

Profilaxis del tromboembolismo venoso en el paciente médico agudamente enfermo

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV), el cual incluye tanto la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), es causa bien reconocida de riesgo en pacientes quirúrgicos, es también una causa usualmente no reconocida de morbilidad y mortalidad en pacientes médicos agudamente enfermos los cuales aportan hasta 60% de casos de TEV nosocomial. Guías de consenso basado en evidencia recomiendan hoy más que nunca el uso de profilaxis en este grupo de pacientes. A pesar de esto, la profilaxis no se administra o se da de manera subóptima.

Nuevas estrategias de uso y advenimiento de nuevos anticoagulantes podría ayudar en la implementación de guías y recomendaciones para disminuir la devastadora morbi-mortalidad del TEV.

Consecuencias del TEV como complicación nosocomial en pacientes médicos y ¿es posible identificar y categorizar a los pacientes en riesgo de desarrollar esta complicación?

Las consecuencias del TEV como complicación nosocomial pueden ser severas e irreversibles, los pacientes con mayor probabilidad a desarrollar un TEV como complicación nosocomial pueden identificarse de acuerdo con sus factores de riesgo.

La consecuencia más severa del TEV es muerte por embolia pulmonar. Un estudio basado en autopsias demostró que la EP fue responsable por un 7% de todas las muertes durante la hospitalización. De los pacientes que murieron a consecuencia de EP, 59% fueron pacientes médicos.

En un estudio prospectivo, aproximadamente uno de cada 20 pacientes médicos murieron a consecuencia de EP durante la hospitalización.

Después de una EP, la mortalidad a tres meses fluctúa entre 15-18% y la sobrevivida a un año es tan baja como 59%.

Los pacientes que sobreviven al evento inicial están en alto riesgo de recurrencia. La incidencia acumulada de TEV recurrente confirmado venográficamente a los dos años es de 18%, y la incidencia de síndrome post-trombótico sintomático (dolor, calambres, edema, rubor, y/o ulceración) es de 22.8%. Por tanto esperar el desarrollo del TEV para iniciar su tratamiento no es aceptable. El TEV usualmente se presenta con sintomatología inespecífica o mínima y por lo tanto difícil de diagnosticar, especialmente considerando que las pruebas diagnósticas del TEV son caras, y su sensibilidad es extremadamente variable.

Más aún, en más de la tercera parte de las muertes por TEV, el cuadro clínico no se reconoció. El riesgo máximo de muerte luego de una EP ocurre durante la primera hora luego que el trombo alcanza al pulmón, dando escaso tiempo para establecer el tratamiento.

En pacientes agudamente enfermos, la combinación de inmovilidad prolongada y enfermedad severa hace del TEV una complicación frecuente.

El TEV frecuentemente complica enfermedades serias y raramente se desarrolla en personas sanas y activas.

Un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas realizado en el Condado de Olmsted en Minnesota, entre 1980 y 1990, demostró una asociación marcada entre hospitalización y desarrollo de TVP. La incidencia promedio anual de TEV en pacientes agudamente enfermos, ajustada por sexo y edad, fue de 960.5/10.000 personas-año, comparado con sólo 7.1/10.000 personas-año de pacientes en la comunidad.

El riesgo de TEV, particularmente de EP, aumenta con la edad. Otros factores de riesgo están relacionados con condiciones médicas y procedimientos intrahospitalarios

(Tabla 1). Un estudio retrospectivo realizado en 16 hospitales demostró que 78% de los pacientes agudamente enfermos tenían por lo menos un factor de riesgo y que un 48% tenían dos o más factores de riesgo.

El grupo de consenso Thromboembolic Risk Factors (THRIFT II) ha recomendado un método de evaluación de riesgo que estratifica a los pacientes en riesgo bajo, moderado o alto de acuerdo con la cantidad y asociación de los

Tabla 1. Factores de Riesgo Clínico para el desarrollo de TEV en pacientes médicos agudamente enfermos

Condiciones relacionadas al paciente	
Avanzada edad	
Inmovilidad prolongada	
Obesidad	
Tabaquismo	
Viajes a larga distancia	
Trombofilias hereditarias	
Deficiencia de Antithrombina	
Deficiencia de Proteína C	
Deficiencia de Proteína S	
Mutación del Factor V (Factor Leiden)	
Factores de Riesgo en Mujeres	
Gestación	
Contraceptivos orales	
Terapia de reemplazo hormonal	
Trombosis venosa previa	
Trombosis superficial previa y varicosidades	
Condiciones y enfermedades asociadas	
Catéteres centrales	
Parálisis de miembros inferiores	
Enfermedad médica aguda	
Malignidad	
Insuficiencia cardíaca congestiva	
Infarto del miocardio	
Accidente cerebrovascular con secuela neurológica	
Síndrome Nefrótico	
Infección	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Policitemia	

Tabla 2. Categorías de Riesgo de TEV en Pacientes Médicos Agudamente Enfermos

Nivel de Riesgo	Magnitud de Riesgo		Tipo de Pacientes
	TVP	EP fatal	
Bajo	<10%	0.01%	Trauma menor, enfermedades médicas menores
Moderado	10 - 40%	0.1% - 1%	Enfermedades médicas mayores (eg. Enfermedades cardíacas, pulmonares, cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal)
Alto	40% - 80%	1% - 10%	Enfermedades médicas mayores en pacientes con antecedente de TEV o diagnóstico de trombofilia

factores de riesgo (Tabla 2). Mayor riesgo significa mayor necesidad de instituir tratamiento profiláctico.

Los métodos actuales son seguros y efectivos para prevenir el TEV en pacientes médicos agudamente enfermos.

Estudios clínicos asignados al azar y controlados indicaron que las intervenciones existentes para prevenir el TEV en pacientes quirúrgicos son útiles. Infortunadamente, la mayoría de estudios realizados en el pasado en pacientes médicos (no quirúrgicos) han sido pequeños, realizados en poblaciones heterogéneas, o tenían problemas metodológicos (en particular sesgo de selección, sesgo de randomización y limitaciones en la medición de los resultados), o produjeron resultados inconsistentes, es que introdujo limitaciones severas a los meta-análisis publicados.

Aun evaluando estudios grandes con desenlaces clínicos significativos como mortalidad, no se ha podido encontrar diferencia cuando los pacientes recibieron inyecciones subcutáneas de heparina no fraccionada (HNF) 5.000 unidades dos veces al día vs placebo. Considerando las limitaciones antes mencionadas, los regímenes profilácticos tales como el uso de HNF por vía subcutánea a dosis de 5.000 unidades dos veces al día deben considerarse inapropiados.

Por otro lado, un estudio meta-analítico sugiere que el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) reduce el riesgo de desarrollo de una TVP en 72% comparado con placebo ($p < .001$), con similar reducción en el riesgo de EP clínico (75% de reducción, $p = 0.018$) y TEV clínico (71% de reducción, $p = 0.009$).

El estudio **Medenox** (The Medical Patients with Enoxaparin) confirmó que en pacientes médicos agudamente enfermos considerados de riesgo moderado para el desarrollo de un TEV, se beneficiaron con la terapia profiláctica con una HBPM. Este estudio multicéntrico, de fase 3, doble-ciego, asignó 1.102 pacientes médicos a recibir enoxaparina 20 o 40 mg por vía subcutánea o placebo, una vez al día. La duración del tratamiento fue de 10 ± 4 días. Los pacientes tenían 40 o más años de edad, estaban agudamente enfermos por un tiempo mínimo de seis días y tenían por lo menos un diagnóstico clínico al momento de la hospitalización tal como insuficiencia cardíaca (Clase III o IV de la escala New York Heart Association [NYHA]), insuficiencia respiratoria aguda, infección aguda, desórdenes reumatológicos o enfermedad inflamatoria intestinal. El objetivo primario fue la confirmación venográfica del desarrollo de un TEV entre los días 1 y 14 de tratamiento con un seguimiento de hasta 110 días.

Al día 14, la incidencia de TEV fue de 14.9% en el grupo placebo, 15.5% en el grupo de enoxaparina 20 mg y 5.5% en el grupo que recibió enoxaparina 40 mg ($p < 0.001$, número necesario de tratar-NNT = 10). El patrón de beneficio fue similar en el seguimiento a largo plazo. La falta de eficacia de enoxaparina a dosis de 20 mg en este estudio podría explicarse por la severidad de la enfermedad de

estos pacientes. La dosis de 20 mg probablemente sea segura en pacientes de riesgo bajo a moderado.

El estudio **Prince** (The Thromboembolic Prevention in Cardiopulmonary Diseases with Enoxaparin) comparó la eficacia de enoxaparina a dosis de 40 mg al día por vía subcutánea vs. HNF 5,000 unidades tres veces al día en pacientes con enfermedad respiratoria severa o insuficiencia cardíaca clase III o IV de la NYHA. La incidencia de TEV fue de 16.1% en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que recibieron HNF vs 9.7% en pacientes que recibieron enoxaparina. Aunque la diferencia no haya sido estadísticamente significativa, sugiere que la HBPM podría ser clínicamente más efectiva que la HNF en estos pacientes. No se encontró ninguna diferencia clínica estadística entre los dos tratamientos en el grupo de pacientes portadores de enfermedad respiratoria.

El estudio **Prevent** (The Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy in Immobilized Patients Trial) comparó la HBPM dalteparina 5.000 unidades al día administrada por vía subcutánea vs placebo en pacientes con enfermedad respiratoria severa (30%), insuficiencia cardíaca (52%) u otras enfermedades médicas agudas. Los resultados indican que el índice de "TEV clínicamente importante" (definido como TVP sintomática y confirmada, EP, muerte súbita o TVP asintomática proximal verificado ultrasonográficamente) fue de un 4.96% en el grupo placebo vs 2.77% en el grupo que recibió la HBPM, lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.02$; NNT=45). En el sub-análisis en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca no se observó diferencia estadística ni clínica en los dos grupos.

El estudio **Artemis** (Arixtra for ThromboEmbolism prevention in a Medical Indication Study), fondaparinux, un inhibidor indirecto, sintético, del factor Xa, administrado a una dosis de 2.5 mg por vía subcutánea una vez al día, redujo significativamente el riesgo de TEV en pacientes médicos agudamente enfermos. Los resultados, publicados hasta la fecha informan una incidencia absoluta de 5.6% en el grupo asignado al fármaco comparado con un 10.5% en el grupo placebo, lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.03$; NNT=20).

Los estudios relacionados con **Profilaxis mecánica** (vendajes elásticos y botas de compresión neumática) en pacientes médicos son muy limitados. La profilaxis mecánica se ha estudiado extensamente en poblaciones quirúrgicas y se recomienda para pacientes de riesgo bajo para TEV. Es razonable, sin embargo, considerar profilaxis mecánica en pacientes con indicación para profilaxis en los cuales la profilaxis farmacológica está contraindicada.

Al hablar de seguridad en la terapia anticoagulante se hace referencia al sangrado, pues éste es el evento adverso más frecuente durante profilaxis farmacológica. Los estudios clínicos asignados al azar no han demostrado una diferencia en la incidencia de sangrado mayor con el uso de terapia anticoagulante para profilaxis del TEV cuando se lo compara con placebo. De manera similar, otro estudio no

encontró ninguna diferencia en sangrado mayor con el uso prolongado de HBPM luego de cirugía al compararse con placebo.

Es razonable extrapolar el riesgo de sangrado observado en pacientes quirúrgicos a pacientes médicos y recalcar que ciertas condiciones tales como historia previa de sangrado gastrointestinal, cáncer metastático, o trombocitopenia leve, no constituyen una contraindicación a la profilaxis farmacológica anticoagulante.

Con el fin de disminuir el riesgo de sangrado durante procedimientos invasivos, a los pacientes que reciben HNF se debe interrumpir la medicación aproximadamente ocho horas antes del procedimiento; aquellos pacientes que reciben HBPM, ésta debe interrumpirse 12 horas antes.

El papel actual de las guías y los algoritmos clínicos y el papel futuro de los nuevos anticoagulantes es facilitar la profilaxis en pacientes médicos agudamente enfermos.

El American College of Chest Physicians (ACCP) recomienda enfáticamente el uso de profilaxis del TEV en pacientes agudamente enfermos y ha desarrollado y actualizado guías basadas en evidencia para el uso de los profesionales de la salud.

Estas guías recomiendan profilaxis del TEV con una HBPM o dosis baja de una HNF para pacientes con factores de riesgo tales como reposo en cama, cáncer, insuficiencia cardíaca, o enfermedad respiratoria severa. El uso de aspirina u otros antiagregantes plaquetarios no está recomendado debido a que otras intervenciones han probado ser más efectivas.

El ACCP recomienda a su vez que hospitales desarrollen protocolos escritos para asegurar que todos los pacientes agudamente enfermos reciban profilaxis adecuada y apropiada, recomendación ya implementada en varias instituciones.

Se han desarrollado anticoagulantes orales que evitarían el dolor y el sangrado local asociado con inyecciones subcutáneas y que no requieren monitoreo de anticoagulación, se encuentran en fase de desarrollo. Estos fármacos probablemente contribuyan a aumentar el número de pacientes que reciben fármaco-profilaxis.

Conclusiones

En pacientes médicos agudamente enfermos de riesgo moderado, se recomienda profilaxis farmacológica con una HNF a dosis de 5.000 unidades cada ocho horas o una HBPM, enoxaparina a dosis de 40 mg cada 24 horas o dalteparina a dosis de 5.000 unidades cada 24 horas, todas por vía subcutánea (Grado 1 A).

En pacientes médicos agudamente enfermos de riesgo moderado a alto (cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva clase funcional III o IV, ataque cerebrovascular no hemorrágico, o antecedente de TEV previo), se recomienda el uso de HBPM, enoxaparina a dosis de 40 mg cada 24 horas por vía subcutánea, sobre dosis baja de HSF (Grado 1 B).

El uso de profilaxis mecánica (no farmacológica) debe

restringirse para pacientes en los cuales el uso de anticoagulantes está contraindicado (Grado 1 C).

El uso de aspirina u otros antiagregantes plaquetarios deben evitarse en la profilaxis del TEV en todo grupo de pacientes (Grado 1 A).

Se recomienda el desarrollo de protocolos locales en cada institución hospitalaria para asegurar que el paciente con factores de riesgo para TEV reciba profilaxis en forma adecuada (Grado 1 A).

Bibliografía

- **Agnelli G, Taliani MR, Verso M.** Building effective prophylaxis of deep vein thrombosis in the outpatient setting. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; **10**(suppl 2):S29-S35.
- **Alpert JS, Dalen JE.** Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; **36**:417-422.
- **Anderson FA, Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A.** The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; **152**:1660-1664.
- **Arnold DM, Kahn SR, Shrier I.** Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism: an evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest* 2001; **120**:1964-1971.
- **Audet AM, Anderson FA, St John R.** The prevention of venous thromboembolism: a statewide evaluation of practices in Massachusetts. *Therapie* 1998; **53**:591-594.
- **Baglin TP, White K, Charles A.** Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol* 1997; **50**:609-610.
- **Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR.** Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; **26**:115-117.
- **Bergmann JF, Neuhaert E.** A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost* 1996; **76**:529-534.
- **Bick RL, Haas SK.** International consensus recommendations. Summary statement and additional suggested guidelines. European Consensus Conference, November 1991. American College of Chest Physicians consensus statement of 1995. International Consensus Statement, 1997. *Med Clin North Am* 1998; **82**:613-633.
- **Cade JF, Andrews JT, Stubbs AE.** Comparison of sodium and calcium heparin in prevention of venous thromboembolism. *Aust N Z J Med* 1982; **12**:501-504.
- **Cade JF.** High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; **10**:448-450.
- **Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Care Statistics.** National Hospital Discharge Survey, 1997. Centers for Disease Control. Available at: www.cdc.gov/nchs. Accessed January 6, 2003.
- **Cohen AT, Alikhan R.** Prophylaxis of venous thromboembolism in medical patients. *Curr Opin Pulm Med* 2001; **7**:332-337.
- **Cohen AT, Gallus AS, Lassen MR, et al.** Fondaparinux vs placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (ARTEMIS). Program and abstracts of the XIX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; Birmingham, UK, July 12-13, 2003. P2406.
- **Cohen AT, Zaw HM, Alikhan R.** Benefits of deep-vein thrombosis prophylaxis in the nonsurgical patient: The MEDENOX trial. *Semin Hematol* 2001; **38**(suppl 5):31-38.
- **Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL, et al.** Randomized, double-blind comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and enoxaparin to prevent venous thromboembolism (VTE) after total hip arthroplasty (THA) (abstract 2952). *Blood* 2001; **98**:706a.
- **Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al.** Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; **16**:159-164.
- **Dunn AS, Turpie AG.** Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; **163**:901-908.

- **Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis J.** Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomized trials. *Lancet* 2001; **358**:9–15.
- **Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al.** The direct thrombin inhibitor melagatran, followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003; **1**:2490–2496.
- **Eriksson BI, Bergqvist D, Kaleb P, et al.** Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; **360**:1441–1447.
- **Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al.** Comparison of Ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; **349**:1703–1712.
- **Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, et al.** Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; **137**:648–655.
- **Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH, Jr., Williams S, Lonner JH.** A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2000; **82-A**:929–938.
- **Gardlund B.** Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996; **347**:1357–1361.
- **Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al.** Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004; **126**:338S–400S.
- **Goldhaber SZ, Dunn K, MacDougall RC.** New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. *Chest* 2000; **118**:1680–1684.
- **Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M.** Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; **353**:1386–1389.
- **Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M.** Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; **353**:1386–1389.
- **Goldhaber SZ.** Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; **339**:93–104.
- **Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B.** Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982; **96**:561–565.
- **Harenberg J, Roebruck P, Heene DL.** Subcutaneous low-molecularweight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group. *Haemostasis* 1996; **26**:127–139.
- **Heit JA, Melton LJ, 3rd, Lohse CM, et al.** Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001; **76**:1102–1110.
- **Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd.** Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; **159**:445–453.
- **Hull RD, Kakkar AK, Marder VJ, Pineo GF, Goldberg MM, Raskob GE.** Oral-SNAC heparin vs. enoxaparin for preventing venous thromboembolism following total hip replacement (abstract 558). *Blood* 2002; **100**:148a–149a.
- **Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al.** Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000; **160**:2208–2215.
- **Ibarra-Perez C, Lau-Cortes E, Colmenero-Zubiate S, et al.** Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology* 1988; **39**:505–513.
- **Kim V, Spandorfer J.** Epidemiology of venous thromboembolic disease. *Emerg Med Clin North Am* 2001; **19**:839–859.
- **Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW, THE-PRINCE Study Group.** 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**:614–621.
- **Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR.** Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; **159**:457–460.
- **Lechler E, Schramm W, Flosbach CW.** The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). *The Prime Study Group. Haemostasis* 1996; **26**(suppl 2):49–56.
- **Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ.** Randomized placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; **110**:874–879.
- **Menajovsky LB, Spandorfer J.** Benefits of more aggressive VTE prophylaxis in hospitalized medical patients. *Clev. Clin. J Med* 2004; **71**:947–960.
- **Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H.** Metaanalysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001; **88**:913–930.
- **Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al.** Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or lowmolecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000; **83**:14–19.
- **Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ.** The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000; **75**:1249–1256.
- **Nuijten MJ, Berto P, Kosa J, Nadipelli V, Cimminiello C, Spreafico A.** Cost-effectiveness of enoxaparin as thromboprophylaxis in acutely ill medical patients from the Italian NHS perspective. *Recenti Prog Med* 2002; **93**:80–91.
- **Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al.** The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; **125**:1–7.
- **PRNewswire-FirstCall.** Emisphere Technologies reports results from phase III oral heparin PROTECT trial. Emisphere Technologies. Available at: <http://www.emisphere.com/new/home.htm>.
- **Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al.** A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; **341**:793–800.
- **Second Thromboembolic Risk Factors (THRIFT II) Consensus Group.** Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Phlebology* 1998; **13**:87–97.
- **Tanios MA, Simon AR, Hassoun PM.** Management of venous thromboembolic disease in the chronically critically ill patient. *Clin Chest Med* 2001; **22**:105–122.
- **Turpie AG.** Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in medical patients with enoxaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol* 2000; **86**(12 suppl 2):48–52.