

# Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

E. ROCHA, R. LECUMBERRI, R. GARCÍA, P. RODRÍGUEZ OTERO

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

La trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) son dos manifestaciones de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) que pueden aparecer aislada o conjuntamente. Constituyen dos procesos patológicos frecuentes que afectan tanto a sujetos previamente sanos como a pacientes diagnosticados de diferentes procesos médicos o sometidos a distintos tipos de cirugía.

Los objetivos del tratamiento de la ETEV son: prevenir la extensión del trombo y la embolización pulmonar, así como la aparición de episodios de recurrencia. Además, a largo plazo, se trata de evitar las recidivas tardías y las secuelas, tanto el síndrome postflebítico como la hipertensión pulmonar. El abordaje terapéutico puede realizarse con: terapéutica anticoagulante, tratamiento trombolítico, interrupción de la vena cava con un filtro y tromboembolectomía quirúrgica. La elección de una estrategia concreta se realiza en función de la gravedad y forma de presentación, mientras que la intensidad y duración del tratamiento se deciden en función de los factores de riesgo que presente el enfermo. En la mayoría de los casos se utiliza tratamiento anticoagulante y en algunos, habitualmente aquellos que cursan con EP masiva o contraindicaciones al tratamiento anticoagulante, se recurre a los otros métodos de tratamiento.

Pese a la terapéutica estos pacientes, tienen una tasa de mortalidad elevada<sup>1</sup> y una incidencia de episodios recurrentes persistente a lo largo de los años<sup>2</sup>, lo que evidencia el requerimiento de un tratamiento adecuado en la fase aguda y la prolongación del tratamiento a largo plazo.

---

## Tratamiento de la tromboembolia venosa en fase aguda

### Tratamiento con heparina no fraccionada (HNF)

Hace años se demostró que el uso combinado de HNF y tratamiento anticoagulante oral (TAO) disminuía significativamente la mortalidad inicial y el riesgo de recidiva en pacientes con ETEV<sup>3</sup>. Desde entonces el tratamiento con HNF ha sido usado en varios estudios y hoy disponemos de una pauta terapéutica bien esta-

blecida y aceptada de manera generalizada<sup>4</sup>. La HNF se administra habitualmente por vía endovenosa en perfusión continua, aunque puede usarse por vía subcutánea.

Inicialmente se aplica un bolus de 5.000 UI o 80 UI/kg, de HNF, para continuar con perfusión continua de 32.000 UI/24 horas, o 18 UI/kg/hora, ajustando la dosis con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), manteniendo los niveles del mismo entre 1,5-2,5 veces los valores normales, y siguiendo alguno de los normogramas existentes<sup>5</sup>. La perfusión de HNF se mantiene 5-7 días, iniciando el TAO entre los días 1 a 3 y superponiendo el empleo de ambos fármacos 2-3 días, pudiendo detener la administración de HNF cuando el TAO ha alcanzado rango terapéutico (INR = 2,0-3,0) durante, al menos, dos días consecutivos.

### Tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM)

El tratamiento con HNF es eficaz y seguro, pero se asocia al riesgo de recidivas, hemorragias y trombopenia, obliga a la administración intrahospitalaria y precisa controles de laboratorio. El uso de los preparados de HBPM puede simplificar el tratamiento inicial de la ETEV y mejorar la relación coste-beneficio, como consecuencia de sus ventajas farmacológicas y farmacocinéticas<sup>6</sup>.

En 1985 se comparó, por primera vez, un preparado de HBPM frente a HNF, en pacientes con TVP<sup>7</sup>. Desde entonces se han publicado diversos estudios que comparan la eficacia y seguridad de diferentes preparados de HBPM frente a HNF en el tratamiento de la TVP<sup>4</sup>.

Ante la falta de poder estadístico de los diferentes estudios se han realizado diversos metaanálisis para valorar la eficacia y seguridad de las HBPM en el tratamiento de la TVP. En ellos el método de selección de los ensayos incluidos y el número de los mismos ha sido distinto, por lo que los resultados han sido también variables, aunque en general similares. Un metaanálisis realizado por nuestro grupo<sup>8</sup> demostró que en los pacientes tratados con HBPM mejoraba el índice de Marder en la flebografía, disminuía la mor-

**Tabla 1. Metaanálisis comparando los resultados del tratamiento de TVP con HNF y HBPM<sup>11</sup>**

	Riesgo relativo	IC 95%	p
Reducción trombo en flebografía	0,727	0,588-0,900	0,004
Recurrencia tromboembolia venosa	0,784	0,592-1,038	0,103
Mortalidad	0,675	0,499-0,913	0,012
Hemorragias mayores	0,652	0,434-0,980	0,047

IC: intervalo de confianza.

**Tabla 2. Metaanálisis comparando los resultados del tratamiento de TVP con HNF y HBPM en función del número de dosis diarias de HBPM<sup>11</sup>**

	Dos dosis/día de HBPM vs. HNF (RR [95% IC])	Una dosis/día de HBPM vs. HNF (RR [95% IC])	p
Reducción trombo en flebografía	0,56 (0,42-0,74)	1,08 (0,77-1,51)	0,004
Recurrencia tromboembolia venosa	0,74 (0,54-1,02)	1,00 (0,55-1,80)	0,390
Mortalidad	0,74 (0,53-1,04)	0,50 (0,26-0,96)	0,300
Hemorragias mayores	0,79 (0,47-1,32)	0,07 (0,01-0,54)	0,025

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza

talidad y el riesgo de hemorragias mayores, siempre con diferencias significativas, mientras que la disminución de las recurrencias no alcanzaba significación (Tabla 1). El mismo metaanálisis comparó la administración de una vs. dos dosis diarias de HBPM, y se observó que el uso de dos dosis mejoraba el índice de Marder, pero aumentaba la incidencia de hemorragias mayores, con recurrencia y mortalidad similares (Tabla 2). Estos resultados avalan el uso de una dosis diaria de HBPM en lugar de HNF en el tratamiento de pacientes con TVP.

Hace algunos años se publicaron dos estudios que comparaban la eficacia y seguridad del uso de HBPM en régimen ambulatorio frente a HNF en tratamiento hospitalario en pacientes con TVP<sup>9,10</sup>. En ambos casos, el tratamiento ambulatorio con HBPM fue tan eficaz y seguro como el tratamiento hospitalario con HNF, con una reducción significativa de la estancia media hospitalaria. Diversos estudios posteriores han confirmado estos resultados, aunque el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento ambulatorio fue muy variable en función del tipo de hospital y, sobre todo, de los criterios de selección utilizados para definir la población subsidiaria de tratamiento domiciliario. Se aconseja no administrar tratamiento ambulatorio a enfermos con EP con alteración hemodinámica, edad muy avanzada, enfermedades concomitantes, riesgo elevado de hemorragias, insuficiencia renal o hepática grave, obesidad mórbida, embarazo, grandes TVP ileofemorales o dudas sobre el cumplimiento del tratamiento o sobre el se-

guimiento adecuado. En la actualidad un porcentaje muy elevado de pacientes reciben tratamiento extrahospitalario.

Los datos existentes en pacientes con EP son mucho menos consistentes, aunque hay estudios que avalan su utilización<sup>11</sup>. El más importante es el de Simonneau *et al.*<sup>12</sup>, en el que 612 enfermos con EP no masivo fueron aleatorizados para recibir HNF o HBPM. La incidencia de recurrencia de ETEV, mortalidad y complicaciones hemorrágicas mayores fue similar en ambos grupos, concluyendo que la HBPM era eficaz y segura en pacientes con EP sintomática aguda. Otros estudios han confirmado estos datos, incluso con tratamiento en régimen extrahospitalario<sup>13</sup>. En resumen, el tratamiento con HBPM es, al menos, equivalente en cuanto a eficacia y seguridad al tratamiento con HNF en la EP. El papel de las HBPM en pacientes con EP masiva e inestabilidad hemodinámica está aún por determinar.

Es necesario tener en cuenta que los preparados de HBPM son diferentes, por lo que los resultados con un preparado no pueden ser extrapolados a otros HBPM. Los hallazgos de los diferentes ensayos clínicos realizados sólo son válidos para el tipo concreto de HBPM utilizado y no deben generalizarse a los demás. La dosis de HBPM debe ser la indicada para cada HBPM.

Un último aspecto a considerar es que el uso de HBPM no precisa ajuste de dosis ni monitorización de laboratorio. Este hecho, unido a la administración de una dosis por vía subcutánea y a la ad-

ministración en régimen ambulatorio, simplifica el tratamiento y mejora la relación coste-beneficio<sup>14-16</sup>.

asociada a este tratamiento en pacientes con EP es del 1,9%<sup>18</sup>.

### Tratamiento trombolítico

Dada la elevada mortalidad, pese al uso de anticoagulantes, en EP masiva con compromiso hemodinámico, se ha intentado mejorar los resultados con tratamiento trombolítico. Este tratamiento podría acelerar la lisis del coágulo, mejorar la reperfusión del tejido pulmonar y revertir el fallo del ventrículo derecho, con lo que podría reducir la mortalidad, la recurrencia de EP y la hipertensión pulmonar crónica. Se han realizado ensayos clínicos con diversos trombolíticos, comparando un fibrinolítico frente a HNF, dos agentes fibrinolíticos o dos pautas distintas del mismo fibrinolítico.

Los resultados han sido revisados por nuestro grupo<sup>11</sup> y encontró que los trombolíticos, frente a HNF, son más eficaces en la resolución angiográfica o gammagráfica del trombo a las 24 horas y mejoran más rápidamente los parámetros hemodinámicos, pero no hay una reducción de la mortalidad o mejoría de los síntomas. Sin embargo, un metaanálisis reciente demuestra que en pacientes con EP masivo y compromiso hemodinámico los trombolíticos disminuyen significativamente la recurrencia y la mortalidad<sup>17</sup>. Cuando se compara la eficacia de dos trombolíticos o dos pautas diferentes de administración, los resultados son similares. Sin embargo, pensando en que la administración en dos horas de t-PA o UK provoca una lisis más rápida del trombo y mejora antes la situación hemodinámica, sería conveniente utilizar una de estas pautas. Las hemorragias son más frecuentes con trombolíticos y la incidencia de hemorragia cerebral

### Interrupción de la vena cava con filtro

La colocación de filtros en la cava ha tenido gran difusión, pese a la ausencia de estudios aleatorizados. El único ensayo clínico aleatorizado<sup>19</sup> comparó los resultados de colocar un filtro en la vena cava o no en 400 pacientes con TVP, tratados simultáneamente con HNF o HBPM. Se encontró un beneficio inicial con la colocación del filtro, con reducción de la incidencia de EP en los primeros días, pero la diferencia no persistía a los dos años. Además, el beneficio era contrarrestado por un aumento de la recurrencia de TVP en los pacientes con filtro tras dos años de seguimiento. Los resultados de este estudio no avalan el uso sistemático de la implantación de filtros y apoyan la idea de que la colocación de un filtro en la vena cava en pacientes sin contraindicación para recibir anticoagulantes debe acompañarse, simultáneamente, de un tratamiento de este tipo a largo plazo.

Se consideraba que la existencia de un trombo flotante constituía indicación de interrupción de la cava con un filtro, por el alto riesgo de embolización de este tipo de trombos, pero un estudio reciente<sup>20</sup> no ha encontrado un aumento del riesgo de EP en pacientes con trombos flotantes respecto a aquellos con trombos oclusivos.

La conferencia consenso sobre Terapéutica Antitrombótica del American College of Chest Physicians<sup>21</sup>, así como una revisión reciente de Streiff<sup>22</sup>, recomiendan el uso restringido de la interrupción de la vena cava inferior para determinadas indicaciones (Tabla 3), absolutas o posibles, que deben aplicarse

Tabla 3. Indicaciones de colocación de filtro en la vena cava

#### 1. Indicaciones absolutas

- A. Contraindicación absoluta de administración de anticoagulantes:
  - Hemorragia del SNC, gastrointestinal activa, retroperitoneal o pulmonar
  - Metástasis cerebrales
  - Accidente cerebrovascular masivo
  - Traumatismo del SNC reciente
  - Trombocitopenia significativa (< 50.000/ $\mu$ L) o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina
- B. Aparición de complicación hemorrágica con riesgo vital durante el tratamiento anticoagulante
- C. Recurrencia de ETEV durante tratamiento anticoagulante en rangos terapéuticos

#### 2. Otras posibles indicaciones propuestas

- A. Embolectomía quirúrgica
- B. Tratamiento de la ETEV en pacientes con cáncer
- C. Prevención de EP en pacientes con grandes trombos ileofemorales flotantes
- D. Tratamiento de la ETEV en embarazadas
- E. Tratamiento de la ETEV en pacientes receptores de trasplante de órganos
- F. Prevención de EP en pacientes politraumatizados y en cirugía ortopédica de muy alto riesgo
- G. Prevención de EP en pacientes con TVP y enfermedad pulmonar obstructiva crónica o mínima reserva cardiopulmonar

tras una valoración individualizada. Sin embargo, el uso de filtros es mucho más frecuente de lo que debiera, incluso en ausencia de contraindicación para el uso de anticoagulantes.

### **Tromboembolectomía quirúrgica**

La eliminación quirúrgica de los trombos venosos se usa en muy raras ocasiones, e incluso, es posible que se acompañe de un aumento de la recurrencia, pese a la administración de tratamiento anticoagulante, como consecuencia de que el endotelio venoso lesionado es altamente trombogénico.

En cuanto a la embolectomía pulmonar puede evitar la muerte de pacientes con EP masiva e importante compromiso hemodinámico, pero es una técnica asociada a altas tasas de mortalidad y requiere un medio hospitalario adecuado y personal altamente entrenado. En uno de los estudios más amplios publicado la mortalidad era del 37%, pero la mayoría de los pacientes restantes sobrevivieron por un periodo superior a 4 años sin signos de limitación funcional cardíaca o pulmonar<sup>(23)</sup>.

---

## **Prevención de la recurrencia de la tromboembolia venosa**

### **Tratamiento con anticoagulantes orales**

El tratamiento inicial del TEV con HBPM o HNF debe continuar con la administración de TAO para prevenir la recurrencia. La complicación más frecuente del TAO es la aparición de hemorragias en relación con el nivel de anticoagulación, edad del paciente o presencia de enfermedades concomitantes, así como con variantes genéticas del citocromo p450 CYP2C9<sup>24</sup> o de la vitamina K epóxido reductasa complejo 1 (VKORC1)<sup>25</sup>. Una complicación mucho más rara es la aparición de necrosis cutánea en pacientes con déficit de proteína C o S.

### **Tratamiento con HNF y HBPM**

Una alternativa al empleo de TAO sería la heparina. Las HBPM a dosis fijas han sido usadas en varios estudios controlados que han sido revisados recientemente por nuestro grupo<sup>26</sup>. Todos ellos, pese a que el número de pacientes incluido es bajo, confirman la eficacia y seguridad del tratamiento con HBPM en la profilaxis secundaria de pacientes con TVP como lo demuestra un metaanálisis reciente<sup>27</sup>. Nosotros hemos publicado un estudio observacional, el estudio FLE-

BUS<sup>28</sup>, en el que la administración de una dosis profiláctica de alto riesgo de HBPM, en pacientes con TVP secundaria a factores de riesgo transitorio, demostró ser eficaz en la prevención secundaria en este tipo de enfermos. Posiblemente, en estos pacientes el empleo de dosis profilácticas sea suficiente.

Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de recurrencia, como los casos de ETEV asociada a cáncer, sería necesario el uso de dosis de HBPM terapéuticas o, al menos, intermedias, según se ha demostrado también en una serie de estudios recogidos en otra revisión de nuestro grupo<sup>29</sup>. Es probable que otros pacientes con riesgo elevado de recurrencia, tales como ETEV idiopática o asociada a trombofilia, precisen también dosis similares a las usadas en pacientes con cáncer.

No debe administrarse TAO en pacientes embarazadas por el riesgo de abortos y embriopatías en el primer trimestre del embarazo, y de anomalías del sistema nervioso central y aumento de hemorragias fetales en el tercer trimestre. La heparina, al no cruzar la placenta, ha sido utilizada con éxito en mujeres embarazadas, por lo que los episodios de ETEV en mujeres embarazadas deben ser tratados con HNF o HBPM, como lo demuestra una revisión sistemática publicada recientemente<sup>30</sup>.

Parece evidente que las HBPM constituirían el tratamiento de elección, en sustitución del TAO, en embarazadas, pacientes con hipersensibilidad o contraindicación al TAO, sujetos tratados con dosis adecuadas de TAO con episodios recidivantes de ETEV o aquellos con dificultades para la monitorización de laboratorio. Se precisan estudios que evalúen la dosis apropiada de HBPM en cada caso, así como la relación coste-beneficio y la calidad de vida del paciente con ambos tratamientos.

### **Duración del tratamiento a largo plazo**

Un problema pendiente de resolver es el tiempo que debe mantenerse el tratamiento a largo plazo en los pacientes con un episodio de ETEV. La duración depende del equilibrio entre el riesgo de recidiva y el de complicaciones hemorrágicas. Ambos términos varían en función de una serie de circunstancias y han sido y siguen siendo en la actualidad objeto de evaluación en diferentes estudios.

En los últimos años, se han realizado diversos estudios prospectivos dirigidos a evaluar cuál debe ser la duración adecuada del tratamiento anticoagulante, que han sido revisados por nosotros<sup>26</sup>. Los ensayos que incluyen pacientes con un primer episodio de ETEV demuestran que la incidencia de recurrencia es significativamente menor cuando se administra TAO durante períodos largos. Las recidivas son más frecuentes en el subgrupo de enfermos con factores

Tabla 4. Duración del tratamiento anticoagulante en pacientes diagnosticados de TEV

Situación	Duración del tratamiento
<b>1. Primer episodio ETEV</b>	
· Factores de riesgo transitorios	· 3 meses (o hasta desaparición factor de riesgo)
· Factores de riesgo continuos	· Indefinido*
· Trombofilia	· 6-12 meses (¿indefinido en déficit de AT III, proteína C y proteína S, homocigotos factor V Leiden y anticuerpos antifosfolípido?)
· ETEV idiopática	· 6-12 meses
<b>2. Dos o más episodios de ETEV</b>	· Indefinido

\*El término indefinido no implica tratamiento de por vida, sino que serán necesarias evaluaciones periódicas para decidir la continuación o supresión del tratamiento.

de riesgo de ETEV permanente o ETEV idiopática, independientemente de la duración del tratamiento. El beneficio obtenido al prolongar la anticoagulación durante 6-12 meses se pierde al detener el tratamiento y seguir la evolución de los enfermos durante 24 meses. Un metaanálisis reciente<sup>31</sup> ha demostrado que, tras un primer episodio de ETEV, la prolongación del tratamiento anticoagulante durante periodos largos permite una reducción significativa de las recidivas sin aumentar las complicaciones hemorrágicas.

En cuanto a los pacientes que presentan un segundo episodio de TEV, los estudios demuestran que la tasa de recurrencias es significativamente menor cuando se administra tratamiento indefinido, aun a costa de un pequeño incremento de la incidencia de complicaciones hemorrágicas graves.

Con estos resultados parece evidente la necesidad de realizar nuevos estudios para llegar a conclusiones definitivas acerca de la duración adecuada del tratamiento anticoagulante en cada subgrupo de pacientes. En la actualidad se podría seguir una pauta como la mostrada en la Tabla 4. Es evidente la necesidad de evaluar en cada paciente todos los posibles factores de riesgo relacionados con el episodio de ETEV, ya que esta valoración tendrá gran importancia en el futuro para decidir la duración del tratamiento. Algunos estudios han demostrado que la resolución del trombo tras el tratamiento<sup>32,33</sup> y el dímero D<sup>34</sup> pueden ser útiles a la hora de tomar una decisión sobre la suspensión del tratamiento. Esta decisión deberá adoptarse ante cada paciente de manera individualizada, en relación con los factores de riesgo hallados.

### Conclusiones

A la vista de lo expuesto en esta revisión, es evidente que en los últimos años se han producido avances importantes que han mejorado las posibilidades de

tratamiento de los enfermos con ETEV, posibilitando en muchos casos un tratamiento domiciliario desde el momento del diagnóstico con HBPM. Sin embargo, aún quedan bastantes temas pendientes de resolver, tales como la duración óptima del tratamiento en cada tipo de pacientes con TEV, el papel del tratamiento trombolítico o las indicaciones de la interrupción de la vena cava con filtro.

En la actualidad, se podría seguir un esquema de tratamiento como el mostrado en las Figuras 1 y 2. En los pacientes con TVP se elegirá el tratamiento en función de su grado de riesgo, siguiendo las indicaciones del algoritmo que aparece en la Figura 1, mien-

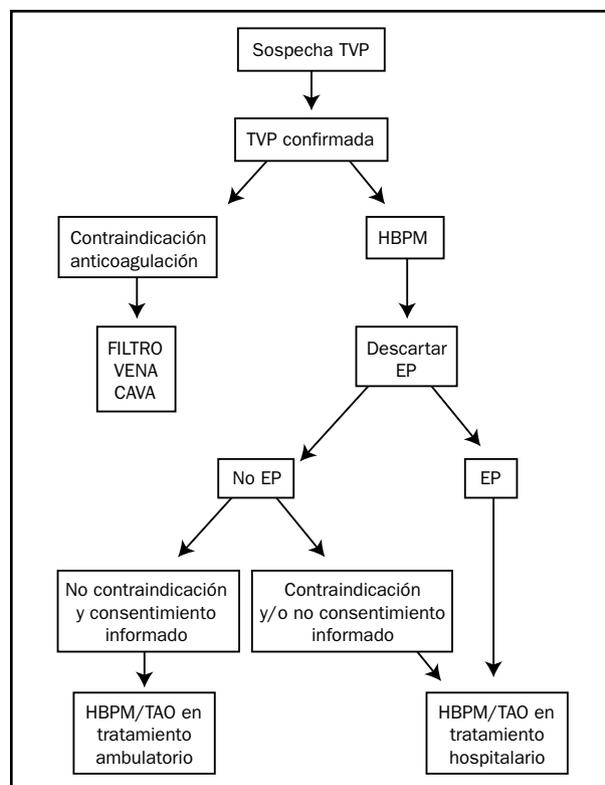


Figura 1

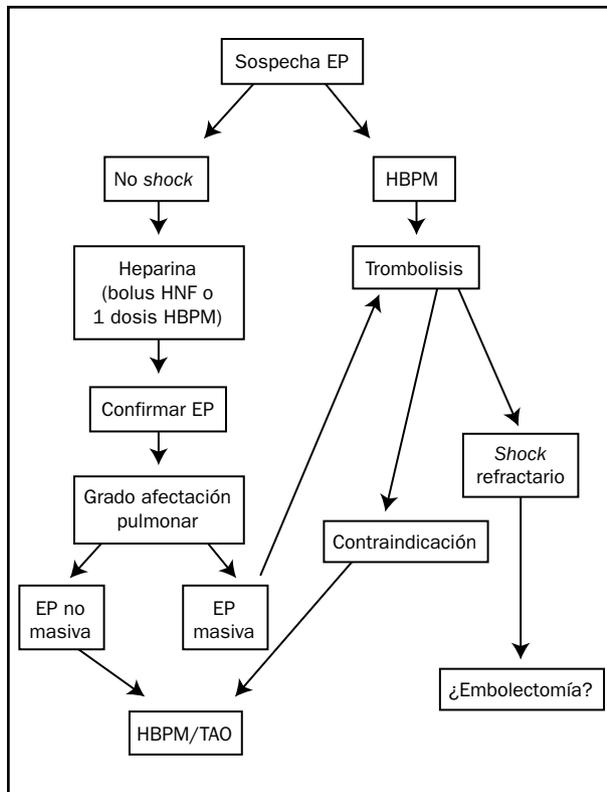


Figura 2

tras que en los pacientes con EP deberán seguirse las indicaciones señaladas en el algoritmo de la Figura 2.

## Bibliografía

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M; ICOPER. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-9.
2. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villata S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
3. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled clinical trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-12.
4. Rocha E, Panizo C, Lecumberri R. Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 224-35.
5. Raschke RA, Reily BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing normogram compared with a "standard care normogram". *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-81.
6. Rocha E, Páramo JA, Sarrá J. Heparinas de bajo peso molecular. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 620-7.
7. Bratt G, Tornebohm E, Granqvist S, Aberg W, Lockner D. A comparison between low molecular weight heparin (Kabi 2165) and standard heparin in the intravenous treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1985; 54: 813-7.
8. Rocha E, Martínez-González MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and

safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica* 2000; 85: 935-42.

9. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-81.
10. Koopman MMW, Prandoni P, Piovello F, Ockelford PA, Brandjes DPM, Van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-7.
11. Rocha E, Panizo C, Lecumberri R, Aranguren A, Cuesta B, Hermida J. Tratamiento de la embolia pulmonar. *Med Clin (Barc)* 2002; 3 (suppl 2): 46-53.
12. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-9.
13. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 209-11.
14. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders GD, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1999; 130: 789-99.
15. Gómez-Outes A, Rocha E, Martínez-González J, Kakkar VV. Cost effectiveness of bemiparin sodium versus unfractionated heparin and oral anticoagulants in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 81-92.
16. Santamaria A, Suárez S, Reche A, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Fontcuberta J on behalf of the ESFERA Investigators. Low-molecular-weight heparin, bemiparin, in the outpatient treatment and secondary prophylaxis of venous thromboembolism in standard clinical practice: the ESFERA study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 518-25.
17. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744-9.
18. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111: 1241-5.
19. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard B, et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
20. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep vein thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997; 157: 305-8.
21. Buller HR, Agnelli G, Hull R, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2004; 126: 401S-28S.
22. Streiff MB. Vena cava filters: a comprehensive review. *Blood* 2000; 95: 3669-77.
23. Meyer G, Tamisier D, Sors H, Stern M, Vouhe P, Makowski S, et al. Pulmonary embolectomy: a 20-year experience at one centre. *Ann Thorac Surg* 1991; 41: 232-6.
24. Hermida J, Zarza J, Alberca I, Montes R, López ML, Rocha E. Differential effects of 2C9\*3 and 2C9\*2 variants of cytochrome P-450 CYP2C9 on sensitivity to acenocoumarol. *Blood* 2002; 99: 4237-9.
25. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on tran-

- scriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-93.
26. Lecumberri R, Feliú J, Rocha E. Nuevas estrategias en la prevención secundaria de la recurrencia de la tromboembolia venosa. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 748-55.
  27. Ferretti GL, Bria E, Giannarelli D, Carlini P, Felici A, Mandalá M, et al. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest* 2006; 130: 1808-16.
  28. Lecumberri R, Rosario E, Pacho J, Rocha E; FLEBUS Investigators. Fixed-dose low-molecular-weight heparin, bemiparin, in the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with transient risk factors in standard clinical practice. The FLEBUS study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2504-8.
  29. Lecumberri R, Feliú J, Rocha E. Profilaxis y tratamiento de la tromboembolia venosa en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 22-32.
  30. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401-7.
  31. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000; 247: 553-62.
  32. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-60.
  33. Gómez-Outes A, Lecumberri R, Lafuente-Guijosa A, Martínez-González J, Carrasco P, Rocha E. Correlation between thrombus regression and recurrent venous thromboembolism. Examining venographic and clinical effects of low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1581-7.
  34. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-9.