

Tratamiento de la embolia pulmonar submasiva con heparina de bajo peso molecular

Manuel Monreal Bosch

Profesor titular de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Embolia pulmonar; Heparina de bajo peso molecular; Tratamiento farmacológico

La enfermedad tromboembólica venosa constituye un problema sanitario frecuente y grave. Frecuente porque los estudios epidemiológicos señalan que su frecuencia anual en la población general es de alrededor de 160 pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) y 20 pacientes con embolia pulmonar sintomática no fatal por cada 100.000 habitantes¹⁻⁴. Y grave por sus dos posibles complicaciones: a) en la fase aguda, una embolia pulmonar puede acabar con la vida del paciente, y b) a largo plazo, el síndrome posttrombótico que se desarrolla en cerca del 50% de los pacientes incide de manera importante en la calidad de vida y en los costes sanitarios. La embolia pulmonar es la causa directa de muerte de casi el 10% de los pacientes que fallecen en un hospital general, y la insuficiencia venosa profunda es la segunda causa más frecuente de invalidez profesional en la mayoría de los países civilizados. En la **tabla 1** se expone la casuística recogida en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, de Badalona, de TVP y de embolia pulmonar en los últimos años, así como la mortalidad durante el ingreso para cada uno de ambos procesos.

Como puede apreciarse, la frecuencia de ambos procesos es elevada (1.077 pacientes en seis años en un hospital de 600 camas). En cuanto a la mortalidad durante el ingreso hospitalario, podemos considerarla baja en los pacientes con TVP. En estos casos la mortalidad suele depender de las enfermedades subyacentes que provocan la TVP, especialmente en el caso de las neoplasias. Sin embargo, la mortalidad en los pacientes con embolia pulmonar es muy superior, a pesar del tratamiento anticoagulante, y no puede atribuirse ya a las enfermedades coexistentes. En la mayoría de los casos, la muerte se atribuyó a la insuficiencia respiratoria provocada por la embolia pulmonar, a la aparición de recidivas tromboembólicas a pesar del tratamiento anticoagulante o la presentación de complicaciones hemorrágicas a consecuencia del mismo.

En un estudio reciente, Goldhaber et al⁵ analizan la mortalidad a los tres meses en un total de 2.454 pacientes consecutivos con embolia pulmonar. La mortalidad global fue del 17,4% (426 muertes del total de 2.454 pacientes). En el análisis de regresión múltiple hallaron que las siguientes va-

riables resultaban ser predictores independientes de mortalidad: edad superior a 70 años, cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial sistólica, taquipnea e hipocinesia ventricular derecha en el electrocardiograma.

Tratamiento de la embolia pulmonar

El objetivo del tratamiento de los pacientes con embolia pulmonar submasiva consiste en aliviar los síntomas del paciente, pero sobre todo en tratar de evitar la aparición de un nuevo episodio. Podemos aliviar los síntomas de la embolia que ya se ha producido (mediante la administración de oxígeno, broncodilatadores o analgésicos), pero sobre todo debemos intentar que no aparezca una nueva embolia que se lleve la vida del paciente. Para ello, se induce farmacológicamente una situación de hipocoagulabilidad que busca a la vez estabilizar el trombo venoso (esto es, frenar su crecimiento) e impedir su fragmentación (o sea, la embolia pulmonar). Con el tratamiento se persigue justamente reducir al mínimo la frecuencia de embolia pulmonar a pesar del tratamiento, pero sin que ello suponga caer en el extremo opuesto, esto es, provocar hemorragias por culpa del tratamiento, por lo que hay que encontrar el punto óptimo que impida la aparición de embolia pulmonar sin que ello signifique necesariamente que el paciente sufra una hemorragia. El tratamiento habitual consiste en la administración de heparina por vía parenteral y, más recientemente, las heparinas de bajo peso molecular. Pese a ello, un porcentaje no desdenable de pacientes desarrollan nuevas embolias pulmonares a pesar del tratamiento.

En un estudio de nuestro grupo⁶ se analizaba prospectivamente la frecuencia de nuevos episodios de embolia pulmonar en una serie de 121 pacientes. Se trataba de 83 pacientes con TVP de extremidad inferior y 38 pacientes con embolia pulmonar submasiva, que ingresaron en el hospital y recibieron tratamiento con heparina no fraccionada por vía intravenosa, según el tiempo de tromboplastina parcial acti-

TABLA 1

Frecuencia y mortalidad de los pacientes ingresados en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol por trombosis venosa profunda (TVP) y/o embolia pulmonar (EP) durante el período 1993-1998

Año	TVP (mortalidad)	EP (mortalidad)	Total (mortalidad)
1993	91 (0)	15 (6,7%)	106 (0,9%)
1994	152 (1,3%)	43 (9,3%)	195 (3,1%)
1995	142 (2,8%)	50 (4,0%)	192 (3,1%)
1996	150 (4,7%)	51 (7,8%)	201 (5,5%)
1997	161 (2,5%)	51 (3,9%)	212 (2,8%)
1998	127 (7,1%)	44 (11,3%)	171 (8,2%)
Total	823 (3,2%)	254 (7,1%)	1.077 (4,1%)

Palabras clave: Embolia pulmonar. Tratamiento. Trombosis venosa. Heparina de bajo peso molecular. Supervivencia.

Key words: Pulmonary embolism. Treatment. Deep vein thrombosis. Low-molecular weight heparin. Survival.

Correspondencia: Dr. M. Monreal Bosch.

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

08916 Badalona. Barcelona.

Correo electrónico: mmonreal@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 21-3-2000; aceptado para su publicación el 30-6-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 343-346

vada (aPTT). Desde el momento del ingreso, a todos los pacientes se les realizó una gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión, independientemente de que el paciente hubiera presentado o no síntomas respiratorios que pudieran hacer pensar en una embolia pulmonar. Tras 8 días de tratamiento, se repetía a todos los pacientes una gammagrafía pulmonar de perfusión, con el objetivo de documentar la aparición de nuevos defectos de perfusión (no presentes en la prueba efectuada al ingreso). Un 10% de los pacientes presentaron nuevos defectos en la segunda gammagrafía, a pesar del tratamiento con heparina. En la mitad de los casos estas recidivas fueron asintomáticas, pero en uno de los pacientes la recidiva resultó normal. En otro estudio de nuestro grupo se confirmaron estos resultados con una serie más amplia de pacientes⁷.

Con todo, el riesgo de recidivas tromboembólicas no existe únicamente durante la fase aguda de la TVP y/o la embolia pulmonar, sino que se mantiene durante todos los meses que dura el tratamiento anticoagulante, y aun aumenta más tras su suspensión. En un estudio retrospectivo reciente, Douketis et al⁸ revisan el riesgo de muerte y el de recidiva tromboembólica en los pacientes tratados con anticoagulantes⁸. Realizan una búsqueda bibliográfica a través de MEDLINE de los estudios prospectivos en los que se incluyó a pacientes, ya fuera con TVP o con embolia pulmonar, tratados entre 5 y 10 días con heparina, y posteriormente un mínimo de tres meses con anticoagulantes orales. Identifican un total de 25 publicaciones⁹⁻³³ que reúnen los requisitos suficientes y demuestran que las recidivas tromboembólicas son frecuentes en estos pacientes, tanto durante (y a pesar de) el tratamiento anticoagulante como una vez que se ha suspendido dicho tratamiento. En concreto, la tasa de recidivas durante el tratamiento en los pacientes con TVP fue del 3,8%, mientras que, una vez suspendido dicho tratamiento anticoagulante, fue de 6,3 por 100 pacientes/años. En cuanto a la tasa de muerte por recidiva, fue del 0,4%. En los pacientes que ingresaron por una embolia pulmonar, la mortalidad por recidiva embólica confirmada fue del 1,5%, pero si se le suma la mortalidad por embolia pulmonar posible (sin autopsia) asciende al 2,3%. Estas cifras son sensiblemente inferiores a las presentadas en nuestra propia casuística, y es que se trata de la mortalidad, no mientras el paciente está ingresado, sino una vez que ha salido del hospital. Además, son ensayos clínicos en pacientes seleccionados, en la mayoría de estudios con pacientes menores de 80 años, y sin contraindicaciones al tratamiento anticoagulante, que deciden voluntariamente entrar en el estudio.

Durante años se ha especulado con las ventajas de la administración de tratamiento trombolítico en lugar del tratamiento anticoagulante, tanto en los pacientes con TVP como con embolia pulmonar. El objetivo del tratamiento trombolítico consiste en disminuir la frecuencia ulterior de insuficiencia venosa (síndrome postrombótico), dada la mayor eficacia de esta modalidad terapéutica en cuanto a disolver el trombo venoso. Sin embargo, el precio que hay que pagar por ello (aparte de un mayor coste económico) es multiplicar por tres el riesgo de hemorragias³⁴. ¿Hasta qué punto vale la pena correr este riesgo con tal de conseguir una mejor calidad de vida años después del episodio? En 1994 O'Meara et al³⁵ publicaron los resultados de un estudio en el que preguntaban a un grupo de 36 pacientes sobre sus preferencias, después de una información exhaustiva sobre las ventajas y los inconvenientes de los tratamientos anticoagulantes o trombolíticos en el tratamiento de la TVP³⁵. La totalidad de los 36 pacientes respondieron que no valía la pena poner en peligro la vida por pretender disminuir la frecuencia del síndrome postrombótico.

Heparinas de bajo peso molecular

El interés por las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como potenciales fármacos con actividad antitrombótica comienza a mediados de los años setenta, al observar cómo las fracciones de la heparina de menor peso molecular perdían su capacidad para alargar el tiempo de tromboplastina parcial activada, pero manteniendo la capacidad de inhibir el factor X activado. A principios de los años ochenta se observó que estas fracciones de bajo peso molecular producían menos hemorragias en modelos experimentales, a dosis equivalentes en cuanto a eficacia antitrombótica. A partir de aquí comienza una verdadera carrera por parte de diversos grupos de investigación hacia la obtención de fragmentos que mejoraran la eficacia de la heparina, ya fuera produciendo menos complicaciones hemorragias o una mayor eficacia antitrombótica.

La heparina que llamamos convencional es una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos sulfatados, con un peso molecular que oscila entre 5.000 y 35.000 daltons (15.000 de media). La actividad anticoagulante de la heparina se atribuye mayoritariamente a un único pentasacárido, que presenta una gran afinidad por la antitrombina III plasmática. Sin embargo, únicamente una tercera parte de las moléculas de heparina contienen este pentasacárido. La despolimerización de la heparina da lugar a la obtención de fragmentos de bajo peso molecular, que contienen este pentasacárido único, pero en menor proporción que la heparina convencional de la que derivan. Los productos de esta despolimerización son los que conocemos como «heparinas de bajo peso molecular». Y se habla de «heparinas» en plural porque los métodos de despolimerización son diversos, dando lugar por tanto a moléculas diferentes de HBPM.

En los últimos diez años, se han publicado los resultados de ensayos clínicos en los que se compara la profilaxis con HBPM respecto de la heparina convencional, en pacientes sometidos a una intervención quirúrgica³⁶⁻³⁸. La conclusión general es que la HBPM parecen tener una eficacia ligeramente superior a la heparina no fraccionada, pero desde luego gozan de unas ventajas que las han convertido en la modalidad preferida de profilaxis en la mayoría de hospitales. La principal ventaja de las HBPM radica en que, por su mayor biodisponibilidad y distinta farmacocinética, con una sola administración diaria es suficiente. Esto supone una mayor comodidad, tanto para el paciente como para el personal sanitario. Otras ventajas adicionales son su menor efecto sobre las plaquetas (y, por tanto, menor incidencia de trombopenia ligada a la heparina), menor desmineralización ósea y menor efecto tóxico hepático^{39,40}. Todo ello con un precio superponible al de la heparina convencional.

Hoy día existe ya experiencia suficiente para afirmar que las HBPM son, por lo menos, tan eficaces y seguras como la heparina no fraccionada en el tratamiento de los pacientes con TVP. Son diversos los ensayos clínicos publicados en los que se comparan ambas formas de tratamiento en la fase aguda de la TVP, y sus resultados los analizan diversos autores en forma de metaanálisis⁴¹⁻⁴³. Desde la publicación del último, han seguido apareciendo en bibliografía otros ensayos clínicos, siempre con resultados similares^{9,16,21}. La gran novedad en estos estudios más recientes es lo que aparece como otra gran ventaja del tratamiento con HBPM; no se trata ya únicamente de que son más eficaces y seguras. Además, las HBPM permite el tratamiento de la mayoría de los pacientes con TVP en su domicilio, sin necesidad de ingresar en el hospital. Ello debe sin duda mejorar la calidad de vida de los pacientes, a la vez que reduce drásticamente la necesidad de recursos destinados a esta enfermedad.

TABLA 2

Heparinas de bajo peso molecular, nombre comercial y dosis recomendadas

Principio activo	Nombre comercial	Dosis de tratamiento
Bemiparina	Hibor®	No registrada todavía para esta indicación
Dalteparina	Fragmin®, Boxol®	100 UI/kg peso/12 h, s.c. 200 UI/kg peso/24 h, s.c.
Enoxaparina	Clexane®, Decipar®	1 mg/kg peso/12 h, s.c. 1,5 mg/kg peso/12 h, s.c.
Nadroparina	Fraxiparina®	0,008 ml (85,5 UI)/kg peso/12 h, s.c.
Tinzaparina	Innohep®	0,4-0,8 ml/12 h, s.c. 175 UI/kg peso/24 h, s.c.

s.c.: vía subcutánea.

Tratamiento de la embolia pulmonar con heparinas de bajo peso molecular

El primer estudio sobre el tratamiento de la embolia pulmonar con una HBPM apareció en el año 1995⁴⁴. Se trata de un estudio piloto, abierto, aleatorizado, en el que se comparaba una dosis fija de dalteparina (120 UI/kg por vía subcutánea, dos veces al día durante 10 días) con heparina no fraccionada intravenosa, en un total de 60 pacientes con embolia pulmonar no masiva. No hallaron evidencia de recidiva de la embolia pulmonar ni hemorragias mayores en ninguno de los pacientes durante el período de tratamiento, y el grado de disminución de la obstrucción vascular pulmonar en la gammagrafía fue idéntico en ambos grupos. Posteriormente, en el estudio del grupo Columbus Investigators⁹, se distribuyó de forma aleatoria a un total de 1.021 pacientes con TVP o embolia pulmonar a recibir heparina no fraccionada por vía intravenosa, a dosis ajustadas al aPTT, o bien una HBPM (reviparina) por vía subcutánea, a dosis fijas. Según sus resultados, ambos fármacos son igualmente eficaces y seguros: 11 pacientes del total de 271 con embolia pulmonar desarrollaron un nuevo episodio de ésta a pesar del tratamiento, cinco con HBPM y seis con heparina no fraccionada.

El tercer trabajo que hay que comentar es el estudio comparativo entre filtro de vena cava o tratamiento anticoagulante en pacientes con embolia pulmonar⁴⁵. Se trata de un reciente estudio prospectivo, aleatorio pero abierto, realizado en 400 pacientes con TVP proximal, a quienes se trata con terapia anticoagulante solo (200 pacientes) o mediante la inserción además de un filtro en la vena cava (200 pacientes). A la vez, los participantes en el estudio se distribuyeron de forma aleatoria para recibir heparina no fraccionada endovenosa (205 pacientes) o una HBPM (enoxaparina, 195 pacientes). A todos los pacientes se les realizó una gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión al ingreso y, además, si en la evolución posterior aparecía clínica indicativa de embolia pulmonar, se les efectuaba una angiografía pulmonar. Los resultados mostraron que, a los 12 días de seguimiento, la frecuencia de recidivas fue del 1,1% en el grupo con filtro y de 4,8% en el grupo con heparina sola. Sin embargo, a los dos años de seguimiento, un 20,8% de pacientes con filtro había desarrollado una nueva TVP, frente a sólo un 11,6% en el grupo sin filtro. Esto demuestra que el tratamiento anticoagulante es suficiente en estos casos y que no debe colocarse un filtro en la vena cava salvo en situaciones muy especiales. Por lo que respecta a la comparación entre las dos heparinas, las recidivas a los 12 días de iniciado el tratamiento fueron del 1,6% en el grupo con HBPM y del 4,2% en el grupo con heparina no fraccionada. Las diferencias no resultan estadísticamente significativas, pero la tendencia es siempre favorable a HBPM,

tanto en lo que respecta a menos recidivas como a menos complicaciones hemorrágicas y menor mortalidad.

Estos mismos autores publicaron posteriormente un nuevo estudio³⁰, únicamente en pacientes con embolia pulmonar sintomática, en el que comparan el tratamiento con una HBPM (tinzaparina) por vía subcutánea en una dosis fija al día, con heparina no fraccionada intravenosa ajustada al aPTT³⁰. Se seleccionó una serie de más de 600 pacientes con embolia pulmonar, y los resultados confirman que la HBPM es por lo menos igual de eficaz y segura que la heparina no fraccionada. En resumen, en el tratamiento de la embolia pulmonar hasta el momento, son cuatro las HBPM que han demostrado una eficacia y seguridad similares a las de la heparina no fraccionada: la dalteparina sódica, la reviparina, la enoxaparina y la tinzaparina (tabla 2).

Conclusiones y nuevas perspectivas

En conclusión, la embolia pulmonar es una enfermedad a la vez frecuente y grave, que en la mayoría de los casos puede y debe tratarse con una HBPM. Las perspectivas de futuro se centran en la posibilidad de tratamiento de estos pacientes en su propio domicilio (esto es, sin necesidad de tratamiento hospitalario), y en la búsqueda de un fármaco con un mejor perfil de tolerancia y seguridad que las HBPM de que disponemos actualmente. En este sentido, la industria farmacéutica española ha desarrollado un nueva HBPM, la bemiparina, que presenta ciertas ventajas sobre el resto. Aunque faltan todavía ensayos clínicos que confirmen las expectativas creadas, se habla ya de una HBPM de segunda generación, puesto que dispone de diversas ventajas desde el punto de vista biológico⁴⁶⁻⁵⁰, aunque aún no ha conseguido el registro en nuestro país con esta indicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. Br J Surg 1991; 78: 849-852.
2. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. Br Med J 1991; 302: 709-711.
3. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. Arch Intern Med 1992; 152: 1660-1664.
4. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. J Intern Med 1992; 152: 155-160.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, for ICOPER. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999; 353: 1386-1389.
6. Monreal M, Ruiz J, Salvador R, Moreira J, Arias A. Recurrent pulmonary embolism. A prospective study. Chest 1989; 95: 976-979.
7. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, Callejas JM, Arias A. Recurrent pulmonary embolism in patients treated because of acute venous thromboembolism: a prospective study. Eur J Vasc Surg 1994; 8: 584-589.
8. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. JAMA 1998; 279: 458-462.
9. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin is an effective and safe treatment for venous thromboembolism. N Engl J Med 1997; 337: 657-662.
10. Lopaciuk S, Meissner AJ, Filipecki S, Zawilska K, Sowier J, Ciesielski L et al. Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deepvein thrombosis: a Polish multicentre trial. Thromb Haemost 1992; 68: 14-18.
11. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous unfractionated heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1986; 315: 1109-1114.
12. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. N Engl J Med 1990; 322: 1260-1264.

13. A Collaborative European Multicentre Study. 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: 251-256.
14. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-982.
15. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, Planchon B, Ninet J, Sie P et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1541-1546.
16. 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: 677-681.
17. Brandjes DPM, Heijboer H, Buller HR, De Rijk M, Jagt H, Ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485-1489.
18. Huisman MV, Buller HR, Ten Cate JW, Vreeken J. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. *N Engl J Med* 1986; 314: 823-828.
19. Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 189-194.
20. Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Carta M, Cogo A, Vigo M et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deepvein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-445.
21. Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, 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: 682-687.
22. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 855-885.
23. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-1681.
24. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay R, Ockelford PA, Buller HR et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1985; 102: 21-28.
25. Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, Johnsson H, Lockner D. Comparison of oncedaily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 186-190.
26. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 606-611.
27. Lagerstedt CI, Olsson C-G, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 515-518.
28. Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1985; 217: 547-552.
29. Bratt G, Aberg W, Johansson M, Tornebohm E, Granqvist S, Lockner D. Two daily subcutaneous injections of Fragmin as compared with intravenous standard heparin in the treatment of deep vein thrombosis (DVT). *Thromb Haemost* 1990, 64: 506-510.
30. 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. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-669.
31. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, Panju AA, Brill-Edwards P, Coates G et al. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 289-297.
32. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dood PE, Ockelford PA et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-899.
33. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palersky HI et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 891-899.
34. Rogers LQ, Lutcher CL. Streptokinase therapy for deep vein thrombosis: a comprehensive review of the english literature. *Am J Med* 1990; 88: 389-395.
35. 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 Engl J Med* 1994; 330: 1864-1869.
36. Collins R, Sgrimeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-1173.
37. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandembroucke JP et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-156.
38. Leizorovicz A, Haugh MC, Chaouis FR, Samama MM, Boissel JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J* 1992; 340: 913-920.
39. Montreal M, Lafoz E, Salvador R, Roncales J, Navarro A. Adverse effects of three different forms of heparin therapy: thrombocytopenia, increased transaminases, and hyperkalaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 415-418.
40. Montreal M, Lafoz E, Olivé A, Del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7-11.
41. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Poissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. *Br Med J* 1994; 309: 299-304.
42. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep-vein thrombosis with low molecular weight heparin. A metaanalysis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 601-607.
43. 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: 269-277.
44. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, Simonneau G, Gillet Kuvin 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; 74: 1432-1435.
45. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P 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: 409-415.
46. Falkon L, Sáenz-Campos D, Antonijuan R, Martin S, Barbanjo M, Fontcuberta J. Bioavailability and pharmacokinetics of a new low-molecular-weight heparin (RO-11)- a three way cross-over study in healthy volunteers. *Thromb Res* 1995; 78: 77-86.
47. Falkon L, Gari M, Sáenz-Campos D, Antonijuan R, Barbanjo M, Fontcuberta J. Kinetic behaviour of the TFPI and anti-Xa effects, after the injection of a LMWH (RO-11) in healthy subjects. *Thromb Haemost* 1995; 73: 728-729.
48. Moreno González E, Fontcuberta J, De la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. EMRO1 (Grupo Estudio Multicentrico RO-11). *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 744-747.
49. Falkon L, Bayes M, Frontera G, Gari M, Barbanjo M, Fontcuberta J. Pharmacokinetics and tolerability of a new low molecular mass heparin (RO-11) in healthy volunteers. A dose-finding study within the therapeutic range. *Thromb Haemost* 1997; 77: 133-136.
50. Falkon L, Gari M, Barbanjo M, Amiral J, Fontcuberta J. Tissue factor pathway inhibitor and anti-FXa kinetic profiles of a new low-molecular-mass heparin, Bemiparin, at therapeutic subcutaneous doses. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 137-141.