



Recomendaciones para el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en Urgencias

M.S. Moya Mir, A. Fernández Pavón, J. Klamburg Pujol, J. Marinello Roura, E. Pacho Jiménez

La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) se consideran como manifestaciones diferentes de un mismo proceso: la enfermedad tromboembólica venosa (ETEVEV)¹. La incidencia no es bien conocida, pero se ha estimado que ocurren 160 casos por 100.000 habitantes y año, de los que fallecen 60 por embolismo pulmonar². A pesar de esta incidencia no existe un criterio unánime sobre el manejo, tanto diagnóstico como terapéutico de la ETEVEV.

Por este motivo la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) patrocinó un estudio sobre la incidencia y manejo de la ETEVEV en urgencias (Estudio ETEVEVU), recogiendo 1.042 casos de ETEVEV atendidos en los servicios de urgencia hospitalarios (SUH). Los resultados de este estudio ponen de manifiesto algunos aspectos del manejo de los enfermos con ETEVEV que probablemente deban ser modificados para mejorar la calidad y la eficiencia de la asistencia de las personas afectas de este proceso³. Algunos aspectos que merecen ser destacados son:

- En 26 casos de TVP distal existía una embolia pulmonar, sin evidencia de progresión proximal.
- Un 80% de los enfermos tenían algún factor de riesgo de ETEVEV.
- A un 58% de los casos se les administró heparina de bajo peso molecular (HBPM) en Urgencias y un 71% fueron dados de alta con este tratamiento.
- Un 27% de las TVP proximales y un 40 % de las distales fueron tratadas domiciliariamente.

Para analizar estos aspectos se celebró en febrero de 2001 una reunión de expertos, de diferentes especialidades que intervienen en el diagnóstico y/o tratamiento de esta enfermedad, para así hacer unas recomendaciones, según el estado ac-

tual de los conocimientos, sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la ETEVEV, especialmente en lo referente a la actuación en urgencias donde el retraso en el inicio del tratamiento puede permitir la aparición de una embolia pulmonar con fatales consecuencias.

PREVENCIÓN

Todo enfermo con, al menos, un factor de riesgo de ETEVEV al que se añada un factor desencadenante (tabla 1)⁴, debería recibir tratamiento profiláctico^{2,5-7}. En general la profilaxis se hará con HBPM, salvo en el caso de que el enfermo presente una hemorragia activa o esté en el postoperatorio de cirugía intracraneal, en cuyo caso la profilaxis ideal es con manguitos neumáticos de compresión intermitente. Las dosis de HBPM aparecen en la tabla 2. La profilaxis de ETEVEV en la cirugía ortopédica debe mantenerse cuatro semanas, aunque la deambulación se realice antes⁸. La dosis para bajo riesgo de enoxaparina (20 mg) no debe utilizarse en la profilaxis de enfermos médicos⁹.

En los viajes prolongados (más de 3-4 horas) hay que movilizar frecuentemente las piernas y hacer una hidratación adecuada. Si el viaje lo realizan personas mayores de 40 años con factores de riesgo de trombosis venosa intrínsecos está recomendada la profilaxis con HBPM¹⁰⁻¹¹.

DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

El diagnóstico de trombosis venosa profunda exige la rea-

Participantes en la Reunión: M.S. Moya Mir, Internista. Coordinador de la Reunión. Servicio de Urgencias. Clínica Puerta de Hierro de Madrid. A. Fernández Pavón, Hematóloga. Servicio de Hematología. Hospital La Paz de Madrid. J. Klamburg Pujol, Intensivista. Servicio de Urgencias del Hospital Val D'Hebrón. Barcelona. J. Marinello Roura, Cirujano Vascular. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de Mataró. E. Pacho Jiménez, Internista. Servicio de Medicina Interna de la Clínica La Concepción, Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

TABLA 1. Factores de riesgo y factores desencadenantes de trombosis venosa profunda

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
 Viajes prolongados
 Varices
 Enfermedad tromboembólica previa
 Enfermedad médica
 Infarto agudo de miocardio
 Accidente cerebrovascular agudo
 Paraplejía. Hemiplejía
 Insuficiencia cardíaca
 Sepsis
 Shock
 Anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico

lización de una prueba de imagen¹². Sólo en la trombosis venosa superficial se puede hacer un diagnóstico mediante la exploración física al palpar un cordón venoso trombosado. Cuando se hace el diagnóstico clínico de TVP (tabla 3)¹³, este se confirma en poco más de la mitad de los casos y, viceversa, en casi la mitad de las trombosis venosa ésta no se sospecha por la exploración física¹⁴.

El dímero D solo permite descartar, con razonable certeza, la posibilidad de TVP cuando la probabilidad clínica es baja y el nivel de dímero D es normal. Es una prueba con alto valor predictivo negativo y bajo valor predictivo positivo¹⁵⁻¹⁷. Cada centro debe validar sus resultados, estableciendo cuál es el nivel a partir del cual debe considerarse elevado el dímero D, ya que hay múltiples procedimientos de determinación y amplias variaciones entre diferentes laboratorios.

Entre las pruebas de imagen, la flebografía con contraste radiológico es la prueba de referencia. La flebografía isotópica con microesferas de albúmina marcadas con Tc-99 es poco sensible y poco específica pero tiene la ventaja de que permite hacer posteriormente una gammagrafía pulmonar de perfusión, siguiendo hasta el pulmón el material inyectado. Las flebografía isotópicas con fibrinógeno marcado o uroquinasa para el diagnóstico de TVP distal prácticamente han dejado de hacerse. La pletismografía es muy útil¹⁸, pero incómoda, y ha sido desplazada casi totalmente por la ecografía con sonda doppler. Esta tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% en las TVP proximales, es fácil de hacer y de repetir por lo que constituye la prueba de imagen más recomendable para el diagnóstico de TVP proximal^{19,20}. Debe insistirse en la conveniencia de disponer de esta exploración en todo momento desde el servicio de Urgencias para facilitar y acelerar la toma de decisiones. En la TVP distal su utilidad es mucho menor y sólo permite darle valor cuando es positiva.

Es recomendable utilizar guías de práctica clínica basadas en la valoración de la probabilidad clínica, dímero D y ecografía

TABLA 2. Características de las heparinas de bajo peso molecular

Heparina	Nombre Comercial	Cociente AntiXa/IIa	Dosis profiláctica	Dosis para tratamiento
DALTEPARINA	Fragmin	2'1	2500-5000 U cada 24 h	100 U/Kg cada 12 h 200 U/Kg cada 24 h (límite de 18.000 UI)
ENOXAPARINA	Clexane	2'7	2000-4000 U cada 24 h	100 U/Kg cada 12 h
NADROPARINA	Fraxiparina	3'2	60 U/Kg cada 24 h	90 U/Kg cada 12 h
TINZAPARINA	Innohep	1'9	3.500-4.500 U cada 24 h.	175 U/kg cada 24 h

100 U = 1 mg



TABLA 3. Modelo de predicción para el diagnóstico de trombosis venosa profunda

CRITERIOS MAYORES	
Neoplasia	
Encamamiento mayor de tres días	
Hiperestesia en territorio venoso	
Diámetro de pantorrilla mayor en más de 3 cm a la contralateral	
Historia familiar de TVP	
Inmovilización de extremidades inferiores	
Cirugía mayor en las cuatro últimas semanas	
Aumento de diámetro de pierna o pantorrilla	
Edema en la pierna sintomática	
CRITERIOS MENORES	
Traumatismo reciente en pierna sintomática	
Infiltrado edematoso en pierna sintomática	
Hospitalización en los seis meses previos	
Eritema	
Dilatación varicosa en la pierna sintomática	
PROBABILIDAD CLÍNICA	
ALTA	
Tres o más criterios mayores, sin diagnóstico alternativo	
Dos o más criterios mayores + dos o más criterios menores, sin diagnóstico alternativo	
BAJA	
Un criterio mayor + dos o más criterios menores + diagnóstico alternativo	
Un criterio mayor + uno o más criterios menores, sin diagnóstico alternativo	
Tres o más criterios menores + diagnóstico alternativo	
Dos o más criterios menores, sin diagnóstico alternativo	
MEDIA	
Todas las demás combinaciones	

para decidir la actuación a seguir ante un enfermo con sospecha de TVP, siendo diferentes en el caso de la proximal y la distal.

DIAGNÓSTICO DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El tromboembolismo pulmonar debe sospecharse en todo enfermo con factores de riesgo que presente cualquiera de los síntomas o signos que aparecen en la tabla 4²¹. Inmediatamente debe realizarse una radiografía de tórax y un ECG para descartar otra causa que justifique el cuadro, como una neu-

TABLA 4. Síntomas y signos en embolia pulmonar (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%
4ª ruidos cardíacos	24%
Refuerzo de 2º ruidos	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 ruidos cardíacos	3%
Cianosis	1%

monía o un infarto agudo de miocardio. También debe sospecharse cuando en el ECG aparece un patrón de cor pulmonale agudo (patrón S1-Q3-T3). La gasometría arterial apoya el diagnóstico cuando existe hipoxemia con hipocapnia, pero éste es un hallazgo totalmente inespecífico.

El diagnóstico de TEP exige la realización de una prueba de imagen. El dímero D tiene un alto valor predictivo negativo, pero la importancia de dejar sin tratamiento un enfermo con TEP con dímero D normal (posibilidad remota, pero posible) hace que generalmente no se incluya esta determinación en las guías de práctica clínica^{22,23}. Sólo la asociación de una baja probabilidad clínica, gammagrafía de baja probabilidad y dímero D normal, permiten excluir con aceptable certeza la posibilidad de TEP.

La prueba de imagen más sensible para el diagnóstico de TEP es la gammagrafía pulmonar de perfusión con microesferas de albúmina marcadas con Tc-99, de forma que una gammagrafía normal excluye el TEP. Sin embargo la especificidad es baja y, atendiendo a ella, la gammagrafía se puede clasificar en de alta, intermedia o baja probabilidad (tabla 5)^{24,26}. La alteración de la perfusión debe ponerse en relación con la

TABLA 5. 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

ventilación, lo cual se evalúa con una gammagrafía de ventilación o, su defecto, con la radiografía de tórax. Una alteración de la perfusión de mayor tamaño que una alteración de la ventilación va a favor de TEP.

La arteriografía pulmonar es la "prueba de oro" con la que hay que comparar cualquier otro procedimiento diagnóstico de TEP. Sin embargo es una prueba agresiva con una mortalidad que se aproxima al 1/1000²⁷. Después de 72 horas de ocurrido el TEP la arteriografía puede ser normal por lisis del trombo²⁸.

La tomografía computadorizada (TC) helicoidal es una técnica muy útil cuando el émbolo tiene más 3 mm de diámetro. Tiene una elevada especificidad, pero la sensibilidad es baja por lo que no se recomienda como sustituto de la gammagrafía pulmonar ante la sospecha de TEP, salvo en los casos con alteración hemodinámica, lo cual presupone que el vaso afectado sea de grueso calibre^{29,30}.

La resonancia magnética³¹ no supera a la TC helicoidal en sensibilidad ni especificidad y además tiene el inconveniente de que el enfermo inestable no puede ser adecuadamente vigilado durante la exploración.

TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

En la TVP distal el esquema de actuación propuesto consiste en anticoagular al enfermo con HBPM (preferiblemente con dosis única diaria) en su domicilio durante 7-10 días, pasados los cuales se debe repetir la prueba de imagen. Si no ha habido progresión proximal de la TVP en ese tiempo, se suspende la anticoagulación. Si la trombosis ha progresado hay que añadir acenocumarol, para mantenerlo 3-6 meses (en algunos casos en los que estén contraindicados los anticoagu-

lantes orales podría utilizarse HBPM en lugar de acenocumarol). Cada servicio de urgencias deberá coordinar con el servicio de radiodiagnóstico y con atención primaria la estrategia más adecuada a cada área sanitaria.

Los enfermos con TVP proximal deben ser siempre anticoagulados con HBPM y acenocumarol, haciendo un control de INR al tercer día y generalmente entre el 5º y 7º día se podrá suspender la HBPM, al conseguir un INR entre 2 y 3. El tratamiento puede ser domiciliario^{32,36}, como en la TVP distal, salvo que el enfermo presente una enfermedad grave asociada, síntomas o signos de embolismo pulmonar, recidiva de la TVP o alto riesgo con la anticoagulación. La única contraindicación absoluta de anticoagulación es que el enfermo tenga sangrado activo en ese momento. En este caso se debe hacer una interrupción de cava inferior, generalmente con un filtro (preferiblemente temporal) que se coloca mediante un catéter percutáneo, para evitar la aparición de embolismo pulmonar³⁷. 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 postflebítico³⁸.

TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Ante la fuerte sospecha de TEP se recomienda iniciar anticoagulación con un bolus de 10.000 unidades de heparina no



fracionada (HNF) iv o de HBPM, preferiblemente tinzaparina, antes de realizar las exploraciones necesarias para confirmar o descartar el diagnóstico, con el objetivo de evitar que en ese tiempo ocurra otro episodio fatal de TEP. No hay estudios que apoyen o descarten esta recomendación.

Una vez confirmado el diagnóstico el enfermo debe ser anticoagulado.

- Si existe inestabilidad hemodinámica se utilizará HNF, preferiblemente en infusión continua en la dosis necesaria para mantener el tiempo parcial de tromboplastina activada entre 2 y 3 veces el control^{39,40}. También son adecuadas otras formas de administración de heparina (intravenosa intermitente, subcutánea, calculada según peso). Se recomienda un bolus inicial de 5.000 unidades. 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.

- Si el enfermo está estable hemodinámicamente, existiendo o no evidencia de TVP, puede utilizarse tinzaparina, que se ha mostrado tan efectiva como la HNF, en estos casos^{41,42} (grado de recomendación A1). La dalteparina puede ser también efectiva⁴³ (grado de recomendación B). Si existe TVP demostrada asociada al TEP, tanto tinzaparina⁴⁴ como las otras HBPM de la tabla 2 pueden sustituir a la HNF (recomendación A1).

La fibrinólisis está indicada en enfermos con TEP e inestabilidad hemodinámica en los que una nueva embolia sería mortal⁴⁵, pero no existe evidencia científica de esta indicación ya que no reduce la mortalidad ni las recurrencias y el riesgo hemorrágico aumenta 2,6 veces.

La embolectomía prácticamente sólo se hace en casos de embolismo recurrente crónico con hipertensión pulmonar secundaria⁴⁶.

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 miem-

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Moser KM. Venous thromboembolism: state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
- 2- European Consensus Statement. Windsor (UK). 1-5 Nov 1991. Prevention of venous thromboembolism. *International Angiol* 1992;11:151-9.
- 3- Moya M, Gómez-Moreno J, Calabrese, Mascias C, Grupo ETEVU. Thromboembolic venous disease in the emergency department (abstract). *Eur J Intern Med* 2001;12:303.
- 4- Gómez Alonso A, Lozano Sánchez F. Enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Facultad de Medicina de Salamanca. 1991.
- 5- Dalen JE, Hirsh J. American College of Chest Physicians. Conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1998; 114:439S-767S.
- 6- Verstraete M, Prentice CRM, Samama M, Verrhaeghe R. A european view on the North American fifth consensus on antithrombotic therapy. *Chest* 2000; 117:1755-70.
- 7- Hull RD, Pineo GF. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Currents recommendations. *Med Clin North Am* 1998;82:477-93.
- 8- Hirsh J. Evidence for the needs of out-of-hospital thrombosis prophylaxis. *Chest* 1998;114 (Supl):2.
- 9- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. Comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acute ill medical patients. *N Eng J Med* 1999;341:793-800.
- 10- Arfvidsson B, Eklof B, Kistner RL, Masuda EM, Sato DT. Risk factors for venous thromboembolism following prolonged air travel. Coach class thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:391-400.
- 11- Moya Mir MS. Enfermedad tromboembólica venosa y viajes de avión. *Emergencias* 2000;12:369-70.
- 12- Moya Mir MS, Calabrese Sánchez S. Enfermedad tromboembólica venosa en Urgencias. *Emergencias* 1999;11: 118-31.
- 13- Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AWA, Foster G, Kearon C et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:1326-30.
- 14- Kahn SR. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis. Integrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. *Arch Intern Med* 1998; 158:2315-23.
- 15- ATS. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. *Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1043-66.
- 16- 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. *Br Med J* 1998;317:1037-40.
- 17- Ginsberg JS, Kearon C, Doukertis 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.
- 18- 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.
- 19- Baker WF. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Med Clin North Am* 1998;82:459-76.
- 20- Kearon C, Julian JA, Math M, Newman TE, Ginsberg JS for the McMaster Diagnosing Imaging and Practice Gui-

- delines Initiative. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:663-77.
- 21-** Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Pavensky 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.
- 22-** Farrell S, Hayes T, Shaw M. A negative simpliRED D-dimer assay results not exclude the diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolus in Emergency Department patients. *Ann Emerg Med* 2000;35:121-5.
- 23-** Moya Mir MS. El dímero D en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. *Emergencias* 2000; 12:1-3.
- 24-** Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part I. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993, 34: 1119-1126.
- 25-** Stein PD, Gottschalk A. Critical review of ventilation/perfusion lung scans in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:13-24.
- 26-** 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.
- 27-** Mills SR, Jackson DC, Older RA, Heaston DK, Moore AV. The incidence, etiologies, and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 1980;136:295-9
- 28-** Greenspan RH. Pulmonary angiography and the diagnosis of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994;37:93-106.
- 29-** Goodman LR, Lipchik RJ. Diagnosis of acute pulmonary embolism: time for a new approach. *Radiology* 1996; 199:25-7.
- 30-** 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.
- 31-** 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.
- 32-** Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. Examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160:181-8.
- 33-** 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.
- 34-** Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:800-9.
- 35-** Dunn AS, Collier B. Outpatient treatment of deep vein thrombosis: translating clinical trials into practice. *Am J Med* 1999;106:660-9.
- 36-** Baccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S, Vascular Midi-Pyrennes Network Group. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 2000;160:1769-73.
- 37-** 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.
- 38-** 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.
- 39-** 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.
- 40-** 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.
- 41-** 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.
- 42-** Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliot G, Gottschalk A et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000;160:229-36.
- 43-** Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet K, Charbonier 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.
- 44-** 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.
- 45-** Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Is it effective? Is it safe? When is it indicated?. *Arch Intern Med* 1997; 157:2550-6.
- 46-** Simonneau G, Azarian R, Brenot F, Dartevielle PG, Mussset D, Duroux P. Surgical management of unresolved pulmonary embolism. A personal series of 72 patients. *Chest* 1995;107:52S-55S.
- 30-** 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.