

Revisión

Enfermedad tromboembólica venosa en Urgencias

M. S. Moya Mir, S. Calabrese Sánchez

SERVICIO DE URGENCIAS DE LA CLÍNICA PUERTA DE HIERRO DE MADRID.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

RESUMEN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba a la trombosis venosa y a la embolia pulmonar. Su incidencia real no es bien conocida, pero la mayor parte de los casos que ocurren fuera del hospital son diagnosticados e inicialmente tratados en los servicios de urgencia. Se revisan los factores de riesgo de ETV, tanto congénitos como adquiridos. Las manifestaciones clínicas son muy variables por lo que hay que tener presente la existencia de la ETV para poder diagnosticarla. Para el diagnóstico, salvo en la trombosis venosa superficial, son necesarias exploraciones complementarias que sólo están disponibles en el hospital (ecografía-doppler, flebografía, gammagrafía pulmonar, tomografía computadorizada helicoidal, arteriografía pulmonar). La base del tratamiento es la heparina. Se revisan las características de la heparina convencional no fraccionada y de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), recordando que no son todas iguales, si no que cada una tiene unas características diferenciales. La heparina no fraccionada ha sido sustituida por HBPM en la mayor parte de los tratamientos de trombosis venosa profunda. Es posible que en el futuro inmediato esto ocurra también en el tratamiento de la embolia pulmonar, pero hasta ahora hay pocos estudios publicados, siendo la tinzaparina la única HBPM que se ha mostrado al menos tan eficaz como la heparina sódica en un estudio amplio sobre el tratamiento de la embolia pulmonar.

Palabras Clave: *Enfermedad tromboembólica venosa. Trombosis venosa. Embolia pulmonar. Heparina. Heparinas de bajo peso molecular. Tinzaparina.*

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba a dos entidades tratadas separadamente hasta hace poco tiempo, la trombosis venosa y la embolia pulmonar. Los términos tromboflebitis, flebotrombosis y trombosis venosa son sinónimos, aunque a veces se prefiere el primero cuando predomina el componente inflamatorio y el último cuando los fenó-

ABSTRACT

Venous thromboembolic disease in the emergency

Venous thromboembolic disease (VTD) includes venous thrombosis and pulmonary embolism. Its real incidence is not well known, but most of the cases that occur outside of the hospital are diagnosed and initially treated in the emergency room. Both the congenital and acquired risk factors of VTD are reviewed. The clinical manifestations are very variable so that the possible existence of VTD must be kept in mind in order to diagnose it. For this diagnosis, except in superficial venous thromboses, complementary examinations that are only available in the hospital are needed. There are the Doppler ultrasound, phlebography, lung scintigraphy, helicoidal computed tomography and pulmonary arteriography. The basis of the treatment is heparin. The characteristics of unfractionated heparin and low molecular weight heparins (LMWH) are reviewed, remembering that not all are the same but rather each one has differential characteristics. Unfractionated heparin has been substituted by LMWH in most of the deep venous thrombosis treatments. It is possible that this will also occur in pulmonary embolism treatment in the immediate future but few studies have been published up to now and at present, tinzaparine is the only LMWH that has been shown to be at least as efficient as sodium heparin in an extensive study on the treatment of pulmonary embolism.

Key Words: *Venous thromboembolic disease. Venous Thrombosis. Pulmonary Embolism. Heparin. Low molecular weight heparins. Tinzaparine.*

menos trombóticos son los predominantes. La embolia pulmonar es la principal complicación de la trombosis venosa y, por otra parte, la mayor parte de las embolias pulmonares tienen su origen en una trombosis venosa. Por ello ahora se considera que, tanto embolia pulmonar como trombosis venosa profunda son diferentes estadios de un mismo proceso: la en-

Correspondencia: Manuel S. Moya Mir. Servicio de Urgencias. Clínica Puerta de Hierro. San Martín de Porres, 4. 28029 Madrid.

Fecha de recepción: 31-1-1999

Fecha de aceptación: 12-3-1999



fermedad tromboembólica venosa¹⁴. Es una afección que puede encontrarse durante el ejercicio de cualquier especialidad médica, pero se ha llamado poco la atención sobre el enfoque que debe hacerse por parte de los médicos que ejercen su actividad en urgencias a pesar de que la mayor parte de los casos de aparición extrahospitalaria son atendidos por médicos de urgencias y la embolia pulmonar es una verdadera urgencia médica objetiva, ya que un retraso de unos minutos en el inicio del tratamiento puede permitir que ocurra otra embolia y el enfermo fallezca⁵. El diagnóstico de ETV exige medios que sólo están disponibles en centros hospitalarios y por tanto la mayor parte de los enfermos serán derivados hacia el servicio de urgencias para confirmar o descartar la sospecha diagnóstica. Además, después de haber llegado a un diagnóstico, hay dudas sobre cuál es el tratamiento más adecuado. Por ello conviene tener claros algunos conceptos sobre manejo de esta enfermedad tan frecuente y tan desconocida en muchos aspectos y en cuyo manejo se han producido cambios significativos en los últimos años.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de la enfermedad tromboembólica es desconocida. La mayor parte de los estudios hacen referencia a la embolia pulmonar, sobre todo la que ocurre en enfermos hospitalizados en los que constituye la causa del 10% de las muertes⁶. La frecuencia con que aparecen trombosis venosas es más difícil de conocer porque una proporción importante no son diagnosticadas o no figuran entre los diagnósticos cuando se hacen estudios retrospectivos, ya que generalmente hay otro diagnóstico principal que oscurece a la trombosis venosa⁷.

La ETV constituye en frecuencia la tercera afección vascular después de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular⁸. Hay pocos estudios referidos a la población total y en ellos se comprueba siempre que la incidencia va aumentando con la edad⁷⁻¹². La incidencia oscila entre 79 (56 trombosis venosas y 23 embolias pulmonares) y 182 casos por 100.000 habitantes y año, pero se estima que estas cifras son más bajas que las reales⁷. La incidencia se mantiene constante a pesar de que se comprueba una disminución de embolismo pulmonar, aumentando la incidencia de trombosis venosa, sobre todo en mujeres de edad avanzada¹¹. En la reunión europea de consenso de 1991 se estableció, como incidencia más probable, 160 casos de trombosis venosa profunda por 100.000 habitantes y año, apareciendo embolismo pulmonar mortal en 60 de ellos¹³. Aplicando estas cifras a España, con una población de 39 millones de habitantes, existirán 62.400 casos de trombosis venosa profunda al año y 23.400 de ellos morirán por embolis-

mo pulmonar. Es clásico el estudio de Dalen¹⁴ que evaluó, por extrapolación de los hallazgos necrópsicos, que en USA ocurren al año 600.000 casos de embolismo pulmonar de los que fallecen 200.000. Esta estimación de 1975 mantiene casi total vigencia, aunque la mortalidad parece haber disminuido².

FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Desde Virchow se sabe que la trombosis venosa puede aparecer por lesión del endotelio de la pared venosa, por estasis sanguínea o por un estado de hipercoagulabilidad. Con frecuencia interviene más de uno de estos tres factores formándose un trombo que progresa proximalmente y eventualmente se desprende parte de él llegando hasta el árbol arterial pulmonar donde da lugar a una embolia pulmonar¹⁵. Al producirse la embolia se libera serotonina que da lugar a una vasoconstricción pulmonar y se produce una broncoconstricción refleja^{16, 17}. El parénquima pulmonar recibe sangre de las ramas de la arteria pulmonar y de la circulación sistémica por las arterias bronquiales y además es oxigenado a través de la pared alveolar. Por ello la aparición de infarto pulmonar no es frecuente a no ser que la vascularización y/o aireación pulmonar esté previamente comprometida como ocurre en cardiopatías o broncopatías crónicas.

En un 15-20% de los enfermos con ETV no se encuentra ningún factor de riesgo¹⁸ y este porcentaje se eleva hasta el 40% en la embolia pulmonar⁸. En el resto existe algún factor predisponente. Cuando existen estos factores, en el seguimiento, aparece una neoplasia en el 9% de los enfermos^{7, 8}. Entre un 10 y un 20% de los casos tienen alguna alteración que condiciona un estado de hipercoagulabilidad^{4, 7, 16, 18}. Los *déficits de antitrombina III, proteína S o proteína C* son muy poco frecuentes y las alteraciones más comúnmente encontradas son *mutación del Factor V de Leyden* y *hiperhomocisteinemia*^{15, 19-23}. Una alteración adquirida es la presencia de un anticuerpo anticardiolipina o *anticoagulante lúpico*^{24, 25}.

Otros factores de riesgo son (Tabla I) :

La *cirugía*, sobre todo la ortopédica de cadera y rodilla, seguida de la dirigida al cáncer genital femenino y la prostática^{7, 13, 26}. La trombosis venosa aparece precozmente tras la cirugía, pero la embolia pulmonar se retrasa y la media de aparición es 18 días después de la intervención²⁶.

La *inmovilización* de cualquier causa, siendo el riesgo significativo a partir del tercer día y elevado cuando la inmovilidad se prolonga más de dos semanas.

Las *neoplasias* favorecen la ETV por varias razones, estando implicadas sustancias procoagulantes producidas por las

TABLA 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa

Factores congénitos

Hiperhomocisteinemia
 Mutación del factor V de Leyden
 Gen anómalo de la protrombina
 Déficit de proteína C
 Déficit de proteína S
 Déficit de antitrombina III
 Disfibrinogenemia
 Alteraciones del plasminógeno

Factores adquiridos

Cirugía. Riesgo: ortopédica de cadera y rodilla > prostática y sobre sistema nervioso central > cirugía de cáncer ginecológico > cardiovascular > cirugía general de más de 3 horas, en mayores de 40 años.

Inmovilización
 Traumatismos, sobre todo de extremidades
 Quemaduras
 Neoplasia maligna
 Edad avanzada
 Embarazo, anticonceptivos y estrógenos
 Obesidad
 Varices
 Enfermedad tromboembólica previa
 Enfermedad médica
 Infarto agudo de miocardio
 Accidente cerebrovascular agudo.
 Paraplejía. Hemiplejía
 Insuficiencia cardíaca
 Sepsis
 Shock
 Anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico

der la medicación^{33,34}.

La *edad avanzada* es un claro factor predisponente, de forma que la incidencia de ETV se duplica en cada década respecto a la anterior^{7,11}.

La *obesidad* parece ser un factor de riesgo, pero no está claro si lo es en sí misma o por la tendencia a la inmovilización que tienen las personas obesas⁷.

Los *traumatismos*, especialmente si afectan a extremidades inferiores se asocian a una alta incidencia de ETV³⁵.

La aparición de ETV en enfermos no quirúrgicos es peor conocida pero se ha comprobado que la ETV es más frecuente tras *infarto agudo de miocardio*, *accidentes cerebrovasculares* y pacientes inmovilizados con enfermedades no quirúrgicas^{7,13,36-39}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones de la ETV son extremadamente variables. Aunque hemos comenzado hablando de enfermedad tromboembólica como un proceso único, es más útil hablar separadamente de trombosis venosa y embolismo pulmonar, desde el punto de vista clínico, ya que el manejo diagnóstico y terapéutico no es el mismo, aunque en el futuro puede ser igual, si se generaliza el tratamiento de la embolia pulmonar con heparina de bajo peso molecular.

Trombosis venosa

Las manifestaciones pueden oscilar entre ausencia de síntomas y signos, en un extremo, y en el otro la *flegmasia alba dolens* en la que la hinchazón es tan marcada que existe compromiso arterial que obliga a una fasciotomía para descomprimir la arteria. La clínica más habitual consiste en dolor o signos de inflamación en una extremidad. Sin embargo, cuando se hace el diagnóstico clínico de trombosis venosa, ésta solo se confirma en menos del 50 % de los casos⁴⁰⁻⁴¹. Aunque existen varias tablas para predecir la probabilidad de que el enfermo tenga una trombosis venosa, ninguna de ellas es suficientemente fiable. Por ello es importante tener en cuenta en el diagnóstico diferencial todos los procesos que cursen con dolor o hinchazón de una extremidad. La prueba de referencia para el diagnóstico de trombosis venosa es la flebografía con contraste radiológico. Sin embargo es una exploración relativamente agresiva que exige material y personal que no suelen estar disponibles en los servicios de urgencia. Por ello el diagnóstico se basa en otros procedimientos de imagen, siendo el más utilizado y fiable la ecografía doppler, especialmente en color, con la que se alcanza un porcentaje de aciertos diagnósticos de casi el 100%. La pletismografía es más complicada

células neoplásicas²⁷⁻³⁰.

El *embarazo*^{31,32} y la utilización de *anticonceptivos* y de *estrógenos* como tratamiento sustitutivo. Se ha sugerido que los anticonceptivos de tercera generación tienen mayor riesgo que los de segunda, pero esto no se ha confirmado. El riesgo es mayor al principio del tratamiento y desaparece al suspen-



de hacer y apenas se utiliza, igual que la gammagrafía con estreptoquinasa o fibrinógeno marcado⁴²⁻⁴⁶. La flebografía isotópica con microesferas de albúmina marcadas con Tc-99 puede utilizarse cuando se va a realizar una gammagrafía pulmonar de perfusión, inyectando el material en una vena del dorso del pie y viendo el relleno del sistema venoso, para después hacer la gammagrafía de pulmón. La asociación de cualquiera de estas pruebas diagnósticas de imagen con una dímero D normal permite excluir con razonable seguridad la trombosis venosa⁴⁷⁻⁴⁹. Es importante tener presente que en la TV sintomática la ecografía doppler tiene la más alta sensibilidad⁴⁷ por lo que es la prueba ideal a realizar en urgencias ante la sospecha de trombosis venosa, ya que generalmente el enfermo presentará algún síntoma, por el cual solicita consulta urgente.

Embolia pulmonar

La embolia pulmonar también puede ser asintomática^{16, 50, 51} o comenzar con muerte súbita. Las manifestaciones son múltiples (Tabla 2), siendo los síntomas más frecuentes dolor torácico y disnea inexplicadas y los más típicos dolor torácico de tipo pleurítico y disnea repentinos. Disnea, taquipnea, dolor de tipo pleurítico o alteración en la radiografía de tórax existe en un 98% de los enfermos con EP y disnea, taquipnea o TVP en un 99%⁵². La mayoría de los cuadros de presentación se pueden incluir en alguno de los siguientes.

- 1.- Disnea y taquipnea repentina que desaparecen espontáneamente. Aparece en torno al 22% de los casos.
- 2.- Dolor torácico de tipo pleurítico, con expectoración hemoptoica e imagen de condensación en la radiografía de tórax. Corresponde a un infarto pulmonar y aparece también en torno al 60% de las embolias en el estudio PIOPEP⁵².
- 3.- Hipotensión, shock o síncope que aparece en un 8%.
- 4.- Insuficiencia cardíaca derecha, sin otros síntomas o signos. Aparece en menos del 5% de las ocasiones
- 5.- Muerte súbita.
- 6.- Miscelanea de manifestaciones en la que se pueden incluir cualquiera de las que aparecen en la Tabla 2.

El cuadro clínico es, por tanto, inespecífico y variado por lo que, ante cualquiera de estas manifestaciones, debe pensarse en embolismo pulmonar y hacer ECG, radiografía de tórax y gasometría arterial. Ninguno de ellos va a dar el diagnóstico de embolismo pulmonar, pero permitirá descartar otras causas que expliquen la clínica que presenta el paciente, como puede ser un infarto agudo de miocardio, una neumonía o un neumotórax.

El ECG prácticamente siempre presenta alguna alteración a lo largo de la evolución de la embolia, pero el típico patrón de McGinn y White de cor pulmonale agudo S1,Q3,T3 sólo aparece en un 12% de los casos. La alteración electrocardiográfica más frecuente es la taquicardia y las modificaciones

TABLA 2. Síntomas y signos en 117 casos de embolia pulmonar confirmada por arteriografía (PIOPEP)

Síntomas	
Disnea	73 %
Dolor de tipo pleurítico	66 %
Tos	37 %
Hinchazón de una pierna	28 %
Dolor en pierna	26 %
Hemoptisis	13 %
Palpitaciones	10 %
Sibilancias	9 %
Dolor anginoso	4 %
Signos	
Taquipnea >19 r/min	70 %
Estertores	51 %
Taquicardia	30 %
4º ruido cardíaco	24 %
Refuerzo de 2º ruido	23 %
Trombosis venosa profunda	11 %
Sudoración	11 %
Temperatura > 38,5°C	7 %
Sibilancias	5 %
Signo de Homans	4 %
Palpación de ventrículo derecho	4 %
Roce pleural	3 %
Tercer ruido cardíaco	3 %
Cianosis	1 %

del segmento ST y de la onda T^{50, 52, 53}.

La radiografía de tórax es típicamente normal pero se puede encontrar alguna alteración en casi el 90% de los casos, si se examina detenidamente^{50, 54}.

Gasometría arterial. La gasometría arterial suele mostrar hipoxemia, pero una PO₂ normal no descarta la EP, especialmente en jóvenes^{52, 55}. Es frecuente la hipocapnia

La prueba de referencia para el diagnóstico de embolia pulmonar es la arteriografía pulmonar⁵⁶, pero es una exploración invasiva con una mortalidad cercana al 1/1000 y que exige instalaciones y personal muy cualificado para una adecuada interpretación. La angiografía con resonancia nuclear o la tomografía computerizada tiene una especificidad muy alta, pero están disponibles en pocos centros⁵⁷⁻⁵⁹. Además la resonancia nuclear puede ser difícil de hacer a un enfermo inesta-

ble hemodinámicamente. La resonancia "abierta" puede eliminar esta dificultad de atender adecuadamente al enfermo grave durante la realización de la exploración. La prueba no invasiva más utilizada y sensible es la *gammagrafía pulmonar* de perfusión con microesferas de albúmina marcadas con tecnecio-99⁶⁰⁻⁶⁴. Su sensibilidad es tan alta que una gammagrafía normal permite excluir la embolia como causa de las manifestaciones que presenta el enfermo. Sin embargo, la especificidad es bastante menor y por ello se habla de gammagrafía de alta, intermedia o baja probabilidad de embolia. La gammagrafía de perfusión debe interpretarse con la de ventilación que se hacía con xenon y ahora con partículas de carbón marcado con tecnecio-99 o kriptón-87. En ausencia de gammagrafía de ventilación se puede utilizar la radiografía de tórax para valorar cómo está ventilada la zona con perfusión alterada. La probabilidad de embolia es alta si el defecto de perfusión es mayor que el de ventilación, baja si es menor e intermedia si son del mismo tamaño (Tabla 3). Si la probabilidad gammagráfica se asocia a la probabilidad clínica de tener embolia pulmonar la proporción de aciertos de cada uno por separado aumenta significativamente^{65, 66}. Así una probabilidad clínica alta y gammagráfica intermedia alta justifican el tratamiento con heparina y una probabilidad clínica y gammagráfica bajas justifican no hacer más exploraciones comple-

mentarias y dejar al enfermo sin anticoagular. Muchos de estos procedimientos diagnósticos no están al alcance de los hospitales comarcales o en los servicios de urgencia durante el horario de guardia. En estos casos, una vez sospechada la embolia pulmonar, debe iniciarse la anticoagulación y trasladar al enfermo a un centro donde se pueda confirmar el diagnóstico. Si el traslado no es posible está justificado continuar la anticoagulación si hay elevación de productos de degradación de la fibrina como el dímero D o si se consigue demostrar la existencia de TVP mediante ecografía-doppler o pletismografía lo cual está más al alcance de centros hospitalarios pequeños^{16, 45, 67-70}.

Cada centro debe diseñar su estrategia diagnóstica, mediante acuerdos entre el Servicio de Urgencias y el de Radiodiagnóstico, Medicina nuclear, Cuidados intensivos y cualquier otro implicado en el manejo de estos enfermos.

TRATAMIENTO

Si en las manifestaciones clínicas hablábamos de la conveniencia de separar la trombosis venosa del embolismo pulmonar, con vistas al tratamiento esta separación es aún más necesaria, ya que el tratamiento es, en el momento actual, di-

TABLA 3. Probabilidad de embolismo pulmonar

Probabilidad	Gammagrafía de perfusión	Gammagrafía de ventilación o RX de tórax	Clínica
ALTA	Defectos segmentarios múltiples y, al menos, uno lobar	Normal o alteración de menor tamaño que la alteración de perfusión	Factores de riesgo + dos o más hallazgos clínicos
INTERMEDIA	Defectos segmentarios o uno lobar	Alteración de igual tamaño que la alteración de perfusión	Factores de riesgo + un hallazgo clínico o dos hallazgos sin factores de riesgo
BAJA	Defectos subsegmentarios	Alteración de mayor tamaño que la alteración de perfusión	Un hallazgo clínico o factores de riesgo



ferente en cada una de ellas. Los avances en el manejo de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) están cambiando el esquema clásico de tratamiento de la enfermedad tromboembólica que consistía en la administración de heparina sódica intravenosa durante 5-10 días, continuando después con dicumarínicos orales durante 3-6 (o indefinidamente si la causa subyacente persiste)⁷¹⁻⁷³. La utilización de HBPM está modificando esta práctica. Antes de continuar hablando del tratamiento de la ETV conviene hacer una revisión de la pieza terapéutica fundamental: la heparina.

La *heparina*^{74,75} es un glucosaminoglicano, compuesto por D-glucosamina y un ácido urónico, alternando (una vez ácido glucurónico y otra idurónico). Hay una zona compuesta por cinco monosacáridos con una alta afinidad por la antitrombina III. Este pentasacárido es el responsable de la mayor parte de la actividad anticoagulante de la heparina. El tamaño molecular de la heparina oscila entre 3.000 y 30.000 con una media de 15.000 ± 6.000 , con 45-50 monosacáridos

La heparina actúa en primer lugar, y sobre todo, a través de su unión con la antitrombina III formando un complejo que inhibe la trombina (IIa) y los factores Xa, XIIa, XIa y IXa. Para que se forme el complejo heparina-ATIII es necesaria la existencia del pentasacárido de alta afinidad por la ATIII. Además para que el complejo se una a la trombina necesita que la molécula de heparina tenga 18 o más monosacáridos; sin embargo para unirse al factor Xa sólo necesita que la molécula de heparina tenga los cinco sacáridos de la zona de alta afinidad (Figura 1). En segundo lugar la heparina se puede unir, cuando se administra en cantidades muy altas, al cofactor II que cataliza la inhibición de la trombina sin necesidad de la intervención de la ATIII. En tercer lugar la heparina interacciona sobre las plaquetas y este efecto puede contribuir a la acción hemorrágica de la heparina. Esta acción es mucho menor en las heparinas de bajo peso molecular. Además la heparina aumenta la permeabilidad vascular.

La heparina se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. La vía intramuscular no se utiliza por la posibilidad de producir hematomas musculares.

La distribución de la heparina es impredecible por lo que se recomienda hacer controles. Los tiempos de control ideales son: tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT) 1,5 el control; heparina medida por titración de protamina 0,2 U/mL; heparina medida por actividad antifactor Xa 0,3 U/mL

*Heparina intravenosa*⁷⁶⁻⁸².

La heparina se puede administrar en bolus intravenosos cada cuatro horas o en infusión continua. Ambos son igualmente efectivos en evitar la recurrencia de tromboembolismo venoso, pero parece que la administración intermitente se aso-

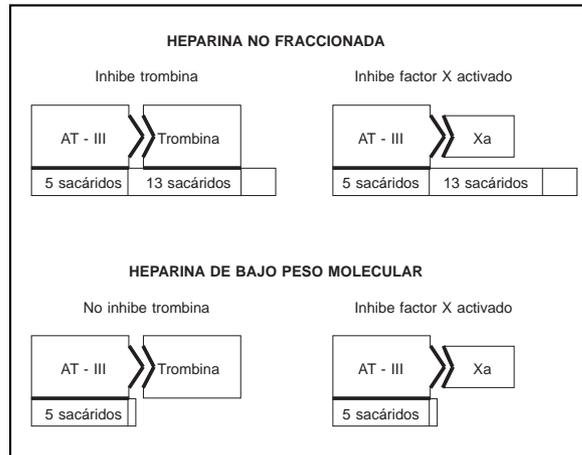


Figura 1. Mecanismo de acción de la heparina no fraccionada y de las heparinas de bajo peso molecular. Ambas actúan inhibiendo el factor X activado que sólo necesita la unión a la antitrombina III, del complejo Antitrombina III-heparina. La inhibición de la trombina sólo es posible con heparinas de contenga en su cadena más de 18 sacáridos (5 para unirse a la antitrombina III y trece para unirse a la trombina). Las heparinas de bajo peso molecular tienen menos de 18 sacáridos y no inhiben la trombina.

cia a más complicaciones hemorrágicas, aunque no hay estudios definitivos en este sentido. La administración de dosis altas de heparina en las primeras 24 h es fundamental para evitar las recurrencias de trombosis. Se recomienda empezar con un bolus de 5.000 unidades de heparina seguidos de 30-35.000 unidades de heparina en 24 horas, ajustando la dosis posterior según la APTT para que esta esté entre 1,5 y 2,5 veces el control, aunque lo importante es el nivel inferior, importando poco el superior. Es preferible utilizar una dosis ajustada a peso (18-20 unidades/kg peso/hora). Cuando se administra de forma intermitente se da 75 unidades/Kg de peso/4 horas, sin que sean necesarios controles posteriores en esta forma intermitente, salvo un tiempo de APTT a las 12 horas y actividad de protrombina y plaquetas al tercer día.

Heparina subcutánea^{83,84}.

Tarda una hora en actuar, alcanzando el pico en 3 horas. Por ello, si se quiere una acción rápida, es necesario empezar el tratamiento con 5-10.000 unidades de heparina iv. La dosis habitual fija es 17.500 unidades o 250 UI/Kg de peso cada doce horas

*Heparinas de bajo peso molecular*⁸⁵⁻⁹⁰.

Las HBPM se obtienen por despolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada. Resulta así una heparina con un peso molecular de 1.000 a 10.000 con una media de 4.000-5.000 que tienen tres diferencias fundamentales

con las heparinas no fraccionadas:

1.- Disminuyen significativamente la acción sobre la trombina, permaneciendo inalterada la acción sobre el factor Xa y por tanto presentando un índice antifactor Xa/antitrombina superior a 1.

2.- Se unen menos a las proteínas y los macrófagos con lo cual disminuye la primera fase de aclaramiento rápido y de esta forma permanecen más tiempo en plasma, aumentando la vida media y permitiendo predecir mejor la acción y por tanto el establecimiento de una dosis fija.

3.- Apenas interaccionan con las plaquetas y no aumentan la permeabilidad capilar con lo que disminuye la tendencia hemorrágica y la incidencia de trombocitopenia.

Las HBPM inicialmente demostraron ser igual o más efectivas que la heparina no fraccionada en la profilaxis de la ETV⁹⁰⁻⁹⁵. Más tarde se ha comprobado que son tan efectivas como la heparina no fraccionada en el tratamiento de la trombosis venosa, tanto con el enfermo ingresado, como en tratamiento domicilia-

rio⁹⁶⁻¹⁰⁷. Por último, tanto la tinzaparina¹⁰⁸ como la reviparina¹⁰⁹, se han mostrado tan efectivas como la heparina sódica intravenosa para el tratamiento de la embolia pulmonar y de la ETV en general, con o sin embolia pulmonar. Anteriormente se habían publicado dos estudios pilotos, excluyendo los casos de embolismo pulmonar masivo, que sugerían esta efectividad^{110, 111}. La tinzaparina es la única HBPM que se ha utilizado siempre en dosis única diaria para el tratamiento de la ETV¹¹²⁻¹¹³. Las demás se ha utilizado en dos dosis al día, aunque hay estudios con dalteparina y con enoxaparina que parecen indicar la misma eficacia con una o dos dosis al día. Esta y otras diferencias (Tabla 4) hacen que se recomiende considerar cada HBPM como una sustancia diferente de las otras y que no se las trate como a un todo único, ya que cada una tiene sus propias peculiaridades²⁶.

El esquema actual del tratamiento de la ETV podría resumirse de la siguiente manera:

Trombosis venosa: El manejo es diferente si se trata de

TABLA 4. Características de las heparinas de bajo peso molecular

Heparina	Nombre comercial	Método de producción	Peso molecular medio	Cociente AntiXa/IIa	Dosis profiláctica	Dosis para tratamiento
Tinzaparina	Logiparin Innohep	DH	4.500	1,9	75 U/Kg cada 24 horas	Trombosis venosa y/o embolia pulmonar: 175 U/kg cada 24 h
Ardeparina	Normiflo	DP	6.000	2	50 U/Kg cada 12 h	
Dalteparina	Fragmin	DAN	6.000	2,1	2500-5000 U cada 24 h	100 U/Kg cada 12 h
Enoxaparina	Clexane	DA	4.200	2,7	2000-4000 U cada 24 h	100 U/Kg cada 12 h
Nadroparina	Fraxiparina	DAN	4.500	3,2	60 U/Kg cada 24 h	90 U/Kg cada 12 h
Reviparina	Clivarin	DAN	4.000	3,6		ETV, con o sin embolia pulmonar: > 60 Kg , 6.300 U/12 h 46-60 Kg, 4.200 U/12 h 35-45 Kg, 3.500 U/12 h

DH: digestión por heparina
DP: despolimerización peroxidativa
DAN: despolimerización por ácido nítrico
DA: despolimerización alcalina
100 U = 1 mg



una trombosis venosa superficial o de una profunda.

La *trombosis venosa superficial* rara vez se complica con afectación del sistema venoso profundo por lo que no se recomienda la realización sistemática de ecografía-doppler o cualquier otro método de detección de trombosis venosa profunda por el escaso rendimiento que se obtiene en esta situación¹¹⁴. El tratamiento de la trombosis superficial consistirá en la administración de un antiinflamatorio no esteroideo como indometacina 25-50 mg cada 8 horas o diclofenaco 75 mg cada 8 horas, durante 7-10 días y recomendar reposo relativo. Si es necesario reposo absoluto por dolor o cualquier otro motivo, es conveniente la administración de una HBPM en dosis profiláctica. La aplicación de un heparinoide local acorta el tiempo de evolución.

La *trombosis venosa profunda* (TVP) no tiene importancia en sí misma, salvo por las molestias locales que ocasiona. La trascendencia viene dada por sus dos complicaciones principales; la embolia pulmonar y el síndrome postflebítico. Ambas aparecen casi exclusivamente en la trombosis venosa profunda proximal. La TVP distal (por debajo de la rodilla) sólo da lugar a embolia pulmonar en menos del 5% de los casos y, cuando lo

hace, es por progresión proximal que ocurre en un 20% de los casos^{115,116}. Por ello ante una TVP distal hay dos opciones: 1.- tratarla como una trombosis venosa superficial con vigilancia estrecha para ver si hay progresión proximal. Esto supone hacer ecografía-doppler o cualquier otro método de detección de trombosis un día si y otro no, lo cual es prácticamente irrealizable, incluso con el enfermo ingresado en el hospital. 2.- La otra opción es anticoagular al enfermo con heparina durante 7-10 días, pasados los cuales se puede repetir la exploración de trombosis venosa. Si no ha habido progresión proximal en ese tiempo, se suspende la anticoagulación. Si la trombosis ha progresado hay que añadir anticoagulante oral, para mantenerlo 3-6 meses. El problema de esta segunda alternativa es la coordinación entre el servicio de urgencias donde habitualmente se hace el diagnóstico y el servicio o el médico que va a seguir la evolución del enfermo, lo que puede plantear problemas para realizar la segunda exploración del sistema venoso, dentro del tiempo indicado. Por este motivo cada servicio de urgencia debería coordinar con el servicio de radiodiagnóstico y con Atención Primaria la estrategia más adecuada a cada área sanitaria.

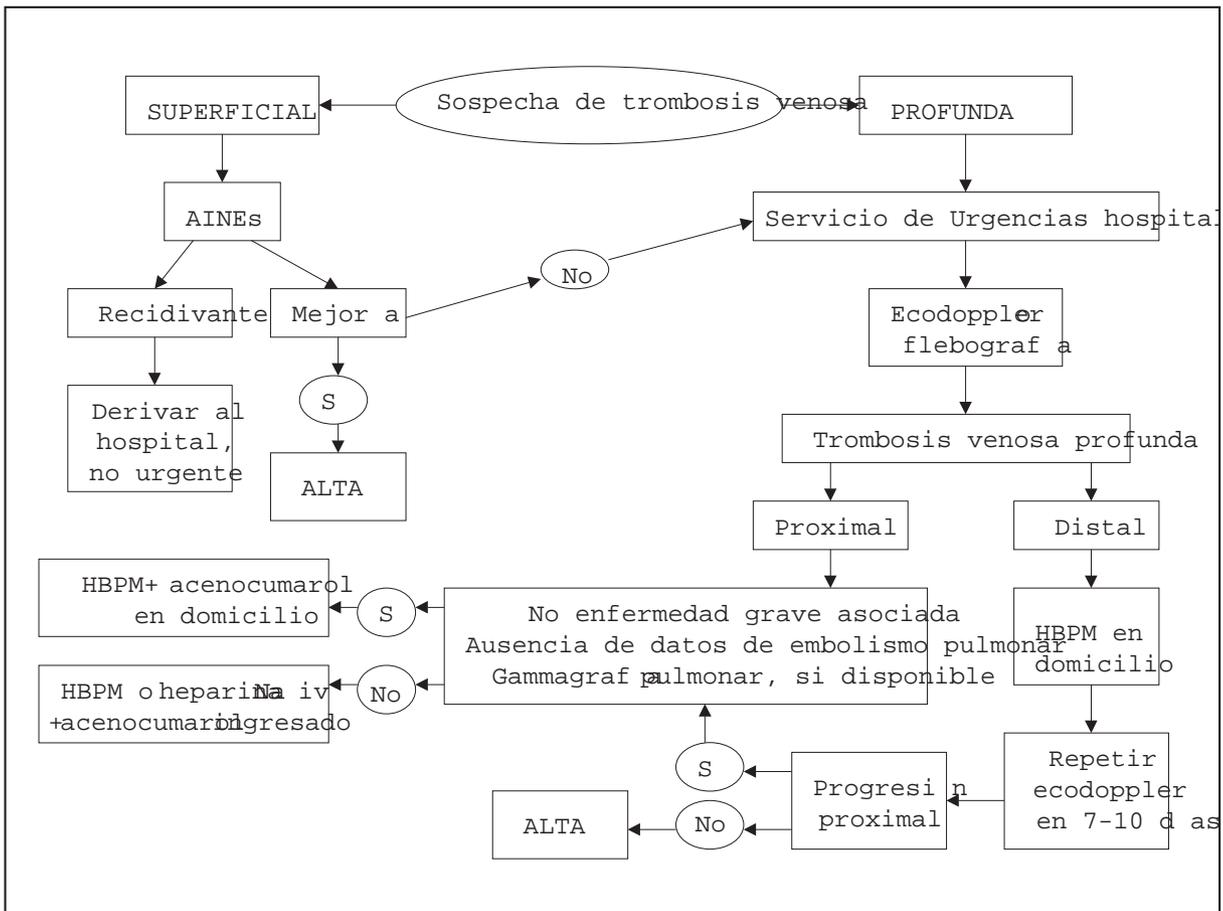


Figura 2. Algoritmo de actuación ante una trombosis venosa.

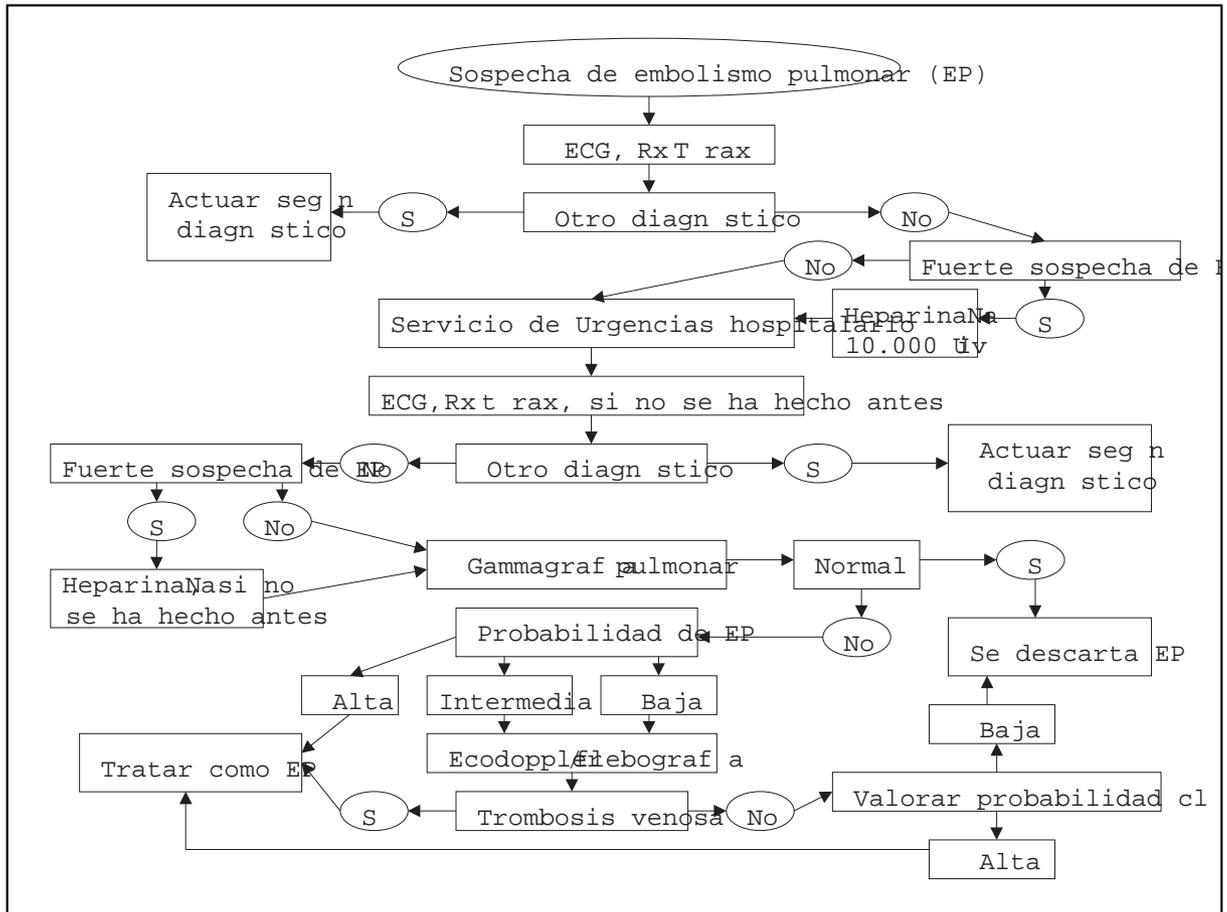


Figura 3. Algoritmo de actuación ante la sospecha de embolia pulmonar.

Los enfermos con TVP proximal deben ser siempre anticoagulados, salvo que tengan sangrado activo en ese momento que es la única contraindicación absoluta de anticoagulación. En este caso se debe hacer una interrupción de cava inferior, generalmente con un filtro que se coloca mediante un catéter percutáneo, para evitar la aparición de embolismo pulmonar¹¹⁷⁻¹¹⁹. Si existen varias contraindicaciones relativas para la anticoagulación también debe plantearse la interrupción de cava en lugar de la anticoagulación. La fibrinólisis no está casi nunca indicada en la trombosis venosa profunda y sólo se debe valorar en enfermos jóvenes con una trombosis ileofemoral. Debe ofrecerse al enfermo la participación en la toma de decisión, ya que se ha comprobado que al exponer los riesgos de la fibrinólisis, la mayoría prefieren el riesgo de padecer un síndrome postflebitico¹²⁰. La anticoagulación se hacía con heparina sódica intravenosa, que obliga a ingresar al enfermo por lo que ahora la mayoría de los enfermos sin enfermedades graves asociadas son tratados con HBPM en régimen domiciliario. Desde el inicio del tratamiento se añade acenocumarol oral para suspender la heparina después del 5 día, si la actividad de protrombina está

ya en 2-3 veces el control

Embolia pulmonar

La base del tratamiento de la EP es la heparina. El objetivo es evitar nuevas embolias y esperar que la fibrinólisis natural deshaga el émbolo pulmonar. Se utiliza heparina sódica intravenosa, preferiblemente en infusión continua en la dosis necesaria para mantener el tiempo parcial de tromboplastina activada entre 2 y 3 veces el control. También son adecuadas otras formas de administración de heparina (intravenosa intermitente, subcutánea, calculada según peso). Se recomienda un bolus inicial de 10.000 unidades de heparina sódica, incluso antes de confirmar el diagnóstico y de 5.000 unidades si se va a continuar con infusión continua o si es una persona de edad avanzada. Al mismo tiempo se inicia la anticoagulación con acenocumarol oral, para suspender la heparina después del 5º día de tratamiento. Pasadas las dos primeras semanas no es necesario un nivel de anticoagulación tan alto, debiendo mantenerse el INR de protrombina alrededor de 2. Hay dos estudios demostrando la eficacia igual o superior de la tinzaparina y rivarparina, al compararlas con la heparina no fraccionada en el



tratamiento de la embolia pulmonar o de la enfermedad tromboembólica, con o sin embolia pulmonar. Esto justifica tratar con estas HBPM a los enfermos con embolismo pulmonar.

La fibrinólisis deshace más rápidamente el trombo, pero no hay diferencias en la mortalidad de enfermos con embolia pulmonar tratados con y sin fibrinolíticos. La recomendación actual se reduce a enfermos con EP e inestabilidad hemodinámica en los que una nueva embolia sería mortal¹²¹⁻¹²³. La embolectomía prácticamente solo se hace en casos de embolismo recurrente crónico con hipertensión pulmonar secundaria¹²⁴.

Cuando hay contraindicación formal para la anticoagulación (esto es sangrado activo), la única alternativa es la interrupción de cava, si el origen de los émbolos está en miembros inferiores¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Aparte de la anticoagulación hay otras medidas que no deben olvidarse como es la administración de oxígeno, analgésicos, si tiene dolor y fármacos vasoactivos, en caso de hipotensión que suele aparecer en la embolia pulmonar masiva¹²⁵.

PROFILAXIS DE ETV EN URGENCIAS

Dadas las dificultades para el diagnóstico y tratamiento de la ETV, la profilaxis es fundamental y el médico de urgencias no debe olvidar este aspecto del tratamiento de muchos enfermos, tanto si ingresan en el hospital como si son enviados a su domicilio, que presentan factores de riesgo como son enfermedades médicas de riesgo (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular agudo, shock séptico), traumatismos, indicación de inmovilización prolongada (por insuficiencia cardíaca, lumbociática, etc). Una situación especial es la profilaxis en la cirugía abdominal de urgencias ya que aunque las HBPM parece disminuir la incidencia de trombosis venosa, los datos no son concluyentes¹²⁶.

Manejo de la ETV en Urgencias (Figuras 2 y 3)

Debe sospecharse fuertemente enfermedad tromboembólica en cualquier persona que tenga factores de riesgo y presente alguna de las manifestaciones indicadas anteriormente. También debe pensarse en esta posibilidad cuando en un enfermo aparece algu-

na de estas manifestaciones y no hay una explicación alternativa.

Ante una trombosis venosa superficial debe iniciarse tratamiento con AINEs y no es necesario hacer más exploraciones, salvo que se trate de una trombosis venosa recidivante que debe hacer pensar en una causa subyacente, como es neoplasia maligna, y el enfermo debe ser referido al hospital para estudio no urgente.

Ante la sospecha de trombosis venosa profunda el enfermo será enviado al hospital para confirmar o descartar esta posibilidad mediante alguna prueba de imagen. Si se confirma una trombosis venosa distal el enfermo será enviado a su domicilio anticoagulado con heparina de bajo peso molecular, para repetir la prueba de imagen 7-10 días después. Si tiene una trombosis venosa proximal debe ser anticoagulado con heparina de bajo peso molecular y comenzar con acenocumarol. Si es posible hacer una gammagrafía pulmonar de perfusión debe hacerse para descartar embolismo pulmonar. Si no es posible hacerla y no tiene ninguna manifestación que haga pensar en embolismo pulmonar y no tiene otra enfermedad grave asociada puede enviarse el enfermo a su domicilio con el tratamiento indicado. En caso contrario ingresará para hacer el tratamiento hospitalizado los primeros días.

Ante la sospecha de embolismo pulmonar el enfermo será enviado al hospital para confirmarla o descartarla. Si el índice de sospecha es alto se administrarán 10.000 unidades de heparina sódica por vía iv antes del traslado (5.000 unidades, si es un enfermo mayor de 65 años). En el servicio de urgencias, si el ECG o la radiografía de tórax no dan un diagnóstico alternativo, debe hacerse gammagrafía pulmonar de perfusión. Si no se dispone de Servicio de Medicina nuclear puede intentarse confirmar la ETV mediante un procedimiento de imagen de trombosis venosa o excluirla razonablemente, si tenemos un dímero D normal. Si la sospecha de embolia pulmonar es elevada se mantendrá al enfermo anticoagulado con heparina sódica iv o HBPM (preferiblemente tinzaparina o reviparina) subcutánea hasta confirmar o descartar la existencia de embolismo pulmonar. Si se hace el diagnóstico de embolismo pulmonar se mantendrá la anticoagulación iniciada, añadiendo acenocumarol. Hasta que haya más datos disponibles sobre la evolución de los enfermos con embolia pulmonar tratados con

BIBLIOGRAFÍA

1- Moser KM. Venous thromboembolism: state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.

2- Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;36:417-22.

3- Moser KM, Fedullo PF, LitleJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271:223-5.

4- Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1996;335:1816-28.

5- Moya Mir MS. Embolia pulmonar. *Rev Clin Esp* 1995;195:283-5.

6- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J Roy Soc Med* 1989;82:203-5.

- 7-** Carter CJ. The natural history and epidemiology of venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;36:423-38.
- 8-** Giuntini C, di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Epidemiology. *Chest* 1995;107(supl 1):3S-9S.
- 9-** Anderson JA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : the Worcester DDT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- 10-** Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
- 11-** Silverstein MD, Heit JA, Mohr D, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
- 12-** Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Ericksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. "The study of men born in 1913". *Arch Intern Med* 1997;157:1665-70.
- 13-** European Consensus Statement. Windsor (UK). 1-5 Nov 1991. Prevention of venous thromboembolism. *International Angiol* 1992;11:151-9.
- 14-** Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259-70.
- 15-** Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995;107(supl 1):10S-17S.
- 16-** Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Eng J Med* 1998;339:93-104.
- 17-** Elliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992;101(supl):163S-171S.
- 18-** Bick RL, Kaplan H. Syndromes of thrombosis and hypercoagulability. Congenital and acquired causes of thrombosis. *Med Clin North Am* 1998;82:409-58.
- 19-** Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;127:895-903.
- 20-** D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997;90:1-10.
- 21-** Faioni EM, Valsecchi C, Palla A, Taioli E, Razzari C, Manucci PM. Free protein S deficiency is a risk factor for venous thrombosis ? *Thromb Haemost* 1997;78:1343-6.
- 22-** Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:566-9.
- 23-** Souto JC, Coll I, Llobet D, del Rio E, Oliver A, Mateo J, et al. Prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998;80:366-9.
- 24-** Rance A, Emmerich J, Fiessinger JN. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;77:221-2.
- 25-** Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S, and the Duration of Anticoagulation Study Group. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulation therapy. *Am J Med* 1998;104:332-8.
- 26-** Bick RL, Haas SK. International consensus recommendations. Summary statement and additional suggested guidelines. *Med Clin North Am* 1998;82:613-33.
- 27-** Piccoli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996;132:850-5.
- 28-** Nordstrom M, Kindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellstrom T. Deep venous thrombosis and occult malignancy : an epidemiological study. *BMJ* 1994;308:891-4.
- 29-** Monreal M, Fernandez J, Perandreu J, Urrutia A, Sabuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients which cancers. *Thromb Haemost* 1997;78:1316-8.
- 30-** Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
- 31-** Togli MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Eng J Med* 1996;335:108-14.
- 32-** McColl MD, Ransay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-8.
- 33-** Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997;349:83-8.
- 34-** Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
- 35-** Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Eng J Med* 1994;331:1601-6.
- 36-** Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995;274:335-7.
- 37-** Sandercock PAG, van den Belt AMAG, Lindley RI, Slattery J. Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: an overview of the completed randomised trials. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:17-25.
- 38-** Lederle FA. Heparin prophylaxis for medical patients. *Ann Intern Med* 1998;128:768-70.
- 39-** Wijdicks EFM, Scott JP. Pulmonary embolism associated with acute stroke. *Mayo Clin Proc* 1997;72:297-300.
- 40-** Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1994;331:1630-41.
- 41-** Kahn SR. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis. Integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. *Arch Intern Med* 1998;158:2315-23.
- 42-** Koopman MMW, van Beek EJR, ten Cate JW. Diagnosis of deep vein thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:1-12.
- 43-** Grant BJB. Noninvasive tests for acute venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1044-7.
- 44-** Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Eng J Med* 1994;329:1365-9.
- 45-** Baker WF. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Med Clin North Am* 1998;82:459-76.



- 46-** Kearon C, Julian JA, Math M, Newman TE, Ginsberg JS for the McMaster Diagnosing Imaging and Practice Guidelines Initiative. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:663-77.
- 47-** Simond GR, Skibo LK, Polak JF, Creager MA, Klapac-Fay JM, Goldhaber SZ. Utility of leg ultrasonography in suspected symptomatic isolated calf deep venous thrombosis. *Am J Med* 1995;99:43-7.
- 48-** Bernardi E, Prandoni P, Lensing AWA, Agnelli G, Guazzaloca G, Scannapieco G, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1037-40.
- 49-** Ginsberg JS, Kearon C, Doukerty J, Turpie AGG, Brill-Edwards P, Stevens P, et al. The use of D-dimer testing and impedance plethysmography examination in patients with clinical indications for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:1077-81.
- 50-** Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism. Doubts and certainties. *Chest* 1995;107:25S-32S.
- 51-** Ryu JH, Olson EJ, Pellikka PA. Clinical recognition of pulmonary embolism: Problem of unrecognized and asymptomatic cases. *Mayo Clin Proc* 1998;73:873-9.
- 52-** Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603.
- 53-** Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism: predictive value of negative T waves in precordial leads - 80 case reports. *Chest* 1997;111:537-43.
- 54-** Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* 1993;189:133-6.
- 55-** Green RM, Meyer TJ, Dunn M, Glassroth J. Pulmonary embolism in younger adults. *Chest* 1992;101:1507-11.
- 56-** Greenspan RH. Pulmonary angiography and the diagnosis of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:93-106.
- 57-** Meany JFM, Weg JG, Chenevert TL, Stafford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Eng J Med* 1997;336:1422-7.
- 58-** Goodman LR, Lipchik RJ. Diagnosis of acute pulmonary embolism: time for a new approach. *Radiology* 1996;199:25-7.
- 59-** Remy-Jardin M, Remy J, Artaud D, Fribourg M, Beregi JP. Spiral CT of pulmonary embolism: diagnostic approach, interpretative pitfalls and current indications. *Eur Radiol* 1998;8:1376-90.
- 60-** Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part I. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993;34:1119-26.
- 61-** Stein PD, Gottschalk A. Critical review of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:13-24.
- 62-** Worsley DF, Palevsky HI, Alavi A. A detailed evaluation of patients with acute pulmonary embolism and low- or very-low-probability lung scan interpretations. *Arch Intern Med* 1994;154:2737-41.
- 63-** The PISA-PED Investigators. Invasive and non-invasive diagnosis of pulmonary embolism. Preliminary results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Chest* 1995;107:33S-38S.
- 64-** Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Brant RF. The low-probability lung scan. A need for change in nomenclature. *Arch Intern Med* 1995;155:1845-51.
- 65-** Campo JF, Hernández MJ, Anta M, Saro G, Olmos JM, Riancho JA. Concordancia en el diagnóstico clínico de la tromboembolia pulmonar. *Med Clin (Barc)* 1998;111:121-4.
- 66-** Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:21S-24S.
- 67-** Cooper TJ, Prothero DL, Gillett MG, Pallister CJ, Mitchelmore AE, Goddard PR, et al. Laboratory investigation in the diagnosis of pulmonary embolism. *Q J Med* 1992;83:369-79.
- 68-** Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, de Moerloose P, Slosman D, Didier D et al. Diagnosis of pulmonary embolism by decision analysis-based strategy including clinical probability, D-Dimer levels, and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996;156:531-6.
- 69-** Bounameaux H, Moerloose P, Perrier A, Miron MJ. D-Dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update. *Q J Med* 1997;90:437-42.
- 70-** Fennerty T. Pulmonary embolism. *BMJ* 1998;317:91-2.
- 71-** Pineo GF, Hull RD. Classical anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:59-70.
- 72-** Comité de Redacción de Protocolos. Protocolos de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica (I). Profilaxis y tratamiento de la trombosis y del tromboembolismo pulmonar. *Med Clin (Barc)* 1994;103:222-8.
- 73-** Hyers T, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995;108:335S-1S.
- 74-** Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. *Circulation* 1994;89:1449-68.
- 75-** Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Olman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114:489S-510S.
- 76-** Anand S, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Hirsh J. The relation between the activated partial thromboplastin time response and recurrence in patients with venous thrombosis treated with continuous intravenous heparin. *Arch Intern Med* 1996;156:1677-81.
- 77-** Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Morris TA, Samama M, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114:561S-78S.
- 78-** Haas SK. Treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: current recommendations. *Med Clin North Am* 1998;82:495-510.
- 79-** Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana FR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.

- 80-** Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Lemaire J, Pineo GF, Baylis B, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;152:1589-95.
- 81-** Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Valentine KA. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range in recurrent venous thrombosis during heparin treatment for deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:2562-8.
- 82-** Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Cruickshank M, Weitz J, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154:49-56.
- 83-** Doyle DJ, Turpie AGG, Hirsh J, Best C, Kinch D, Levine MN, et al. Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1997;107:441-5.
- 84-** Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Buller HR, Ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of vein thrombosis: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992;116:279-84.
- 85-** Hull RD, Pineo GF. Low molecular weight heparin treatment of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:71-8.
- 86-** Ericksson BI, Soderberg K, Widlund L, Wandell B, Tengborn L, Risberg B. A comparative study of three low-molecular weight heparin (LMWH) and unfractionated heparin (UH) in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1995;73:398-401.
- 87-** Fareed J, Hoppens DA. Pharmacology of the low-molecular-weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1996;22 suppl 2:13-8.
- 88-** Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Eng J Med* 1997;337:688-98.
- 89-** Pineo GF, Hull RD. Unfractionated and low-molecular-weight heparin: comparison and current recommendations. *Med Clin North Am* 1998;82:587-99.
- 90-** Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general an orthopedic surgery. *Lancet* 1992;340:152-6.
- 91-** Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *BR J Surg* 1993;80:689-704.
- 92-** Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Currents recommendations. *Clin Med North Am* 1998;82:477-93.
- 93-** Hull RD, Pineo GF, Valentine KA. Treatment and prevention of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 1998;24 (Suppl 1):21-31.
- 94-** Agnelli G. Anticoagulation in the prevention and treatment of pulmonary embolism. *Chest* 1995;107:39S-44S.
- 95-** Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, Severi P, Pini M, D'Angelo A, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stocking alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Eng J Med* 1998;339:80-5.
- 96-** Ninet J, Bachet P, Prandoni P, Ruol A, Vigo M Barret A et al. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1991;65:251-6.
- 97-** Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Carta M, Coco A, Vigo M, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992;339:441-5.
- 98-** Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Throwbridge AA, Elliot CG, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Eng J Med* 1992;326:975-82.
- 99-** Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996;100:269-77.
- 100-** 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 Eng J Med* 1996;334:677-81.
- 101-** Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, Ockellford 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 Eng J Med* 1996;334:682-7.
- 102-** Ruiz Manzano J, Monreal M. ¿Heparina convencional o de bajo peso molecular para tratar la enfermedad tromboembólica venosa? *Med Clin (Barc)* 1998;111:697-9.
- 103-** Hull RD, Pineo GF, Roskob GE. The economic impact of treating deep vein thrombosis with low-molecular-weight heparin: outcome of therapy and health economy aspects. *Low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. Haemostasis* 1998;28 suppl:S8-16
- 104-** Harrison L, McGinnis J, Crowther M, Ginsberg J, Hirsh J. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998;158:2001-3.
- 105-** Martineau P, Tawil. Low-molecular-weight heparins in the treatment of deep-vein thrombosis. *Ann Pharmacother* 1998;32:588-98.
- 106-** Koopman MMW, Büller HR. Low-molecular-weight heparins in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1998;128:1037-9.
- 107-** Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparins in the initial treatment of deep venous thrombosis. An updated meta-analysis. *Drugs* 1996;52(supl 7):30.
- 108-** Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study group. *N Eng J Med* 1997;337:663-9.
- 109-** The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Eng J Med* 1997;337:657-62.
- 110-** Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet K, Charbonnier B, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin Fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: An open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;83:1432-5.
- 111-** Théry D, Simonneau G, Meyer G, Helenon G, Bridey F, Armagnac C, et al. Randomized trial of subcutaneous low-molecular-weight heparin CY 216 (Fraxiparine) compared with intravenous unfractionated heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. A dose-ranging study. *Circulation* 1992;85:1380-9.



- 112-** Fegan CD. Tinzaparin as an antithrombotic: an overview. *Hosp Med* 1998;59:145-8.
- 113-** Friedel A, Balfour JA. Tinzaparin. An review of its pharmacology and clinical potencial in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs* 1994;48:638-60.
- 114-** Bounameaux H, Reber-Wesem MA. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:1822-4.
- 115-** Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981;94:439-44.
- 116-** Lohr JM, Kerr TM, Lutter KS, Cranley KS, Spirtoff K, Cranley JJ. Lower extremity calf thrombosis: To treat or not treat? *J Vasc Surg* 1991;14:618-23.
- 117-** Bergqvist D. The role of caval interruption in patients with venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:25-37.
- 118-** Ballew KA, Philbrick JT, Becker DM. Vena cava filter devices. *Clin Chest Med* 1995;16:295-305.
- 119-** Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1998;338:409-15.
- 120-** O'Meara JJ, McNutt RA, Evans AT, Moore SW, Downs SM. A decision analysis of streptokinase plus heparin as compared with heparin alone for deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1994;330:117-23.
- 121-** Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995;107:45S-51S.
- 122-** Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Is it effective? Is it safe? Whem is it indicated?. *Arch Intern Med* 1997;157:2550-6.
- 123-** Meyer G, Gisselbrecht M, Diehl JL, Journois D, Sors H. Incidence and predictor of mayor hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1998;105:472-7.
- 124-** Simonneau G, Azarian R, Brenot F, Darteville PG, Musset D, Duroux P. Surgical management of unresolved pulmonary embolism. A personal series of 72 patients. *Chest* 1995;107:52S-5S.
- 125-** Kelley MA, Abbuhl S. Massive pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1994;15:547-60.
- 126-** Bergqvist D, Flordal PA, Friberg B, Frisell J, Hedberg M, Ljungstrom KG, Matzsch T, Torngren S. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (tinzaparin) in emergency abdominal surgery. A double-blind multicenter trial. *Vasa* 1996;25:156-60.