdullah N, Alvarez R, Bahl V, et al. Validation of the caprini venous thromboembolism risk assessment model in critically ill surgical patients. *JAMA Surg*. 2015;150(10):941–8.
8. BARBAR S, NOVENTA F, ROSSETTO V, FERRARI A, BRANDOLIN B, PERLATI M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Nov [cited 2018 Apr 8];8(11):2450–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20738765>
9. Lobastov K, Barinov V, Schastlivtsev I, Laberko L, Rodoman G, Boyarintsev V. Validation of the Caprini risk assessment model for venous thromboembolism in high-risk surgical patients in the background of standard prophylaxis Presented at the Twenty-seventh Annual Meeting of the American Venous Forum, Palm Springs, Calif, February . *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* [Internet]. 2016;4(2):153–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2015.09.004>
10. Lauzier F, Arnold DM, Rabbat C, Heels-Ansdell D, Zarychanski R, Dodek P, et al. Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2135–43.
11. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: Findings from the improve investigators. *Chest*. 2011;139(1):69–79.
12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-

- friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100.
13. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003;145(4):614–21.
 14. Gazitúa R, Saavedra S, Conte G, Figueroa G. Tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados. ¿A todos por igual? *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2015;26(1):185–97.
 15. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2012;141(2 SUPPL.):e195S–e226S. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2296>
 16. Sabri S, Roberts VC, Cotton LT. Effects of Externally Applied Pressure on the Haemodynamics of the Lower Limb. *Br Med J*. 1971;
 17. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, et al. The Fibrinolytic Effects of Intermittent Pneumatic Compression Mechanism of Enhanced Fibrinolysis. Vol. 226, *ANNALS OF SURGERY*. 1997.
 18. Dennis M, Sandercock P, Graham C, Forbes J. The Clots in Legs or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: A randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2015;
 19. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation*. 2013;
 20. Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients: The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost*. 2010;
 21. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. *Annals of Internal Medicine Review Meta-analysis: Anticoagulant Prophylaxis to Prevent Symptomatic Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients*. 2006;
 22. Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients: The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):736–48.
 23. Sevrini I, Otero AM, Carrizo C, Martinez R. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en Uruguay. *Investigación y ciencia en hemostasis y trombosis*. 2010 Mar;

24. Pérez G, Estévez M, Alonso J, Martínez R. Trabajo multicéntrico sobre profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) en los pacientes hospitalizados. Arch Med Interna. 2007;XXIX:46–51.
25. Silveira G, López I, Carlomagno A, De Andrés F, Ventura V, Baccelli A, et al. Evaluación de la prescripción de trombo-profilaxis farmacológica y valoración del impacto que generan distintas estrategias para mejorar su indicación. Rev uruguaya Med Interna. 2017;1:21–4.