



# Enfermedad tromboembólica venosa

---

Autor: **José Luis Díaz Díaz**

## ÍNDICE

EPIDEMIOLOGÍA

FISIOPATOLOGÍA

FACTORES DE RIESGO

Trombofilia hereditaria

Trombofilia adquirida

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas

Signos

HALLAZGOS COMPLEMENTARIOS BÁSICOS

Laboratorio

Electrocardiografía

Radiografía torácica

SCREENING DE TROMBOFILIA HEREDITARIA

EVALUACIÓN CLÍNICA Y VALOR DIAGNÓSTICO DE LAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Valor diagnóstico de la semiología típica de TVP

Probabilidad clínica pretest de TEP

Valor de las exploraciones complementarias

Estrategias diagnósticas recomendadas por la ATS-1999 (245)

HIPERTENSIÓN PULMONAR 2ª A ETV CRÓNICA (HTAP-ETV)

TVP DE EXTREMIDADES SUPERIORES (TVP-ES)

PROFILAXIS DE LA ETV

TRATAMIENTO DE LA ETV

Tratamiento del TEP masivo

Tratamiento de eventos "no masivos"

Recomendaciones del American College of Chest Physicians (ACCP) 6<sup>th</sup> Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (336)

Nuevos anticoagulantes

BIBLIOGRAFÍA



# REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

## Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

### Epidemiología

---

- En Estados Unidos se diagnostican más de 300000 casos al año – se estiman 600000 los casos no diagnosticados- que provocan unas 50000 muertes (1).

### Fisiopatología

---

- Los émbolos pulmonares proceden mayoritariamente del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores a nivel proximal incluyendo venas poplíteas o más frecuentemente íleo-femoral; la mayoría de los trombos distales resuelven espontáneamente y rara vez embolizan al pulmón (2-4). En menor proporción los émbolos pueden originarse en el sistema venoso pélvico–renal, extremidades superiores incluso en las cavidades cardíacas derechas.
- Sólo el 10% de los émbolismos pulmonares causan infarto, habitualmente en pacientes con enfermedad cardiopulmonar preexistente. Son frecuentes los embolismos pulmonares múltiples, habitualmente localizados en lóbulos inferiores (5).
- Los trastornos funcionales en el intercambio gaseoso no se explican exclusivamente por la obstrucción mecánica vascular y la modificación de los coeficientes de ventilación/perfusión, sino que obedecen también a la liberación de mediadores inflamatorios con disfunción de surfactante, alteración de la permeabilidad vascular y génesis de shunt intrapulmonar funcional (6).

### Factores de riesgo

---

- Los factores de riesgo más frecuentemente identificados en el estudio PIOPED fueron la inmovilización, cirugía en los 3 meses previos, ictus, historia de enfermedad tromboembólica (ETV) y malignidad (7).
- Un estudio posterior realizado en mujeres objetivó además un riesgo aumentado en obesas (RR 2.9), fumadoras (RR 1.9 entre fumadoras de 25 – 34 cigarrillos/día) o hipertensas (RR 1.9) (8).
- En líneas generales podemos considerar los factores de riesgo como congénitos y adquiridos pudiendo identificar alguno de ellos en el 80% de los casos, a menudo coincidiendo varios en un mismo paciente.



- **Trombofilia hereditaria:** tendencia genética para el desarrollo de ETV, habitualmente de forma espontánea y recurrente. Debe sospecharse cuando acontece en edades tempranas (< 50 años), la trombosis es recurrente o de localización inusual y/o hay historia familiar (311). Su incidencia en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) oscila entre un 24 – 37% comparada con un 10% de pacientes control (9 – 16,286). A pesar de ello no se considera indicado el screening sistemático en poblaciones no seleccionadas. Dichos pacientes pueden presentar además trombosis venosa superficial de extremidades inferiores con posibilidad de progresión a TVP y tromboembolismo pulmonar (TEP) (17). La trombosis venosa de extremidades superiores (TVP-ES) se ha relacionado de forma dispar con la presencia de TH (289-291). Trastornos causantes de TH son:

#### 1. *Factor V Leiden y resistencia a la proteína C activada:*

- El reemplazo de arginina por glutamina en la posición 506 del factor V de la coagulación por mutación en el nucleótido 1691 del gen que lo codifica determina un producto defectuoso denominado factor V Leiden (Q506 o ARG506GLN), resistente a la degradación por la proteína C activada determinando por tanto exceso de factor V y complejo protrombinasa, aumento en la producción de trombina y finalmente estado de hipercoagulabilidad (18). Se estima que la mutación se originó hace unos 30000 años (20). Otras mutaciones que originan cambio en el aminoácido arginina 306 por treonina (factor V Cambridge) (21) o glicina (factor V Hong Kong) (22) no confieren resistencia a la proteína C activada. La resistencia a la proteína C sin factor V Leiden también se considera un factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular y TVP aunque su identificación parece reservada en la actualidad a centros de investigación (66).
- La prevalencia de heterocigóticos para el factor V Leiden en la población europea oscila entre un 5-8%, constituyendo la causa más frecuente de trombofilia hereditaria (40 – 50% en casos seleccionados) y entre el 91 – 95% de los casos de resistencia a la proteína C activada (19). Sólo un 1% de pacientes con factor V Leiden son homocigóticos.
- El 12% de pacientes con primer episodio de TVP o TEP comparado con el 6% de individuos control son heterocigotos para factor V Leiden (23). El riesgo relativo para TVP se incrementa en 7 veces para individuos heterocigotos y 8 para homocigotos (24). Aún así, la probabilidad de desarrollar fenómenos trombóticos y su severidad es menor que en pacientes con otras causas menos frecuentes de trombofilia hereditaria resultando 8.5 veces superior en individuos con deficiencia de la proteína S, 8.1 veces superior en individuos con deficiencia de la antitrombina, 7.3 para individuos con



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- deficiencia de proteína C y 2. 2 para heterocigotos factor V Leiden comparado con individuos sin defecto hereditario (25).
- No hay acuerdo a la hora de evaluar el riesgo de recurrencia para TVP en pacientes con factor V Leiden dado que los estudios son discordantes a este respecto (26, 27 - 30) salvo en pacientes con otros defectos adicionales en cuyo caso el riesgo de recurrencia parece claro (31 - 32). Se ha objetivado una mayor prevalencia de factor V Leiden entre pacientes con ETV que tienen otros defectos trombofílicos hereditarios tales como la deficiencia de proteína C (33 - 34), proteína S (35 - 36), déficit de antitrombina (37) y mutación del gen de la protrombina (38 - 39), elevados niveles del factor VIII (40) o incluso homocigotos para la mutación del gen de la MTHFR (40). Los portadores de dichos defectos parecen presentar un elevado riesgo para ETV, 3 veces superior a pacientes que poseen un sólo defecto (41).
  - El riesgo de ETV se incrementa además con el consumo de anticonceptivos orales -ACO- (42) hasta unas 30 veces respecto a la población general (43), especialmente con anticonceptivos de 3ª generación (44 - 45) al inducir una resistencia a la proteína C activada comparable a la propia resistencia causada por el defecto genético resultando una resistencia final semejante a la de mujeres homocigóticas para el factor V Leiden.
  - El riesgo de ETV también es mayor en embarazadas con factor V Leiden que en población general con dicho defecto, hecho evidenciado tanto en estudios retrospectivos (46) como de cohortes (47); existe además asociación con otras complicaciones obstétricas (48).
  - No se ha demostrado que haya un mayor riesgo de ETV tras cirugía traumatológica de rodilla o cadera (49), existencia de procesos neoplásicos (50) o portadores de catéter venoso central (51).
  - El riesgo de desarrollar TEP aislado - sin TVP - es menor que el de desarrollar TVP con/sin embolismo pulmonar (52-53).
  - Existe un mayor riesgo de trombosis venosa cerebral (54 - 56), especialmente en mujeres consumidoras de ACOs (57). No se ha conseguido demostrar, sin embargo, un mayor riesgo de trombosis arterial (IAM, ictus) (58 -60, 62- 64), salvo cuando se añaden otros factores de riesgo cardiovascular habituales (62, 65).

#### 2. Deficiencia de proteína C (PC):

- Trastorno con HAD (cromosoma 2) con dos subtipos de presentación en heterocigotos, la Tipo I (descenso de concentración y actividad PC) de mayor frecuencia y, la Tipo II (concentración normal y descenso de actividad PC). Los



# REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

## Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

individuos homocigotos padecen salvo raras excepciones ("homocigotos viejos") púrpura neonatal fulminante.

- Dado el relativo amplio rango de normalidad en la población general para niveles de PC (70-140% normal) se aconsejan mediciones varias antes de plantear su deficiencia, muy probable con niveles < 55% (308)
- La presencia de dicho trastorno incrementa el riesgo de trombosis venosa superficial (17), profunda (10,12) y visceral aunque de forma variable entre distintas familias.
- Puede producir además pérdidas fetales (163) y necrosis cutánea inducida por warfarina –no es la única causa- (189) como consecuencia del estado de hipercoagulabilidad transitoria que el anticoagulante determina sobre todo con dosis iniciales elevadas. Su papel como factor de riesgo para ictus no está claro (196).
- En nuestro medio se ha calculado una prevalencia del 3.2% entre pacientes no seleccionados con ETV (10)
- La presencia concomitante de cualquier otro trastorno a dicho nivel especialmente mutación del factor V Leiden potencia el riesgo trombótico (41).

### 3. Deficiencia de antitrombina III (AT-III):

- De herencia AD (cromosoma 1) fue la 1ª causa identificada de trombofilia hereditaria
- Se han descrito igualmente las formas Tipo I (descenso de concentración y actividad ) y la Tipo II, con niveles normales pero con descenso de actividad tanto cofactor de la heparina y/o como antitrombina.
- Salvo en las formas con defecto "cofactor de la heparina" (309), la ETV es severa, especialmente en las formas con "defecto antitrombina" (310)
- En nuestro medio se ha calculado una prevalencia del 0.5% entre pacientes no seleccionados con ETV (165).
- Mujeres con deficiencia de AT-III parecen tener un especial riesgo de ETV durante el embarazo comparado con otras formas de trombofilia hereditaria (249).

### 4. Deficiencia de proteína S (PS):

- Trastorno con HAD (cromosoma 3) con tres subtipos de presentación en heterocigotos definidos sobre la base de la concentración de PS total, PS libre y la actividad como cofactor de la PC (313):
  - a) Tipo I (clásica): 50% de PS total y mayor reducción en PS libre y actividad como cofactor de la PC
  - b) Tipo II: PS total y libre normales y descenso en actividad como cofactor de la PC



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- c) Tipo III (IIa): PS total normal pero < 40% PS libre y actividad como cofactor de la PC
    - En nuestro medio se ha calculado una prevalencia del 7.3%, la más elevada, entre pacientes no seleccionados con ETV (165)
    - Su papel como factor de riesgo para ictus no está claro (196).
    - Los individuos homocigotos padecen púrpura neonatal fulminante.
5. *Mutación en el gen de la protrombina (G20210A):*
- Aparte del factor V Leiden, la mutación G20210A en el gen de la protrombina parece ser el determinante genético más común para ETV.
  - La proporción de heterocigotos en la población blanca – extremadamente raro en negros- varía de un 0.7 a un 6.5%, siendo la prevalencia más alta la de la población española (320)
  - Los heterocigotos tienen un mayor riesgo de TVP en extremidades (16), trombosis venosa portal idiopática (322), TVP y complicaciones obstétricas durante el embarazo (47,324), trombosis venosa cerebral especialmente en consumidoras de ACO (325) y, probablemente mayor riesgo de trombosis arterial como ictus en sujetos jóvenes (326) e IAM (327) aunque los resultados son dispares para ambos casos (328-329).
6. *Deficiencia del cofactor 2 de la heparina :* defecto con HAD cuyo papel como factor de riesgo para ETV no está claro (68).
7. *Deficiencia de plasminógeno:* HAD. Igualmente su significado como factor de riesgo para ETV resulta incierto (10, 69).
8. *Disfibrinogenemia:* multitud de defectos estructurales que determinan alteración en la conversión de fibrinógeno a fibrina. En torno a un 50% de los casos son asintomáticos apareciendo trombosis o hemorragia en una proporción similar de los restantes casos (70).
9. *Deficiencia de factor XII (factor Hageman):* trastorno clásicamente relacionado con ETV e IAM (71, 72) aunque estudios transversales no han podido comprobar dicha asociación (73).
10. *Malformaciones venosas:* especialmente malformaciones congénitas de vena cava inferior pueden determinar ETV en ocasiones bilateral y recurrente (74).
11. *Elevación de citoquinas y factores de la coagulación:*
- Elevación del factor VIII: considerado actualmente como marcador independiente de riesgo trombótico (75 – 78); a diferencia de otros defectos no incrementa el riesgo de TVP en mujeres que consumen ACO (79).



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- Otros: la elevación de otros factores de la coagulación tales como el IX, XI, TAFI e interleukina 8 incrementa el riesgo para TVP (80 – 85) aunque la utilidad clínica de sus mediciones resulta todavía incierta.
- **Trombofilia adquirida:**
  1. *Malignidad*:
    - Además de ETV, las neoplasias se asocian a otros trastornos por hipercoagulabilidad como:
      - a) *Tromboflebitis superficial migratoria* (Sdme de Trousseau's): generalmente asociado a adeocarcinomas de páncreas, pulmón, próstata, estómago (257)
      - b) *Endocarditis trombótica abacteriana (ETNB)*: aparece en pacientes con neoplasias avanzadas. Las neoplasias, especialmente adenocarcinomas y cáncer de pulmón (280-281) constituyen la patología subyacente más frecuente en las ETNB llegando hasta un 75% de los casos (279). Si se producen embolias está justificada la anticoagulación (282).
      - c) *Coagulación intravascular diseminada*: presente en un 7% de los pacientes con neoplasias considerándose factores relacionados con su aparición la edad y estadios avanzados, sexo femenino, cáncer de mama y necrosis tumoral (283)
      - d) *Microangiopatía trombótica*: aparece hasta en un 6% de pacientes con carcinoma metastásico habitualmente gástrico, pancreático, mama o pulmón (284).
      - e) *Trombosis arterial*: en SNC y extremidades. Asociado a trastornos mieloproliferativos, especialmente trombocitosis esencial y policitemia vera (277). La isquemia digital puede ser un fenómeno paraneopásico de tumores sólidos (278)
    - La ETV aparece en un 10% de pacientes con neoplasia (257) y constituye la 2ª causa de muerte en dichos pacientes (258).
    - Se objetiva neoplasia en 20% de pacientes con TVP (86 – 87).
    - Habitualmente el diagnóstico de neoplasia precede al evento tromboembólico (88, 265) por lo que parece un predictor poco fiable de enfermedad neoplásica futura (89) si bien es cierto que la incidencia de neoplasia futura es superior entre pacientes con TVP en los que no se consigue identificar otro factor de riesgo, tal y como han demostrado estudios tanto prospectivos como retrospectivos (261-269), especialmente cuando la TVP es recurrente (265), aunque los datos aportados por otros estudios son variables (273). Por todo ello y salvo pacientes con TVP idiopática recurrente o presencia de algún dato "guía" (293) no se considera indicado la búsqueda intensiva de neoplasia subyacente (266,273,294).
    - En general las neoplasias con mayor frecuencia relacionadas con ETV son en orden decreciente pulmón (259), páncreas,



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

colorectal, riñón y próstata (88). Sin embargo, los tumores con mayor tasa de ETV son ovario, cerebro, páncreas y linfoma (260). Suele aparecer de forma temprana en pacientes con cáncer de páncreas o próstata y de forma tardía en tumores de mama, pulmón o cerebro (270)

- La incidencia de TVP en pacientes neoplásicos postoperados es superior a la de la población general por lo que aquéllos deben considerarse de alto riesgo (271-272).
- La presencia de ETV en pacientes neoplásicos se considera factor de mal pronóstico, con mayor incidencia en enfermedad metastásica (91).

#### 2. Traumatismos y cirugía:

- Riesgo de ETV incrementado durante la cirugía, especialmente neurocirugía y cirugía ortopédica en relación con otros factores tales como el edad avanzada, ETV previa, coexistencia de malignidad o enfermedad médica, trombofilia y cirugía prolongada o inmovilización (90).
- En la actualidad se consideran las siguientes categorías de riesgo (92):
  - a) **Bajo riesgo:** <40 años con anestesia general <30 minutos y cirugía torácica o abdominal menor. Sin profilaxis tienen riesgo de TVP <1% y de TEP <0,01%.
  - b) **Riesgo moderado:** <40 años sometidos a cirugía mayor sin factores de riesgo adicionales, pacientes entre 40-60 años con cirugía no mayor y ausencia de factores de riesgo adicionales o pacientes de cualquier edad sometidos a cirugía menor con cualquier otro factor de riesgo clásico adicional (ETV previa, obesidad, fallo cardíaco, parálisis o hipercoagulabilidad congénita...). Sin profilaxis tienen un riesgo de TVP proximal entre un 2 - 10% y un 0,1 - 0,7% de TEP fatal.
  - c) **Alto riesgo:** cirugía mayor en > 40 años o cirugía menor en > 60 años y con factor de riesgo adicional. Tienen un riesgo de TVP de un 10 - 20 % y un 4 - 10% de TEP.
- La profilaxis reduce de forma significativa la presencia de ETV en el postoperatorio inmediato y los siguientes días, aunque el riesgo persiste a menos durante los 3 siguientes meses con una incidencia de TVP en torno al 2,2% y TEP de un 0,05% (93), incidencia que se reduce cuando se continúa la profilaxis durante 4 a 6 semanas tras cirugía ortopédica -prótesis de cadera o rodilla- (94 - 95).
- La ETV es especialmente frecuente en pacientes politraumatizados sobre todo con fracturas de huesos largos (96).
- Se ha objetivado además una alta incidencia de ETV en mujeres jóvenes ADVP que inyectaban drogas en venas femorales (97).



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

3. **Embarazo:** riesgo elevado de ETV fundamentalmente por la resistencia a la proteína C activada que se exhibe durante el 2º y 3º trimestre (98) con una incidencia aproximada de 0,7/1000, superior en puerperio respecto a embarazo (99 – 100). Riesgo incrementado además cuando presentan trombofilia hereditaria, especialmente defectos combinados (46,102,103).
4. **Anticonceptivos orales:**
  - Causa más importante de ETV en mujeres jóvenes con una incidencia de 1 – 4/10000 (104); odds ratio de 4,15 en Europa y 3,25 en países en desarrollo según estudio de casos y control realizado por la OMS (105).
  - Se consideran de mayor riesgo los anticonceptivos orales de 3ª generación (109).
  - El riesgo de trombosis se incrementa durante los 4 primeros meses de consumo, no se afecta por la duración y desciende a niveles previos tras tres meses de su abandono (106).
  - La trombofilia hereditaria (43) y la obesidad (108) potencian el riesgo de ETV en dichas mujeres.
5. **Terapia hormonal sustitutiva:**
  - Parecen duplicar el riesgo de ETV, especialmente durante el 1º año de tratamiento con una incidencia que pasa de 16/10000 personas-año en el grupo placebo a 34/10000 personas-año en el grupo de mujeres bajo terapia hormonal sustitutiva según el estudio WHI (110).
  - El riesgo parece aumentar además en mujeres con trombofilia subyacente (111 – 112) o historia previa de ETV (113).
6. **Tamoxifeno:** parece incrementar el riesgo de ETV, especialmente en régimen de poliquimioterapia (114, 115), aunque dicho efecto aditivo pernicioso sólo se pudo confirmar en estudios posteriores para el caso de mujeres premenopáusicas (116).
7. **Inmovilización:** importante factor de riesgo para ETV (117 – 118).
8. **Viajes:** factor de riesgo controvertido, analizado para viajes en avión, llamado síndrome de la clase turista (119 – 122) con resultados dispares en estudios retrospectivos y sólo se ha objetivado un riesgo aumentado para viajes de larga distancia - mayor de 10000 Km- (123) o duración superior a 10 horas (124).
9. **Fallo cardíaco:** se considera de alto riesgo la fibrilación auricular, situaciones que cursan con deterioro de la función ventricular izquierda y pacientes con fallo cardíaco derecho (125).
10. **Hiperhomocisteinemia:** tanto congénita (defecto en el enzima MTHFR) o adquirida (deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> o ácido fólico). Conocido factor de riesgo independiente para aterosclerosis se considera en la actualidad también factor de riesgo para ETV (126-



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

127), especialmente cuando se asocia con la trombofilia congénita (128).

11. *ETV previa*: considerado el factor de riesgo más importante para ETV recurrente con un riesgo relativo del 7'9 (129-130).

12. *Otros factores de riesgo*:

- Síndrome antifosfolípido.
- Procesos mieloproliferativos y hemoglobinuria paroxística nocturna
- Síndrome nefrótico
- Hiperviscosidad: hipergamaglobulinemia (Waldeström,MM), hiperfibrinogenemia, leucemia mielomonocítica y anemia en células falciformes.
- Variaciones estacionales: la ETV es más frecuente en los meses fríos (131), observación para la que no hay una explicación definitiva habiéndose considerado implicada la vasoconstricción inducida por el frío, variaciones de factores trombogénicos (factor VII) e infecciones asociadas (132).
- Asociación con factores de riesgo cardiovascular: se ha objetivado un mayor riesgo de ETV en varones, edad avanzada, raza negra, obesidad y diabetes . No se consideran factores de riesgo para ETV la hipertensión, dislipemia, consumo de alcohol y sedentarismo (133). Respecto al tabaquismo, los resultados son discordantes (8,135-136).
- Defectos adquiridos de anticoagulantes naturales:
  - a) Déficit adquirido de proteína C: enfermedad hepática, shock séptico-CID, SDRA, quimioterapia (5-FU, CFA...) y uremia.
  - b) Deficiencia adquirida de proteína S: en embarazo (314), ACO (315), CID (316), VIH (317), sdme nefrótico (318) y hepatopatía (319)
  - c) Déficit adquirido de AT-III: por consumo acelerado (CID, cirugía mayor, toxemias del embarazo), síntesis deficiente (hepatopatía), excreción aumentada (sdme. nefrótico) y fármacos (ACO y L-asparaginasa). Aún así, no hay evidencia de que el déficit adquirido de AT-III suponga una mayor incidencia de ETV (312).

### Manifestaciones clínicas

---

- Ningún dato clínico se considera definitivamente sensible o específico para el diagnóstico de TEP (137), algo reconocido ya desde el análisis de la cohorte PIOPED en donde la frecuencia y variedad de la sintomatología de pacientes con TEP fue similar a la recogida en pacientes sin TEP (138-139).



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- **Síntomas:** la disnea fue el síntoma más frecuente (73%) seguida de dolor pleurítico (66%), tos (37%) y hemoptisis (13%) rara vez masiva. La disnea aislada aconteció en un 22% de los casos (138-139).
- **Signos:** taquipnea (70%), crepitantes (51%), taquicardia (30%), 4º tono (24%) y componente pulmonar acentuado el 2º tono en un 33% (138-139). Se objetivó fiebre (menor de 38'9 °C) en 14% de los casos (140).
- El **síndrome** reconocido con mayor frecuencia fue el dolor pleurítico o la hemoptisis sin colapso cardiovascular (65%) mientras que el colapso circulatorio fue poco frecuente (8%) (138-139).
- Aunque distintas series de autopsias han demostrado una incidencia en torno al 65-90% de TVP en casos de TEP, habitualmente no hay sintomatología local; en menos un 30% en pacientes del estudio PIOPED la TVP era sintomática a dicho nivel (138-139). Y a la inversa, el TEP asintomático en pacientes con TVP sintomática es frecuente, en torno a un 26% del total de pacientes con TEP en algunas series (141).

### Hallazgos complementarios básicos

---

- **Laboratorio:** habitualmente inespecíficos.
  1. Frecuente la leucocitosis, elevación de la VSG, LDH y GOT.
  2. La gasometría arterial basal revela hipoxemia, hipocapnia y alcalosis respiratoria, aunque en un 18% de los casos la pO<sub>2</sub> se sitúa entre 85 y 100 mmHg, con un gradiente alveoloarterial de oxígeno normal en otros 6% de los casos (138); dichos hallazgos no permiten excluir ni establecer el diagnóstico de TEP (142).
  3. Troponina I y troponina T se elevan en un 30 y 40% de pacientes con TEP moderado-extenso, imprimen un pronóstico adverso y se ha relacionado con sobrecarga aguda del ventrículo derecho (143-144).
- **Electrocardiografía:** aunque habitualmente es anormal -70% en cohorte PIOPED- se considera insensible e inespecífico (145). Las anomalías más frecuentes (49%) corresponden a alteraciones inespecíficas en el segmento ST y onda T (139).
- **Radiografía torácica:** las alteraciones evidenciadas en la cohorte PIOPED correspondían a atelectasias y/o anomalías parenquimatosas (69%) y derrame pleural (47%) con una frecuencia algo inferior de dichos hallazgos en pacientes sin TEP. Sólo en un 12% de los pacientes con TEP se consideró la radiografía de tórax como normal (138-139). Un estudio adicional considera la cardiomegalia como el hallazgo radiográfico más frecuente (146).



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

#### Screening de trombofilia hereditaria

- No se considera indicado el despistaje sistemático de TH en poblaciones no seleccionadas dada la baja frecuencia de dicha condición en la población general y la ausencia de un método profiláctico seguro y rentable (287).
- Ni siquiera el antecedente familiar de trombosis supone un riesgo tal que justifique dicho screening (246) aunque algunos autores lo defienden al igual que la edad temprana (< 50 años) o cuando la ETV es recurrente o la trombosis aparece en localizaciones inusuales, situaciones estas últimas de mayor consenso para el screening (41)
- En debate permanece la indicación de realizar el estudio a familiares de pacientes con trombofilia hereditaria conocida o a mujeres que han presentado ETV con el uso de anticonceptivos orales y/o durante el período embarazo-puerperio. Para todo ello se han esgrimido los siguientes argumentos:
  - En contra: las evidencias disponibles no apoyan el uso de anticoagulación oral indefinida en portadores asintomáticos de trombofilia hereditaria incluso en situaciones de riesgo tales como la toma de anticonceptivos orales o el embarazo-parto (247).
  - A favor: hay ciertas situaciones de alto riesgo para ETV que sí deberían ser consideradas (cirugía...) en familiares de pacientes con TH, para screening y anticoagulación en su caso (248).
- Situaciones de riesgo:
  - Anticonceptivos orales:
    - \* La relación coste-beneficio es muy desfavorable para considerar el screening de TH en mujeres que consumen ACO –400000 mujeres evaluadas para prevenir una muerte- (250-251).
    - \* Los ACO no se consideran absolutamente contraindicados en mujeres con TH, aunque deben ser informadas del riesgo aumentado – 0.35%/año- para ETV (250)
    - \* En mujeres con antecedentes familiares o historia personal de ETV asociada al uso de ACO debería indagarse sobre la existencia de TH (252)
  - Embarazo:
    - \* La mortalidad por TEP en mujeres USA embarazadas se ha estimado en 1.2/100000 (253) aunque la incidencia de TVP es tan elevada como 71/100000 y la prevalencia de factor V Leiden en dichos casos del 8% (103). Con todo ello se ha estimado que el riesgo de TEP fatal debido al embarazo y TH subyacente es de 1/13000,



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

claramente inferior al riesgo de sangrado intracraneal fatal calculado como 0.5/100 años tratamiento o 1/2000 madres anticoaguladas al menos 6 semanas (253)

- \* Así, no parece razonable el screening sistemático de embarazadas y solo debería considerarse en mujeres con antecedentes de ETV relacionada con el embarazo cuando asumiésemos que la negatividad dicho estudio desestimaría la anticoagulación (252).
- Complicaciones obstétricas: aunque que la prevalencia de TH es superior en mujeres con dichas complicaciones (48,255), la validez del screening para TH no ha sido probada (256)
- Deberán estudiarse otros defectos genéticos en pacientes con una alteración ya conocida pues suponen una población de alto riesgo para ETV, en quienes está justificada la anticoagulación profiláctica para todas las situaciones de riesgo (67). Esto es especialmente válido para mujeres con deficiencia de ATIII pues tienen un riesgo especialmente elevado de ETV durante el embarazo.
- El momento óptimo para realizar el screening se considera cuando han transcurrido al menos 3-6 meses tras anticoagulación por ETV, ya que inicialmente el propio fenómeno trombótico y la terapia anticoagulante producen reducciones de algunos elementos de la coagulación como PC, PS y ATIII

## Evaluación clínica y valor diagnóstico de las exploraciones complementarias

- **Valor diagnóstico de la semiología típica de TVP:**
  1. Sólo una minoría de pacientes con sospecha de TVP -17 a 32% según largas series- tienen realmente la enfermedad (148-149), por lo que la TVP no puede ser diagnosticada sobre la base de la historia y la exploración física, incluso en pacientes de alto riesgo (150).
  2. En algunos estudios (151, 285) el dolor en la extremidad tuvo una sensibilidad del 66-91% y especificidad del 3-87% para el diagnóstico de TVP; el signo de Homans una sensibilidad del 13-48% y especificidad de 39-84% para dicho propósito y el valor del edema como elemento diagnóstico fue igualmente inconstante (sensibilidad 35-97% y especificidad 8-88%). La exploración física puede revelar cordón venoso palpable, edema, calor o dilatación venosa superficial (152-154).
- **Probabilidad clínica pretest de TEP:** debe considerarse como una ayuda de cara a la selección e interpretación de estudios adicionales que resultan del todo necesarios para el diagnóstico de TEP o su exclusión



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

1. En 1998 *Wells* y colaboradores (147) publicaron un algoritmo clínico para establecer la probabilidad pretest de TEP, teniendo en cuenta una serie de aspectos:
  - Síntomas: disnea brusca o empeoramiento de disnea previa, dolor torácico pleurítico o no, hemoptisis y roce pleural.
  - Sat O<sub>2</sub> arterial <92% respirando aire ambiente que corrige con FIO<sub>2</sub> <40%
  - Posibilidad de un diagnóstico alternativo
  - Presencia o no de factores de riesgo (FR) para ETV:
    - a) Cirugía en las 12 semanas previas
    - b) Fractura de huesos largos e inmovilización > 12 sem
    - c) Reposo en cama durante al menos 3 días en las cuatro semanas previas
    - d) Antecedentes de TVP o TEP
    - e) Historia familiar de ETV
    - f) Familiar de primer grado con trombofilia hereditaria
    - g) Cáncer de diagnóstico en los últimos 6 meses a tratamiento o en estadio paliativo
    - h) Período postparto
    - i) Parálisis de extremidades inferiores

Considerados los parámetros establecieron *tres categorías clínicas*:

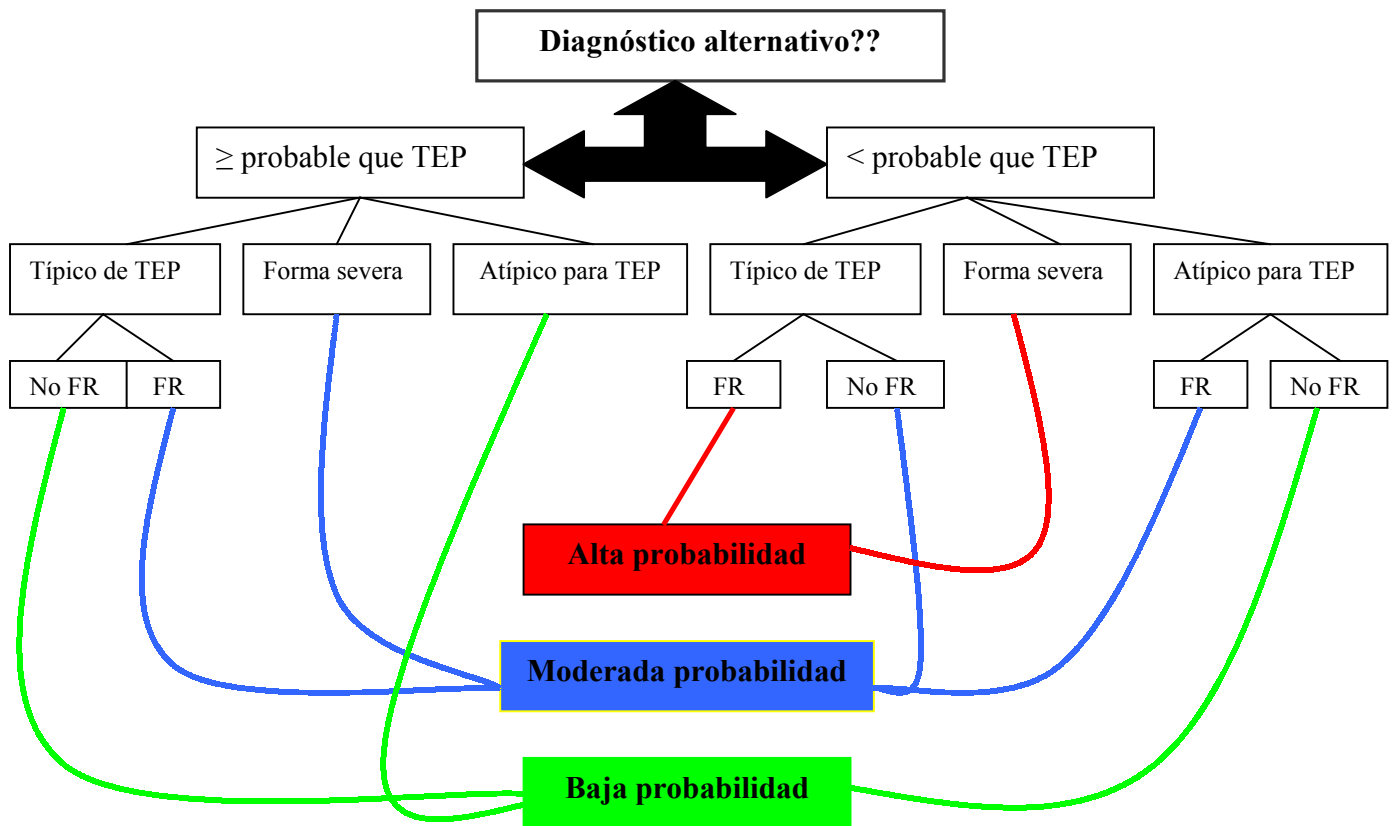
- Típica para TEP:  $\geq 2$  puntos respiratorios (síntomas y Sat O<sub>2</sub>) y frecuencia cardíaca >90 lpm, síntomas en extremidades, febrícula o radiografía torácica compatible con TEP
- Atípico para TEP: sintomatología respiratoria o cardíaca pero no cumple los criterios de la forma típica
- Forma severa en la que los pacientes cumplen criterios de la definición típica y tienen además:
  - a) Síncope o,
  - b) TAs < 90 mmHg con frecuencia cardíaca >100 lpm o,
  - c) Precisan ventilación mecánica u FIO<sub>2</sub> >40% o,
  - d) Tienen insuficiencia cardíaca derecha de nuevo inicio

La combinación de los datos recogidos permitió establecer tres *categorías de probabilidad pretest* según el siguiente algoritmo:



# REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

## Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)



Con todo ello se documentó TEP en un 3% de pacientes con probabilidad pretest baja, en un 28% de casos con probabilidad pretest moderada y en un 78% de los casos con probabilidad pretest alta sobre un total de 1239 pacientes con sospecha de TEP a los que se les aplicó dicho algoritmo.

2. En la cohorte *PIOPED* no se formalizó un algoritmo completo. Se estratificaron los pacientes igualmente en tres categorías de probabilidad pretest evidenciando 9% de TEP en grupo de pacientes asignados a baja probabilidad pretest y 67% de TEP en pacientes asignados a alta probabilidad clínica, si bien la mayoría de pacientes (64%) fue asignada a probabilidad intermedia.
3. Hallazgos similares fueron objetivados en un estudio prospectivo realizado con posterioridad (155).

### - Valor de las exploraciones complementarias:

#### 1. En la TVP aguda:

- Flebografía con contraste (FC): aunque sigue constituyendo la prueba de referencia para el diagnóstico de TVP, con una



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

sensibilidad y especificidad cercanas al 100% -incluso cuando la TVP afecta a la pantorrilla- (156) no debe considerarse de primera línea diagnóstica salvo TVP pélvica o pacientes con TVP en pantorrilla que no pueden ser seguidos periódicamente con pruebas no invasivas. Su valor predictivo negativo ha sido evaluado clásicamente (157) de manera que durante un seguimiento de 6 meses, sólo un 1,3% de pacientes con flebografía negativa desarrolló TVP.

- Pruebas no invasivas.

- a) *Pletismografía de impedancia (IPG):*

- \* Su valor diagnóstico ha sido examinado en diversos estudios, estimándose una sensibilidad del 92-98% y especificidad del 93-98% para TVP proximal (158,160).
    - \* La sensibilidad, sin embargo, para TVP distal es baja, en torno a un 20% (158, 161).
    - \* La negatividad de dos exploraciones seriadas realizadas en el plazo de 1-2 semanas, permite omitir la anticoagulación, puesto que la incidencia de TEP en series de pacientes seguidos durante un período de 6-12 meses fue nula, con una incidencia de TVP durante dicho período entre el 0,3 y el 1,9% (149, 162).
    - \* El valor de la IPG para detectar TVP en pacientes asintomáticos de alto riesgo ha ofrecido unas tasas de seguridad en torno al 12-64% (164); en general pueden aparecer falsos negativos cuando los trombos son pequeños o no obstructivos en venas proximales, en TVP infrapoplítea, relajación incompleta del músculo, mala posición de la pierna o colocación de electrodos incorrecta. Igualmente hay falsos positivos en causas obstructivas venosas no trombóticas, hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca, oclusión arterial y/o TVP crónico.

- b) *Ultrasonografía con compresión (US) :* en general se considera superior a la IPG pletismografía para el diagnóstico de TVP y actitud terapéutica a seguir, con valor predictivo positivo mayor, lo que evita anticoagulaciones innecesarias (189).

- \* La aplicación de ultrasonidos con compresión con cualquiera de las técnicas disponibles ( eco en modo B y tiempo real, doppler color y eco-dupléx) ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de la TVP proximal, sin mayor validez de cualquiera de ellas sobre el resto (166-172), algo dependiente de la experiencia y habilidad del examinador, con un 100% de sensibilidad y 99% de especificidad en algún estudio (168, 175).
    - \* El valor diagnóstico de la US en estudios seriados ha sido evaluado bajo distintos protocolos con repetición del examen en torno a la semana y seguimiento por un



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- período variable entre 3 y 6 meses, objetivando una incidencia de ETV en torno al 1% (148,173,175).
- \* A pesar de todo ello, la US tiene ciertas limitaciones tales como presencia de obesidad, edema o dispositivos de inmovilización; además puede haber falsos positivos en compresiones extrínsecas por masas pélvicas u otra patología perivascular (176).
  - \* De la misma forma que la IPG, la US no permite la exclusión de TVP infrapoplítea, pues su sensibilidad oscila entre un 73-87% dependiendo de la técnica concreta (177-179), considerándose sin embargo una alta especificidad (180-182).
  - \* Su valor es también limitado para el diagnóstico de TVP proximal asintomática - sensibilidad 60% y especificidad > 90%- (183-185), TVP ilíaca y TVP de extremidades superiores tanto sintomática (186-187), como asintomática (188).
- c) *Venografía por resonancia magnética (V-RMN)*: utilizando como patrón la FC, ha demostrado una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para el diagnóstico de TVP proximal según diversos estudios (190-195), incluso para el diagnóstico de la TVP pélvica, donde se ha mostrado superior a la propia VC (192,197). Puede además distinguir formas agudas de formas crónicas (191, 197) y resulta útil en la evaluación de TVP de extremidades superiores (191, 199). Es menos sensible, sin embargo, que la FC para el diagnóstico de TVP infrapoplítea (196,200).
- d) *Venografía por TAC (V-TAC)*: aunque algunos estudios han revelado una utilidad semejante a la US en la detección de la TVP femoro – poplítea (201) en la actualidad todavía se considera restringida al campo experimental.
- Dímeros – D:
    - \* Detectados en niveles > 500 ngr/ml en prácticamente la totalidad de pacientes con ETV, aunque resultan insuficientes para establecer el diagnóstico dada su inespecificidad, pues se hallan presentes también en pacientes hospitalizados, especialmente aquellos con cirugía reciente o malignidad subyacente.
    - \* Se ha podido calcular un valor predictivo negativo del 94% (203) que combinado con una probabilidad pretest baja puede elevarse hasta el 96% (204-206); el valor predictivo negativo cae hasta un 80% cuando es aplicado a poblaciones con alta prevalencia de ETV como pacientes neoplásicos (207).
    - \* Combinado con la IPG tiene un valor predictivo positivo entorno al 90% para el diagnóstico TVP y un valor predictivo negativo del 97% (208, 209).
    - \* Aunque no se ha aclarado la precisión diagnóstica del nivel de dímeros D asociado a US se considera que la



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

negatividad de ambos estudios es suficiente para obviar otros y el seguimiento adicional (202, 210).

- \* En resumen, se considera que cifras de dímeros D < 500 ngr/ml junto a baja probabilidad clínica u otro test no invasivo negativo es suficiente para excluir ETV (211).

#### 2. En la TVP crónica o recurrente:

- La IPG es útil para el diagnóstico de TVP recurrente cuando el episodio previo es remoto, al menos 6 meses antes (212), o cuando disponemos de un estudio previo normal.
- La US es de escasa utilidad para dicho propósito al menos de que se disponga de un estudio previo normalizado (213, 214), por lo que es preferible la IPG (212,213, 216,217).

#### 3. En el embolismo pulmonar:

- Gammagrafía de ventilación perfusión (G V/Q):
  - \* Test no invasivo con mayor validez para estudiar pacientes con sospecha de TEP (219), algo evaluado en el estudio PIOPED (220) donde fue especialmente válida cuando resultaba negativa o de alta probabilidad y, sobre todo cuando la probabilidad pretest era también elevada, suficiente entonces para establecer el diagnóstico ya que la probabilidad de TEP se aproximaba así al 95%:

PROBABILIDAD DE TEP			
G V/Q	Probabilidad pretest		
	Alta	Intermedia	Baja
Alta	95	86	56
Intermedia	66	28	15
Baja	40	15	4
Normal	6	2	2

- \* Desafortunadamente su sensibilidad para el diagnóstico de TEP oscila entre un 53 – 57% (221) dado que en torno al 70% de las exploraciones son consideradas no diagnósticas (intermedia y/o baja probabilidad), especialmente en pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa.
- \* La probabilidad de TEP en un paciente con G V/Q de baja probabilidad, test no invasivo negativo (IPG o US) y alta sospecha clínica ha sido calculada entorno a un 25% que disminuye hasta un 9% en situaciones de sospecha clínica incierta (222), por lo que el abordaje diagnóstico en estos pacientes debe individualizarse precisando habitualmente estudios adicionales.
- \* En la actualidad se considera útil para el diagnóstico la realización de gammagrafía de perfusión aislada en el rango de probabilidades habitual, cuando la gammagrafía de ventilación no puede realizarse (223).



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- Angiografía pulmonar:
  - \* Considerada históricamente la prueba de referencia para el diagnóstico de TEP (224 – 225). Aún así su sensibilidad y especificidad no han sido del todo aclaradas y además es bien conocida la variabilidad de precisión interobservador; en cualquier caso el riesgo de TEP en pacientes con angiografía negativa es extremadamente bajo (226 – 228).
- TAC helicoidal:
  - \* Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TEP oscila entre un 86 – 95% en términos generales, objetivando variabilidad interobservador y obtención de valores más desfavorables cuando se incluyen TEPs periféricos en los estudios (229 – 230)
  - \* Resulta difícil definir un patrón de referencia para el diagnóstico de TEP subsegmentario –periférico- (220, 231) con clara discordancia interobservador incluso utilizando angiografía con contraste (232).
  - \* Modernos estudios prospectivos han detectado que pacientes con TAC negativo tienen un riesgo de desarrollar TEP en los siguientes 3 meses inferior al 2%, similar a la incidencia objetivada en pacientes con G V/Q negativa (233, 234). A pesar de ello, los expertos recomiendan no generalizar dichos datos para cualquier caso, dado que su rentabilidad diagnóstica depende de la técnica realizada y la experiencia del observador (219).
- Angioresonancia magnética: sensibilidad entorno a un 75% a nivel general, inferior a la angiografía con contraste y el TAC helicoidal (236 – 240). Dicha sensibilidad es todavía mucho menor (40%) cuando se trata de embolismos subsegmentarios (238).
- Ecocardiografía: aunque algunos datos como la disfunción ventricular derecha pueden ser útiles para el diagnóstico de TEP, con una sensibilidad y especificidad calculadas en algunos estudios de 77 y 94% respectivamente (241), la ecocardiografía no se considera una prueba diagnóstica primaria en el abordaje diagnóstico del TEP, excepto en formas masivas, donde el diagnóstico rápido puede estar justificado para el uso de terapia trombolítica (242).
- Dímeros D: niveles <500 ngr/ml detectados por ELISA se considera que excluyen prácticamente el TEP con un valor predictivo negativo del 95% (203, 243). Por el contrario, niveles >500 ngr/ml no se consideran diagnósticos pues su especificidad es menor, especialmente en pacientes hospitalizados con cirugía reciente o edad avanzada.



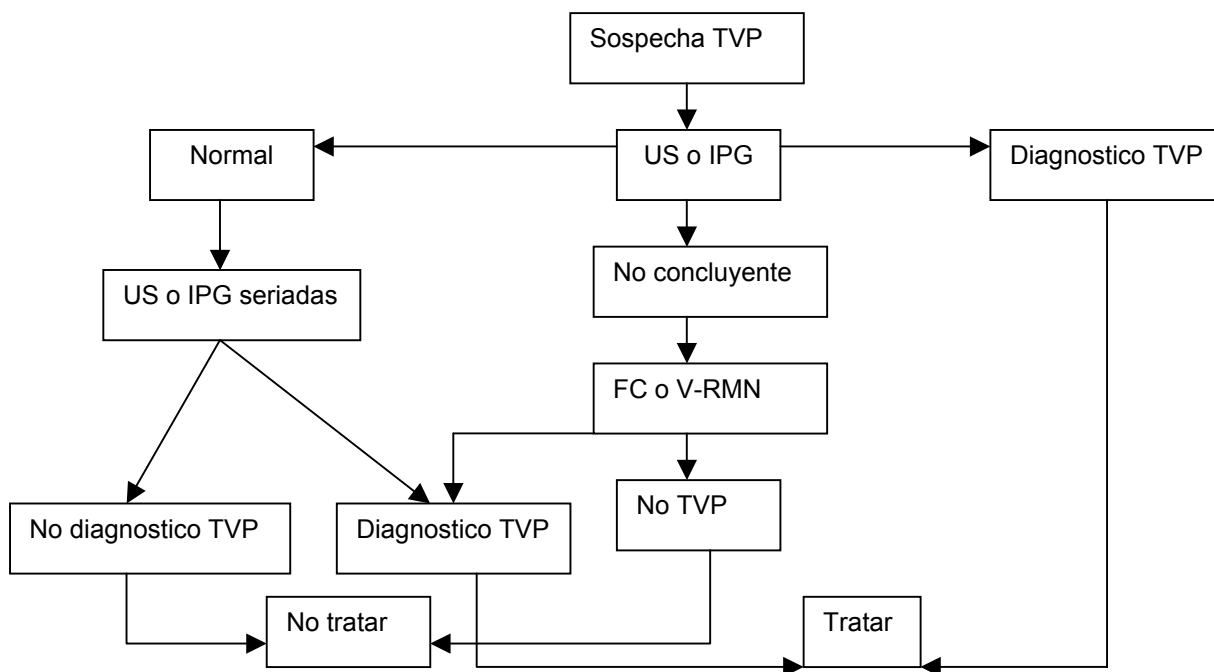
# REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

## Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

### Estrategias diagnósticas recomendadas por la ATS-1999 (245)

#### 1. En la TVP:

- TVP sintomática de miembros inferiores:



- \* Aunque la VC sigue siendo la prueba diagnóstica por excelencia decidir inicialmente entre US o IPG dependiendo de la experiencia de la institución.
- \* Para el diagnóstico de TVP infrapoplítea, la técnica más útil es la VC, pues IPG y US carecen de sensibilidad, aunque estudios seriados podrían mejorarla, aunque su especificidad se considera elevada.
- \* Para el diagnóstico de TVP pélvica resulta útil la VC, RMN e IPG siendo de escasa relevancia los US.

- TVP asintomática de miembros inferiores:

- \* No parece justificado sistematizar el screening de TVP asintomática ni siquiera en pacientes de alto riesgo.
- \* Cuando se considere oportuno deberá utilizarse RMN, pues US carece de sensibilidad y especificidad suficientes

- TVP recurrente y/o crónica:

- \* No hay una prueba diagnóstica ideal, incluso la VC no aporta información definitiva.
- \* Si la existencia de TVP previa y su resolución han sido documentadas por IPG previas, dicha técnica puede ser útil para un nuevo diagnóstico, siendo superior a US e



# REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

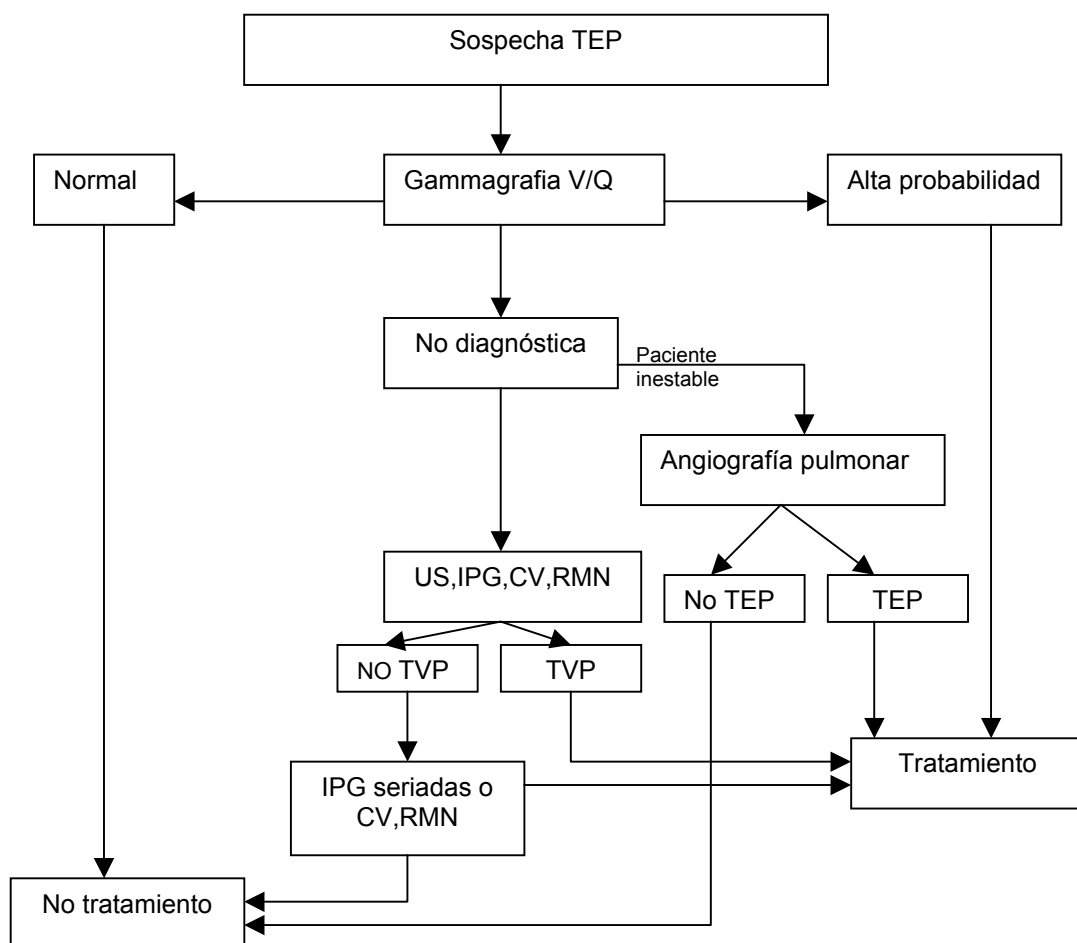
## Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

incluso a la VC o RMN , aunque nuevas investigaciones prometen una mayor utilidad de esta última.

- TVP de extremidades superiores: aunque la VC es útil, la US parece apropiada como estudio inicial o incluso RMN.

### 2. En el TEP:

- Los datos de la anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias básicas, a menudo sugieren la presencia de TEP, aunque por sí mismos no pueden confirmar ni excluir dicho diagnóstico. En estas circunstancias se aconseja, salvo contraindicación inicial, anticoagulación mientras se planifican los estudios diagnósticos:



- Una G V/Q normal excluye el diagnóstico de TEP, mientras que una gammagrafía de alta probabilidad se considera diagnóstica salvo TEP previos, pues pudiera permanecer alterada.
- En la mayoría de los casos, la G V/Q no es diagnóstica, lo que obliga a realizar pruebas adicionales.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- Si el paciente permanece hemodinámicamente estable, se aconsejan exámenes no invasivos de extremidades inferiores para confirmar la presencia de TVP, lo que obligaría al tratamiento. Si dichas exploraciones resultan anodinas o no diagnósticas, pueden plantearse IPG seriadas o venografía (CV o V-RMN).
- En pacientes con alta sospecha clínica de TEP y G V/Q no diagnóstica que se presentan con inestabilidad hemodinámica o severa hipoxemia está indicada la angiografía pulmonar, exploración que continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico de TEP. El TC espiral puede objetivar TEP en arterias principales, globales o segmentarias, con un alto nivel de sensibilidad, sustituyendo a la angiografía pulmonar.
- La concentración de dímeros D no se incluyó en el algoritmo diagnóstico al no considerarse específica para el diagnóstico de TEP, si bien se acepta que niveles  $< 500 \mu\text{gr/l}$  pueden excluirlo.

### Hipertensión pulmonar 2ª a ETV crónica (HTAP-ETV)

---

- Generalidades:
  - Se considera un fenómeno minoritario (296) y aunque su incidencia no está bien establecida se cree que acontece en no más del 0.1% de los supervivientes a un TEP.
  - Su historia natural no está bien establecida y se han identificado como factores predisponentes la presencia de anticuerpos antifosfolípidos en un 10-20% de los casos (297-298); menos de un 1% tienen deficiencia de proteína C, S y/o antitrombina III. La resistencia a la proteína C activada no es más común que en la población general. Algunos autores incluso consideran que podría no tener relación con la ETV y sí con un proceso tipo arteriopatía pulmonar con trombosis in situ (330).
  - Habitualmente el diagnóstico no se realiza hasta que el grado de HTAP es avanzado.
  - La evolución durante el período sintomático, sin embargo, es bien conocida: tras meses a años de período asintomático se produce un deterioro clínico y funcional progresivo que no es consecuencia de TEPs recurrentes y/o trombosis in situ sino de cambios producidos en los pequeños vasos de resistencia del lecho vascular periférico (299-300).
- Clínica:
  - La disnea progresiva es el síntoma más común, requiriendo atención tanto más precozmente cuanto mayor es la actividad del paciente.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- En pocos casos se puede documentar TEP previo aunque en muchos de ellos se puede recoger una historia consistente con un episodio previo
  - Dolor torácico, síncope y edema en miembros inferiores son síntomas tardíos
  - Los hallazgos exploratorios característicos de la sobrecarga ventricular derecha (soplo de insuficiencia tricuspídea, ingurgitación yugular, ascitis, edema...) son tardíos. En ocasiones son audibles soplos inspiratorios en los campos pulmonares, inexistentes en la HTAP primaria (301), proceso de diagnóstico diferencial obligado.
- Diagnostico:
- *Radiografía de torax:* generalmente es normal. Puede mostrar hallazgos sugestivos de HTAP-ETV como alargamiento de vasos arteriales principales, zonas de hipo/hiperperfusión o agrandamiento de cavidades cardíacas derechas (302)
  - *Hallazgos espirométricos:* a menudo muestra valores en límites normales (303). La mayoría de los pacientes presenta una reducción de la DLCO aunque un valor normal no excluye el diagnóstico. Puede aparecer un defecto restrictivo u obstructivo
  - *Intercambio gaseoso:* el gradiente alveolo-arterial esta ampliado. Hay hipoxemia con el ejercicio. La ventilación/minuto esta elevada como consecuencia del incremento en la ventilación del espacio muerto.
  - *Ecocardiografía:* habitualmente aporta la primera evidencia de HTAP (disfuncion ventricular derecha...)
  - *Gammagrafía V/Q:* útil en el diagnóstico diferencial entre la HTAP-ETV que muestra defectos segmentarios o mayores y la HTAP primaria ,en donde dicha exploración resulta anodina o exhibe defectos subsegmentarios.
  - *Cateterismo cardíaco derecho , angiografía pulmonar y/o angioscopia:* esenciales para cuantificar el grado de HTAP, excluir otros procesos y evaluar el tratamiento quirúrgico (304-305).
  - *Otros estudios:* el TC helicoidal debe considerarse un estudio adicional pues parece tener un valor similar a la angiografía para la detección de lesiones centrales en la HTAP-ETV , ambas superiores a la RMN (306-307). Su valor, sin embargo, es menor que la angiografía para la detección de lesiones segmentarias.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

#### **TVP de extremidades superiores (TVP-ES)**

---

- También llamado síndrome de Paget-Schroetter fue descrito por primera vez en 1875 (61). Aunque en su forma idiopática se considera excepcional (67), su frecuencia ha aumentado con el uso de dispositivos intravasculares
- Etiología:
  - Tradicionalmente se llamó trombosis de "esfuerzo", al considerarla relacionada con esfuerzos extenuantes a dicho nivel (101). Se sabe, sin embargo, que generalmente subyace una anomalía compresiva (1ª costilla con escaleno hipertrofiado, costilla cervical, membrana congénita...) en el desfiladero torácico(107,134) a menudo relacionada con TVP bilateral (159)
  - La TH u otros estados de hipercoagulabilidad pueden contribuir a la TVP-ES, aunque la prevalencia de los mismos entre dichos pacientes es claramente inferior a la de pacientes con TVP de extremidades inferiores (289)
- Aunque la presentación clínica es típica y relacionada con la actividad del miembro (palidez, dolor, edema, circulación colateral y cianosis distal) su sensibilidad y especificidad como referencia diagnóstica es baja (174) lo que obliga a la realización de estudios adicionales antes de iniciar el tratamiento.
- La FC ha sido la prueba más usada para dicho fin (165) pero en circunstancias de dificultad técnica puede ser sustituida por el DIVAS (198) o incluso por técnicas no invasivas como la US, aunque utilizadas como método de screening –especialmente el doppler color- (215) no permiten planificar el tratamiento quirúrgico y carecen de utilidad en trombos no oclusivos, TVP subclavia proximal y/o en venas innominadas (218) que son localizaciones habituales en la TVP-ES relacionada con dispositivos intravasculares, menos frecuente en formas espontáneas. Para ello ofrece mayor especificidad la RMN si bien su sensibilidad sigue siendo baja (235), mejorable con V-RMN, todavía en experimentación a dicho nivel (244). Aunque el TAC puede ser utilizado para la detección de trombos en venas subclavias no ha sido lo suficientemente evaluado para conocer su sensibilidad y especificidad (254).
- La incidencia de embolias se sitúa en torno al 36% (174) y parece que podría disminuir con el tratamiento anticoagulante pero lo cierto es que esta hipótesis no ha sido evaluada con rigor. En una serie corta y con seguimiento en torno a los 5 años (288) se ha podido comprobar sin embargo que al menos la mitad de los pacientes anticoagulados permanecían sin secuelas, algo de extremado valor si tenemos en cuenta que el proceso afecta a menudo a sujetos jóvenes en pleno desarrollo de sus capacidades laborales y sociales. No se conoce con certeza el óptimo manejo terapéutico de la ETV-ES dada la ausencia de



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

estudios controlados prospectivos a gran escala por lo que se asume que no hay datos firmes en los que basar las decisiones clínicas (292) .

- Con el objeto de minimizar la insuficiencia venosa, restaurar y mantener el flujo venoso, se considera validado el uso de fibrinolisis (SK o tPA) mediada por catéter –incluso tras 2 semanas de evolución sintomática– y anticoagulación seguida de FC de control y medidas adicionales si se objetiva obstrucción venosa residual, como angioplastia con balón y/o cirugía correctora habitualmente en las primeras 24-48 horas de tratamiento (295-298). Pero, como no hay una correlación estrictamente directa entre obstrucción residual por FC y repercusión clínica (288,295) los pacientes con alto riesgo quirúrgico o que no desean ser intervenidos (300) pueden ser manejados de forma conservadora manteniendo anticoagulación durante 6-8 semanas en cuyo momento se debe realizar una FC de control para evaluar el grado de relleno en la circulación colateral. Si no se objetiva circulación colateral se puede deducir que la estenosis no tiene repercusión hemodinámica y el riesgo de recurrencia es bajo por lo que se podría retirar la anticoagulación. Si se objetiva circulación colateral el riesgo de recurrencia es alto por lo que aunque no hay evidencias al respecto, parece razonable mantener la anticoagulación por tiempo prolongado.
- El abordaje terapéutico a largo plazo, especialmente en el mantenimiento de la anticoagulación, debe ser individualizado (299).
- Se aconseja revisar con FC la extremidad contralateral en busca de obstrucciones.

### Profilaxis de la ETV

---

- **Generalidades:**
  - Se considera que la profilaxis es más efectiva en la reducción de la morbimortalidad por ETV que el tratamiento de la enfermedad establecida
  - Sin profilaxis, el riesgo de ETV fatal oscila entre un 0.1-0.8% de pacientes bajo cirugía general electiva a un 4-7% en pacientes intervenidos por fractura de cadera (307)
- **Medidas profilácticas:**
  1. *Heparina no fraccionada (HNF) a baja dosis:*
    - La administración de un bolo de 5000 unidades de HNF subcutánea 2 horas antes de la intervención y posteriormente cada 8-12 horas reduce la incidencia de todas las formas de TVP y TEP, incluyendo TEP fatal, en pacientes sometidos a cirugía mayor (323, 333,341,355)



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- Dosis bajas de HNF son también eficaces para dicho propósito en pacientes ingresados por motivos médicos (381)
2. *HNF a dosis ajustada*: aunque se comprobó superior a placebo, es menos eficaz que HBPM y su uso no se ha generalizado para profilaxis (382)
  3. *Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)*:
    - Numerosos estudios randomizados han objetivado que HBPM son tanto o más efectivas para la prevención de la ETV que la HNF en pacientes sometidos a cirugía general - tasas de sangrado mayor similares - (341, 388, 392) o intervenidos para prótesis de cadera donde también fueron superiores al dextrano endovenoso o a la anticoagulación oral (23,95,403,408,431,445), especialmente cuando se administra previo a la cirugía o inmediatamente después (454,463)
    - Son además más eficaces que ACO para reducir la tasas de TVP totales en pacientes sometidos a prótesis de rodilla (465-467).
    - Reducen la tasa de TVP en pacientes politraumatizados y, enoxaparina resulta tan eficaz como HFN en la profilaxis de ETV para pacientes de edad avanzada en reposo por problemas médicos agudos (468), claramente superior a placebo (469)
  4. *Anticoagulación oral*: ha demostrado ser superior a placebo o aspirina (470) y a dispositivos de compresión neumática externa (471) para la profilaxis de la ETV en distintas circunstancias aunque es inferior a las HBPM para tal fin (472-474)
  5. *Compresión venosa neumática intermitente (CVNI)*: reduce la incidencia de TVP en pacientes de riesgo moderado y cirugía general, pacientes neuroquirúrgicos o aquellos que van a ser sometidos a cirugía de derivación arterial (475-477) aunque son menos efectivos en pacientes sometidos a cirugía de cadera o prótesis de rodilla pues no previenen la TVP proximal (478-479)
  6. *Medias de compresión gradual*: reduce la incidencia de TVP postquirúrgica sólo en pacientes de bajo riesgo (480) y en algunos seleccionados de riesgo moderado (481-482)
  7. *Aspirina*: parece reducir la incidencia de ETV tras procedimientos de cirugía general y ortopédica (483) pero es claramente inferior a otros agentes si bien supone un beneficio adicional a los mismos cuando se administra de forma conjunta (484).



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

8. *Hirudina recombinante*: la desirudina –hirudina recombinante– ha demostrado ser superior a enoxaparina para la prevención de TVP en pacientes sometidos a prótesis total de cadera (485) por lo que ha sido aprobada para dicho uso en la Unión Europea.
9. *Fondaparinux*: aprobada como agente profiláctico de TVP en pacientes sometidos a cirugía ortopédica por fractura y/o prótesis de cadera y prótesis de rodilla, pues ha demostrado su eficacia en dicho contexto al compararla con HBPM (486-487)

#### - Algunas recomendaciones (92):

1. Cada hospital debería desarrollar un protocolo de prevención de la ETV para las distintas categorías de riesgo quirúrgico y pacientes de unidades médicas.
2. No se debe utilizar la aspirina como profilaxis de ETV puesto que hay otras medidas mucho más efectivas.
3. Se debe tener especial cuidado al administrar profilaxis en pacientes sometidos a punción espinal o portadores de catéter epidural (489)
4. Recomendaciones según categorías:
  - **Pacientes quirúrgicos:**
    - \* Bajo riesgo → deambulación precoz
    - \* Riesgo moderado → HNF a baja dosis o HBPM en cirugía abdominal, torácica o ginecológica; CVI puede ser alternativa si hay alto riesgo para sangrado. En pacientes bajo procedimientos neuroquirúrgicos se aconseja CVI asociada o no a medias de compresión; HNF a baja dosis o HBPM pueden ser alternativas pero deben iniciarse transcurridas 48 horas desde la intervención.
    - \* Alto riesgo
      - a) Prótesis de rodilla → HBPM o ACO durante 7-10 días pues más tiempo no proporciona beneficio adicional (92,445). Puede asociarse CVI
      - b) Prótesis de cadera → HBPM o ACO durante 7-10 administrados tan pronto como sea posible (468); prolongar la profilaxis durante 27-35 días reduce la incidencia de TVP (490-491) sin mayor tasa de sangrado (492)
      - c) Fractura de cadera: HBPM o ACO iniciados antes de la cirugía, asociados o no a CVI
      - d) Cirugía del cáncer: enoxaparina mantenida durante 4 semanas reduce claramente la incidencia de ETV (493,494)
  - **Politraumatizados:** han demostrado su utilidad tanto los dispositivos de CVNI (92) como las HBPM (488). Aunque los filtros de vena cava inferior pueden utilizarse en pacientes



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

de alto riesgo para ETV y sangrado no se recomiendan como profilaxis primaria (92).

- **Traumatismo medular:** HBPM suponen la mejor medida profiláctica (92)
- Pacientes de **unidades médicas:** la profilaxis, pero no reduce la mortalidad de dichos pacientes, disminuye la incidencia de TVP y TEP (468,469). Se recomiendan medias de compresión para pacientes de bajo riesgo (497). En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones pulmonares, ictus y parálisis de miembros inferiores pueden utilizarse HNF a baja dosis o HBPM (92, 469). Los dispositivos de compresión neumática intermitente pueden utilizarse en pacientes de alto riesgo para ETV pero también para sangrado aunque dicha recomendación carece de estudios clínicos que la avalen (498)
- **Embarazo:** faltan estudios que avalen su eficacia pero la administración de HNF a baja dosis se considera la medida profiláctica a tomar en mujeres embarazadas de alto riesgo para ETV – trombofilia hereditaria y/o adquirida- durante el embarazo y posparto (499)
- **Viajes largos:** sigue siendo controvertido el considerar los viajes prolongados –tierra o aire- como factor de riesgo para ETV (120,122,123, 500-502). Aún así se aconseja realizar una serie de maniobras preventivas en dichas circunstancias tales como evitar ropa constrictiva, moverse cada 1-2 horas, evitar el cruzamiento de piernas y mantener una hidratación adecuada (122,123, 495). En pacientes de alto riesgo podría considerarse la administración de HBPM (496).

### Tratamiento de la ETV

---

#### - Tratamiento del TEP masivo:

1. *Medidas generales:* la administración de oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica son medidas obvias.
2. *Soporte hemodinámico:*
  - La administración de fluidos endovenosos (500-1000 mL suero salino isotónico) debe realizarse con precaución dado que aunque resultan beneficiosos en el control de la hipotensión (426) aumentan la precarga ventricular derecha y pueden precipitar disfunción a dicho nivel (427,428)
  - No hay estudios randomizados que indiquen la droga vasoactiva de mayor utilidad en estos casos de manera que noradrenalina(429), adrenalina (430), dopamina (431),



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

dobutamina (432) e isoproterenol (433) han demostrado su eficacia.

#### 3. *Tratamiento trombolítico:*

- Numerosos estudios han demostrado la superioridad de tratamiento trombolítico tanto con uroquinasa –UK- (361), SK (362-363) o rTPA –la de mayor eficacia- (364-365) respecto a heparina en cuanto a mejoría de datos radiográficos (gammagrafía V/Q, angiografía) o hemodinámicos (resistencia pulmonar), aunque dichas diferencias se observan sólo en los primeros días (366) y no afectan a la mortalidad o resolución de síntomas.
- Otros estudios han demostrado a largo plazo que los pacientes sometidos a trombolisis tienen un mejor funcionalismo pulmonar y hemodinámico respecto a pacientes tratados con heparina tras un episodio de TEP (410,411) si bien la traducción clínica de tales beneficios es desconocido
- El tiempo máximo de demora para instaurar fibrinólisis tras un TEP masivo se estima en unas 2 semanas (452) aunque debe instaurarse tan pronto como sea posible pues la respuesta angiográfica es mayor (453)
- La aplicación de distintos regímenes de trombolisis con combinación de dos fármacos distintos o el mismo fármaco bajo distintas formas de administración (periférico-intrapulmonar, dosis rápidas) han dado resultados similares desde un punto de vista radiográfico y hemodinámico (412-415) cuya relevancia clínica debe ser así mismo evaluada en futuros estudios. Tan sólo la administración local intratrombo de dosis bajas de fibrinolíticos podría mejorar todos los ojetivos terapéuticos (448-449) esperando estudios randomizados a gran escala que lo confirmen.
- En resumen, aunque el beneficio está demostrado, el papel de la trombolisis en el tratamiento del TEP persiste controvertido (416) dado el elevado riesgo de hemorragia intracerebral -3% de frecuencia (450)- superior al de la trombolisis en el IAM y en general, a los tratados con heparina (417) . Por todo ello sigue reservado para los casos de TEP masivo (hipotensión extrema, hipoxemia refractaria, disfunción ventricular derecha), trombo libre en cavidades cardíacas derechas (444-445) o incluso pacientes estables con obstrucción radiológica manifiesta- > 50%- (451). Parecen beneficiarse también aquellos pacientes que sobreviven a reanimación cardiopulmonar (446) pero no los que presentan disociación electromecánica (447)

- #### 4. *Embolectomía por catéter:* cuando la trombolisis está contraindicada o resultó ineficaz. No hay estudios a gran escala, controlados y randomizados que hayan evaluado la seguridad y



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

eficacia de la embolectomía con catéter ni que hayan comparado las distintas técnicas (434-437) con otras modalidades terapéuticas.

5. *Embolectomía quirúrgica*: aunque de forma controvertida (438-439) se acepta que la hipotensión refractaria y la evidencia de trombo en cavidades cardíacas derechas o en foramen oval son indicaciones para la embolectomía quirúrgica (440) que parece mejorar la supervivencia, salvo parada cardíaca previa (441)
6. *Filtros vena cava inferior (VCI)*: pocos estudios se han diseñado para atender esta cuestión (442) y ninguno de ellos de carácter prospectivo y randomizado que pudiera indicar qué grupo de pacientes se beneficiaría de dicho tratamiento. En líneas generales pueden estar indicados tras embolectomía quirúrgica (443), cuando la anticoagulación está contraindicada en modo absoluto, en aquéllos que sobreviviendo a un TEP masivo la recurrencia podría resultar fatal y los que presentan un TEP documentado durante anticoagulación adecuada.

#### - Tratamiento de eventos "no masivos"

##### 1. Generalidades:

- El beneficio de la anticoagulación en pacientes con TVP se conoce desde los años 60 (330) y se ha confirmado en estudios posteriores (336,383) con el conocimiento de que aproximadamente un 50% de los pacientes con TVP no tratada desarrollarán TEP, habitualmente en los primeros días o semanas tras el evento (384,385)
- La mortalidad asociada al TEP no tratado es de aproximadamente el 30% (330,332); con tratamiento se reduce a un 1-10% (331, 386). La muerte se produce en las primeras horas y se ha demostrado que los pacientes que sobreviven a un evento pueden morir por TEP recurrente, por lo que resulta primordial instaurar el tratamiento tan pronto como sea posible (332).

##### 2. Heparina:

- Es un inhibidor indirecto de la trombina que actúa como cofactor de la antitrombina convirtiéndola en un inactivador mucho más veloz de la trombina, factor Xa y en menor medida de los factores XIIa, XIa y IXa (367)
- Se utiliza en la fase aguda de la TVP. El tratamiento universalmente aceptado en pacientes estables consiste en el inicio simultáneo de heparina endovenosa y anticoagulante oral (137) que se solaparán al menos 5 días hasta alcanzar un INR óptimo -entre 2 y 3- al menos durante 2 días consecutivos (336). Prolongar el tratamiento conjunto durante más de 5 días -10 a 14 días- no se correlaciona con una menor recurrencia de ETV (368,387)



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- Se ha demostrado que la eficacia de dicho tratamiento depende del nivel terapéutico crítico de heparina -1.5-2.5 veces TPTa- (337) alcanzado en las primeras 24 horas (334) algo que redundará incluso en la probabilidad de recurrencia en los siguientes 3 meses (335). Para ello se ha demostrado más acertada la dosificación de heparina por peso (80 U/kg en bolo seguidas de 18 U/Kg/h) respecto al patrón clásico - 5000 U en bolo seguidas de 1000 U/h- (339)
- A pesar de todas estas recomendaciones algunas auditorías hospitalarias han demostrado que el 60% de los pacientes no alcanzan el nivel terapéutico adecuado en las primeras 24 horas.
- Las principales complicaciones del tratamiento con HNF son:
  - \* *Sangrado*: se considera mayor cuando se localiza intracraneal o retroperitoneo, produce una caída de al menos 2 gr de hemoglobina o cuando se precisan 2 o más concentrados de hematíes para corrección de la anemia; sangrado menor supone el resto de los supuestos. El mayor riesgo acontece en la primera semana de tratamiento. Aunque hay una estrecha relación entre valores subterapéuticos de TPTa y ETV recurrente, la relación entre TPTa supratrapéutico y sangrado es menos clara. Se sabe además que la probabilidad de sangrado ( $\pm 5.5\%$ ) se relaciona más con otros factores de riesgo habituales para el mismo como edad avanzada, enfermedad ulcerosa péptica, neoplasia... (368)
  - \* *Trombopenia*: acontece en un 50% de los casos, habitualmente en los primeros 5-10 días tras el inicio del tratamiento y supone una caída de plaquetas por debajo de niveles normales o una reducción del 50% sobre valores previos (369). En la mayoría de los casos el mecanismo es no inmune (tipo I) y el efecto, ligero y autolimitado aunque hay casos de tipo autoinmune (tipo II) con marcada trombopenia ( $< 20000$ ) en los que el sangrado es infrecuente y por el contrario, la trombosis habitual (370). Si aparece trombopenia es obligatoria la retirada de la heparina (371) y su sustitución por danaparoides (372) o lepuridina (373)
  - \* *Osteoporosis*: aparece cuando la heparina se ha administrado al menos durante 6 meses.
  - \* *Otros*: necrosis subcutánea, elevación de transaminasa y eosinofilia, también con enoxaparina (387)

#### 3. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM):

- Inactivan el factor Xa pero tienen menos efecto sobre la trombina por lo que no prolongan el TPTa (340)
- Respecto a la heparina no fraccionada tienen mayor biodisponibilidad tras administración subcutánea y mayor



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

duración de efecto anticoagulante (375), la respuesta anticoagulante (actividad anti-Xa) se correlaciona con el peso, no requieren monitorización del efecto salvo embarazo, obesidad mórbida o fallo renal (374) y produce trombopenia con menor frecuencia (340)

- Todavía no se conocen las diferencias entre las distintas HBPM y no se ha contrastado su seguridad y eficacia por separado (342) por lo que sus propiedades no se consideran intercambiables (375), tal y como comunicó la FDA (376). Cabe recordar que la dosificación para cada una de ellas se ha establecido de forma empírica por lo que se aceptan las dosis recomendadas por los fabricantes.
- Las HBPM son al menos tan eficaces y seguras como heparina no fraccionada en el tratamiento de la TVP proximal (342)
- La eficacia de dalteparina (343), reviparina (344), tinzaparina (345) y enoxaparina (346) en el tratamiento del TEP ha sido demostrada.
- El protocolo de tratamiento inicial conjunto con anticoagulante oral, solapado durante al menos 5 días hasta conseguir un INR de 2-3 dos días consecutivos es el mismo que el planteado para la HNF (336). En este sentido, los estudios de coste-eficacia han sido favorables a las HBPM (349)
- Permiten el tratamiento ambulatorio eficaz de la ETV (377,378,393-395) y pueden utilizarse de forma prolongada en pacientes que no toleran los anticoagulantes orales (379) o están contraindicados (imposibilidad para controles, aislamiento socio-cultural, gestación, alcoholismo, epilepsia...) y en la vejez (380) aún a expensas de un mayor coste económico (392). Los estudios muestran una mayor eficacia respecto a ACO aunque sin diferencias estadísticamente significativas.
- La razón actividad antifactor Xa/actividad antitrombina es mayor en que en la heparina no fraccionada, por lo que se esperaría un menor riesgo de sangrado a igualdad de actividad antitrombótica. Sin embargo, el análisis de la tasa de sangrado, de recurrencias para ETV e incluso de mortalidad comparada con la heparina fraccionada ofrece resultados muy dispares:
  - \* Para tinzaparina se ha objetivado una tasa de recurrencia de ETV menor (347)
  - \* Algún metanálisis ha sugerido beneficio de las HBPM sobre la recurrencia de ETV y sangrado mayor (389) mientras otros han objetivado beneficio respecto a la mortalidad relacionada con la ETV- no para recurrencias ni sangrado mayor (348, 390)



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- No hay diferencias entre administrar el tratamiento con HBPM en una o dos dosis diarias respecto a la recurrencia de la ETV aunque los datos son insuficientes para excluir la posibilidad de mayor tasa de sangrado entre los pacientes del primer grupo (391).

#### 4. Anticoagulación oral

- El **efecto anticoagulante** reside en la inhibición de la carboxilación de los factores de la coagulación vitamina-K dependientes (II, VII, IX y X), hecho que se retrasa hasta que los factores normales son aclarados de la circulación. Aunque el pico del efecto se produce en las primeras 36-72 horas (350), la administración conjunta con heparina debe prolongarse al menos 5 días dado que el control del TP en fases iniciales refleja la caída en los niveles de factor VII – vida media muy corta- pero no una adecuada anticoagulación pues los factores de la vía intrínseca todavía no están anulados (351)
- La **dosis** inicial de anticoagulante oral (warfarina 5-10 mg) debe administrarse hasta conseguir el rango terapéutico recomendado -INR 2-3- que supone una baja tasa de sangrado sin perder efectividad (352), manteniéndolo al menos durante 2 días consecutivos (336,409). La dosis de mantenimiento debe individualizarse en función de los controles periódicos a realizar cada 1-2 semanas (351)
- Tras el tratamiento inicial, el **mantenimiento de anticoagulación** oral a largo plazo reduce las recurrencias de ETV de un 47 a u 2% según estudios (353,354). Pero, durante cuánto tiempo mantener la anticoagulación:
  - \* ETV típica: si el primer evento tuvo lugar en un contexto con factores de riesgo transitorios clásicos, la anticoagulación oral debería mantenerse por un período de 3 a 6 meses (137, 336,356,357).
  - \* ETV idiopática: si no hubo un claro desencadenante, la anticoagulación oral debería mantenerse al menos durante 6 meses (137,336) pues 3 meses han resultado insuficientes (358). La duración óptima en este contexto está por determinar pues los resultados aportados son discordantes (358,404-406); por ejemplo el estudio PREVENT parece demostrar que el mantenimiento a largo plazo de la anticoagulación oral (media 4.3 años) reducía la recurrencia de ETV sin diferencias en la incidencia de sangrado mayor (407). A la espera de estudios a gran escala que puedan aportar nuevos datos, se ha sugerido que el nivel de dímeros-D (419-420) o los hallazgos de US seriados podrían ser indicadores válidos para la retirada del tratamiento anticoagulante (421)



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- \* ETV en malignidad, presencia de ACAs o TH (déficit de AT, homocigoto factor V Leiden, déficit PC, déficit PS u Homocistinemia): mantener 12 meses (336). De todos ellos el que tiene una mayor tasa de recurrencia es la deficiencia de AT tipo I.
- **ETV recurrente**: en general, durante el tratamiento con ACO, la tasa de recurrencia de ETV en pacientes bien anticoagulados es tan baja como del 0-2% (387). La localización de la TVP supone un marcador de riesgo para recurrencia, especialmente cuando se localiza en territorio iliofemoral (422), aunque en este punto hubo también controversia (462). También lo es la presencia de malignidad –especialmente con anticoagulación bajo rango– que supone además un mayor riesgo de sangrado (422-424). La presencia de un trombo flotante en pacientes correctamente anticoagulados no ha permitido identificar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de recurrencia para TEP (461).
  - a) Si hay factores de riesgo identificables y potencialmente reversibles: no está clara la duración de la anticoagulación aunque se considera debería mantenerse mientras éstos persisten (336). Un estudio demostró además que su mantenimiento durante al menos 4 años era altamente efectivo para disminuir las recurrencias respecto al tratamiento de 6 meses (21% a 2.6%) aunque no hubo diferencia en la mortalidad y se apreció una mayor incidencia de sangrado (321)
  - b) Idiopática y/o asociada a trombofilia hereditaria: mantener anticoagulación durante un año (359). A diferencia del estudio PREVENT se ha demostrado que prolongar el tratamiento en dichas circunstancias, aunque reduce las recurrencias no supone mayor beneficio dado que el número de hemorragias mayores inducidas excede el número de eventos tromboembólicos que se pueden prevenir y no hay beneficio sobre la mortalidad (262)
  - c) En casos de malignidad el tratamiento con HBPM parece mejorar la tasa de recurrencia de ETV respecto a la anticoagulación oral según demostró el estudio CLOT (425), aunque no varió la tasa de sangrado mayor y la mortalidad.
- **Anticoagulación indefinida**: recomendada por muchos autores cuando se dan 2 o más episodios de ETV espontánea (360), uno si se hay deficiencia de AT, síndrome antifosfolípido o defectos combinados y, cuando supuso compromiso vital o su localización fue atípica (306)



#### 5. Trombolisis:

- En la TVP:
  - \* Aunque estudios randomizados han demostrado que la probabilidad de trombolisis y venografía de seguimiento normalizada es superior con la administración sistémica de estreptoquinasa (SK) o rTPA (396,399) respecto a heparina, mejorando entonces el síndrome postflebítico, su uso es controvertido (400) entre otros argumentos porque aumenta el riesgo de sangrado (396) siendo además contraindicado en muchos casos por cirugía reciente (401). También resulta prometedor el beneficio objetivado con la administración local de SK (455) o rTPA (456) mediadas por catéter, aunque con una alta tasa de sangrado, sobre todo local.
  - \* No está claro pues qué pacientes con TVP se beneficiarían de fibrinólisis (454) aunque entre éstos cabría incluir los que presentan TVP masiva muy sintomática, habitualmente ileofemoral, o con isquemia que pudiera comprometer el miembro, en ausencia de contraindicaciones (451)
- En el TEP:
  - \* Indicado en el TEP masivo (mortalidad > 20% a pesar del tratamiento)

#### 6. Filtros de vena cava inferior (VCI):

- En la TVP:
  - \* En fases iniciales, la adición de filtros de VCI al tratamiento anticoagulante habitual en pacientes con TVP, supuso una menor incidencia de TEP, pero tras 2 años de seguimiento no hubo diferencias a dicho nivel o respecto a la supervivencia, apreciando además una mayor recurrencia de TVP en dichos pacientes (402)
  - \* Otras complicaciones raras de los filtros de VCI incluyen la pérdida de localización, migración y perforación
- En el TEP:
  - \* Indicado cuando la anticoagulación está contraindicada en modo absoluto, pacientes que sobreviven a un TEP masivo cuya recurrencia puede resultar fatal y aquellos que presentan un TEP documentado durante anticoagulación adecuada. De forma profiláctica también se ha establecido la indicación, sin conocer relación riesgo-beneficio de forma controlada- en pacientes sin TVP pero de alto riesgo para desarrollarla como TEP previo y fractura de cadera, neoplasia, embolectomía pulmonar ... (418)



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- **Recomendaciones del American College of Chest Physicians (ACCP) 6<sup>th</sup> Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (336)**
  - El uso de trombolíticos en el tratamiento de la ETV debe individualizarse aunque se acepta en pacientes hemodinámicamente inestables o con TVP ileofemoral masiva.
  - En fase aguda mejor tratar con HBPM, especialmente en pacientes con cáncer, a dosis individualizada para cada producto y ajustada. Cuando se utiliza HNF la dosis debe ser suficiente para prolongar el TPTa a un rango que corresponde con niveles plasmáticos de heparina entre 0.2-0.4 U/mL – titulación por protamina- ó 0.3-0.6 U/mL – análisis anti-Xa. El tratamiento inicial con HBPM o HNF debería mantenerse durante 5 días –10 días si TEP masivo o TVP ileofemoral- solaparse con ACO durante al menos 4 días y retirarse al 5º-6 día si el INR se mantiene en niveles terapéuticos al menos 2 días consecutivos. La dosis de ACO será la suficiente para mantener un INR entre 2 y 3, pudiendo utilizar HBPM o HNF para tratamiento de mantenimiento si los ACO están contraindicados
  - Pacientes con ETV en presencia de factores de riesgo reconocibles deben anticoagularse durante 3 meses; si no existe factor reconocible dicho tratamiento se mantendrá durante 6 meses. Si la ETV es recurrente o persiste el factor de riesgo (TH, cáncer...) se debe prolongar el tratamiento al menos durante 12 meses.
  - Para monitorizar la TIH debe realizarse un recuento de plaquetas entre el 3º y 5º día de tratamiento que se repetirá entre los días 7º y 10º si se mantuviese más tiempo la heparina. Si se objetiva descenso sostenido de plaquetas o cifras inferiores a 100000/ $\mu$ L se deberá retirar la heparina.
  - La implantación de FVCI está indicada cuando existe una complicación o contraindicación para anticoagulación y hay alto riesgo para ETV, cuando hay ETV recurrente a pesar de correcta anticoagulación, en embolismo recurrente e HTAP o cuando se somete al paciente a tromboendarterectomía pulmonar o embolectomía quirúrgica.
- **Nuevos anticoagulantes:**
  1. *Danaparoides*: heparinoide de bajo peso molecular cuyo efecto anticoagulante es mediado por la inhibición de trombina vía combinación con la AT (cofactor de heparina I), actuando además como cofactor de heparina II y por un mecanismo endotelial todavía no bien definido (503); el efecto neto es más selectivo como inhibidor de factor Xa que las HBPM, con una



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

razón anti-factor Xa/actividad antitrombina de 28:1 comparado con 3:1 de HBPM (504). Su efecto se monitoriza –importante en pacientes con insuficiencia renal- con el análisis de anti-factor Xa. Es una alternativa anticoagulante en pacientes con TVP a tratamiento y que desarrollan TIH, aunque hay un 10% de reactividad entre danaparoides y el anticuerpo responsable de dicho problema cuyo significado clínico todavía es controvertido (504-505). Es caro, tiene una vida media larga-25-100h- (503) y carece de antídoto.

2. *Inhibidores directos de la trombina*: en comparación con heparina, inhiben la trombina ligada al coágulo porque sus ligandos no están enmascarados por la fibrina (506-507); además no son susceptibles a inhibidores liberados desde las plaquetas (FP-4, heparinasa..) y su eficacia no se altera en circunstancias de deficiencia en antitrombina.
  - Hirudina: extraída de la sanguijuela. Ha demostrado mayor eficacia que enoxaparina en la prevención de TVP de pacientes sometidos a prótesis de cadera (508). Se administra de forma subcutánea y su efecto se monitoriza mediante el análisis del TPTa (509); es caro y carece de antídoto.
  - Lepirudina: forma recombinante de la hirudina. La alternativa más eficaz como anticoagulante en pacientes con ETV y TIH (510-511) pues carecen de reactividad cruzada con los anticuerpos responsables de dicho proceso. Un 40-70% de pacientes tratados con lepirudina durante más de 5 días desarrollan, sin embargo, anticuerpos anti-lepirudina con capacidad para potenciar su efecto (512-513) por lo que la monitorización, mediante el análisis del TPTa, es prioritaria, especialmente importante en pacientes con fracaso renal.
  - Argatroban: tiene una vida media corta, se monitoriza por el TPTa (514) y requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática (515). Es activo por vía oral
  - Ximelagatran: también activo por vía oral y está siendo analizada en diversos estudios para profilaxis (516) y tratamiento (517) de la TVP
3. *Inhibidores del factor X* → *Fondaparinux*: ha demostrado ser más eficaz que las HBPM para la prevención de la ETV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor (518).
4. *Anticoagulantes en desarrollo* → *Mutante de trombina (E229K)*: tiene menos de 1% de las propiedades procoagulantes de la trombina "salvaje" pero conserva al menos el 50% de capacidad para activar la proteína C por lo que funciona como un anticoagulante (519)



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

#### Bibliografía

---

1. B Taylor Thompson, Charles A Hales. Clinical manifestations of and diagnostic strategies for acute pulmonary embolism. UpToDate (11.1). December 22, 2002
2. Kistner, RL, Ball, JJ, Nordyke, RA, Freeman, GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J Surg* 1972; 124:169.
3. Moser, KM, LeMoine, JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981; 94:439.
4. Weinmann, EE, Salzman, EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1630.
5. Moser, KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:235.
6. Nakos, G, Kitsioli, EI, Lekka, ME. Bronchoalveolar lavage alterations in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1504.
7. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263:2753.
8. Goldhaber, SZ, Grodstein, F, Stampfer, MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277:642.
9. Bertina, RM. Genetic approach to thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001; 86:92.
10. Mateo, J, Oliver, A, Borrell, M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997; 77:444.
11. Margaglione, M, Brancaccio, V, Giuliani, N, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G A20210 gene variant. *Ann Intern Med* 1998; 129:89.
12. Heijboer, H, Brandjes, DP, Buller, HR, et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323:1512.
13. Ben-Tal, O, Zivelin, A, Seligsohn, U. The relative frequency of hereditary thrombotic disorders among 107 patients with thrombophilia in Israel. *Thromb Haemost* 1989; 61:50.
14. Ridker, PM, Hennekens, CH, Lindpaintner, K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332:912.
15. Koster, T, Rosendaal, FR, de Ronde, H, et al. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden thrombophilia study. *Lancet* 1993; 342:1503.
16. Poort, SR, Rosendaal, FR, Reitsma, PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698.
17. Martinelli, I, Cattaneo, M, Taioli, E, et al. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis [In Process Citation]. *Thromb Haemost* 1999; 82:1215.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

18. Bertina, RM, Koeleman, BPC, Koster, T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64.
19. Rees, DC, Cox, M, Clegg, JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995; 346:1133.
20. Zivelin, A, Griffin, JH, Xu, X, et al. A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. *Blood* 1997; 89:397.
21. Williamson, D, Brown, K, Luddington, R, et al. Factor V Cambridge: A new mutation (Arg306 to Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood* 1998; 91:1140.
22. Chan, WP, Lee, CK, Kwong, YL, et al. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong Chinese. *Blood* 1998; 91:1135.
23. Bergqvist, D, Benoni, G, Bjorgell, O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335:696.
24. Rosendaal, FR, Koster, T, Vandenbroucke, JP, et al. High-risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (acquired protein C-resistance). *Blood* 1995; 85:1504.
25. Martinelli, I, Mannucci, PM, De Stefano, VD, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: A study of 150 families. *Blood* 1998; 92:2353.
26. Simioni, P, Prandoni, P, Lensing, AWA, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg 506 Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336:399.
27. Ridker, PM, Miletich, JP, Stampfer, MJ, et al. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995; 92:2800.
28. Eichinger, S, Pablinger, I, Stumpflen, A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997; 77:624.
29. Keijzer, MB, den Heijer, M, Blom, HJ, et al. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2002; 88:723.
30. Simioni, P, Prandoni, P, Lensing, AW, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000; 96:3329.
31. Margaglione, M, D'Andrea, G, Colaizzo, D, et al. Coexistence of factor V Leiden and Factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999; 82:1583.
32. Eichinger, S, Weltermann, A, Mannhalter, C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162:2357.
33. Koeleman, BPC, Reitsma, PH, Allaart, CF, et al. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994; 84:1031.
34. Gandrille, S, Greengard, JS, Alhenc-Gelas, M, et al. Incidence of activated protein C resistance caused by ARG 506 GLN mutation in factor V in 113



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- unrelated symptomatic protein C-deficient patients. *Blood* 1995; 86:219.
35. Koeleman, BPC, van Rumpft, D, Hamulyak, K, et al. Factor V Leiden: An additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families? *Thromb Haemost* 1995; 74:580.
  36. Zöller, B, Berntsdotter, A, Garcia de Frutos, P, Dahlback, B. Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S. *Blood* 1995; 85:3518.
  37. van Boven, HH, Reitsma, PH, Rosendaal, FR, et al. Factor V Leiden (R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 75:417.
  38. Ehrenforth, S, Ludwig, G, Klonke, S, et al. The prothrombin 20210 A allele is frequently coinherited in young carriers of the factor V Arg 506 to Gln mutation with venous thrombophilia (letter). *Blood* 1998; 91:2209.
  39. Tosetto, T, Rodeghiero, F, Martinelli, I, et al. Additional genetic risk factors for venous thromboembolism in carriers of the factor V Leiden mutation. *Br J Haematol* 1998; 103:871.
  40. Lensen, R, Bertina, RM, Vandenbroucke, JP, Rosendaal, FR. High factor VIII levels contribute to the thrombotic risk in families with factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001; 114:380.
  41. Koeleman, BPC, Reitsma, PH, Bertina, RM. Familial thrombophilia: A complex genetic disorder. *Semin Hematol* 1997; 34:256.
  42. Emmerich, J, Rosendaal, FR, Cattaneo, M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86:809.
  43. Vandenbroucke, JP, Koster, T, Briet, E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453.
  44. LeBlanc, ES, Laws, A. Benefits and risks of third-generation oral contraceptives. *J Gen Intern Med* 1999; 14:625.
  45. Rosing, J, Middeldorp, S, Curvers, J et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet* 1999; 354:2036.
  46. McColl, MD, Ramsay, JE, Tait, RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78:1183.
  47. Grandone, E, Margaglione, M, Colaizzo, D, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: Roles of factor V Leiden, prothrombin 20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1324.
  48. Kupfermanc, MJ, Eldor, A, Steinman, N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340:9.
  49. Ryan, DH, Crowter, MA, Ginsberg, JS, et al. Relation factor V Leiden genotype to risk for acute deep venous thrombosis after joint replacement surgery. *Ann Intern Med* 1998; 128:270
  50. Pihusch, R, Danzl, G, Scholz, M, et al. Impact of thrombophilic gene mutations on thrombosis risk in patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer* 2002; 94:3120.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

51. Fijnheer, R, Paijmans, B, Verdonck, LF, et al. Factor V Leiden in central venous catheter-associated thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 118:267.
52. Bounameaux, H. Factor V Leiden paradox: Risk of deep-vein thrombosis but not of pulmonary embolism. *Lancet* 2000; 356:182.
53. Bjorgell, O, Nilsson, PE, Nilsson, JA, Svensson, PJ. Location and extent of deep vein thrombosis in patients with and without FV:R 506Q mutation [In Process Citation]. *Thromb Haemost* 2000; 83:648.
54. Zuber, M, Toulon, P, Marnet, L, Mas, JL. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27:1721.
55. Ludemann, P, Nabavi, DG, Junker, R, et al. Factor V Leiden is a risk factor for cerebral venous thrombosis: A case-control of 55 patients. *Stroke* 1998; 29:2507.
56. Deschiens, MA, Conard, J, Horellou, MH, et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27:1724.
57. De Bruijn, SF, Stam, J, Koopman, MM, Vandenbroucke, JP. Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of hereditary prothrombotic conditions. *BMJ* 1998; 316:589.
58. Demarmels Biasiutti, F, Merlo, C, Furlan, M, et al. No association of APC resistance with myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6:456.
59. Kontula, K, Ylikorkala, A, Miettinen, H, et al. Arg506Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1995; 73:558.
60. Longstreth, WT Jr, Rosendaal, FR, Siscovick, DS, et al. Risk of stroke in young women and two prothrombotic mutations: Factor V Leiden and prothrombin gene variant (G20210A). *Stroke* 1998; 29:577.
61. Paget, J. Clinical lectures and essays. Longmen Green and Co, 1875.
62. Jeffery, S, Leatham, E, Zhang, Y, et al. Factor V Leiden polymorphism (FV Q506) in patients with ischaemic heart disease, and in different populations groups. *J Hum Hypertens* 1996; 10:433
63. Dunn, ST, Roberts, CR, Schechter, E, et al. Role of factor V Leiden mutation in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Thromb Res* 1998; 91:91.
64. Juul, K, Tybjaerg-Hansen, A, Steffensen, R, et al. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood* 2002; 100:3.
65. Rosendaal, FR, Siscovick, DS, Schwartz, SM, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 89:2817.
66. Curvers, J, Thomassen, MC, Rimmer, J, et al. Effects of hereditary and acquired risk factors of venous thrombosis on a thrombin generation-based APC resistance test. *Thromb Haemost* 2002; 88:5.
67. Hughes, ESR. Venous obstruction in the upper extremity (Paget-Schroetter's syndrome). *Collective Review* 1949; 88:89.
68. Bernardi, F, Legnani, C, Micheletti, F. A heparin cofactor II mutation (HCII Rimini) combined with factor V Leiden or type I protein C deficiency in two unrelated thrombophilic subjects. *Thromb Haemost* 1996; 76:505.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

69. Tait, RC, Walker, ID, Conkie, JA, et al. Isolated familial plasminogen deficiency may not be a risk factor for thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 76:1004.
70. Schorer, AE, Singh, J, Basara, ML. Dysfibrinogenemia: A case with thrombosis (fibrinogen Richfield) and an overview of the clinical and laboratory spectrum. *Am J Hematol* 1995; 50:200.
71. Ratnoff, OD, Busse, RJ, Sheon, RP. The demise of John Hageman. *N Engl J Med* 1968; 279:760.
72. Goodnough, LT, Saito, H, Ratnoff, OD. Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities and chronic thrombocytopenias: A report of 21 patients and a review of 50 previously reported cases. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62:248.
73. Lodi, S, Isa, L, Pollini, E, et al. Defective intrinsic fibrinolytic activity in a patient with severe factor XII deficiency and myocardial infarction. *Scand J Haematol* 1984; 33:80.
74. Hamoud, S, Nitecky, S, Engel, A, et al. Hypoplasia of the inferior vena cava with azygous continuation presenting as recurrent leg deep vein thrombosis. *Am J Med Sci* 2000; 319:414.
75. Obernosterer, A, Aschauer, M, Schnedl, W, Lipp, RW. Anomalies of the inferior vena cava in patients with iliac venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2002; 136:37.
76. Koster, T, Blann, AD, Briët, E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:152.
77. O'Donnell, J, Tuddenham, EGD, Manning, R, et al. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: Role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 1997; 77:825.
78. Kraaijenhagen, RA, in't Anker, PS, Koopman, MM, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83:5.
79. Kamphuisen, PW, Eikenboom, JC, Rosendaal, FR, et al. High factor VIII antigen levels increase the risk of venous thrombosis but are not associated with polymorphisms in the von Willebrand factor and factor VIII gene. *Br J Haematol* 2001; 115:156.
80. Kyrle, PA, Minar, E, Hirschl, M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:457.
81. Bloemenkamp, KW, Helmerhorst, FM, Rosendaal, FR, Vandenbroucke, JP. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost* 1999; 82:1024.
82. Vlieg, AH, van Der Linden, IK, Bertina, RM, Rosendaal, FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis [In Process Citation]. *Blood* 2000; 95:3678.
83. Lowe, GD. Factor IX and thrombosis. *Br J Haematol* 2001; 115:507.
84. Ameri, A, Kurachi, S, Sueishi, K, et al. Myocardial fibrosis in mice with overexpression of human blood coagulation factor IX. *Blood* 2003; 101:1871.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

85. Meijers, JCM, Tekelenburg, WLH, Bouma, BNM, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342:696.
86. van Aken, BE, den Heijer, M, Bos, GM, et al. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost* 2000; 83:536.
87. van Aken, BE, Reitsma, PH, Rosendaal, FR. Interleukin 8 and venous thrombosis: Evidence for a role of inflammation in thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116:173.
88. Sorensen, HT, Mellemkjaer, L, Steffensen, FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338:1169.
89. Heit, JA, O'Fallon, WM, Petterson, TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1245.
90. Bauer, KA. Venous thromboembolism in malignancy. *J Clin Oncol* 2000; 18:3065.
91. Sorensen, HT, Mellemkjaer, L, Olsen, JH, Baron, JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343:1846.
92. Geerts, WH, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119:132S.
93. Leclerc, JR, Gent, M, Hirsh, J, et al. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: A multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. *Arch Intern Med* 1998; 158:873.
94. Planes, A, Vochelle, N, Darmon, JY, et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: Double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348:224.
95. Eikelboom, JW, Quinlan, DJ, Doketis, JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: A meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001; 358:9.
96. Geerts, WH, Code KI, Jay, RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331:1601.
97. McColl, MD, Tait, RC, Greer, IA, Walker, ID. Injecting drug use is a risk factor for deep vein thrombosis in women in Glasgow. *Br J Haematol* 2001; 112:641.
98. Walker, MC, Garner, EJ, Keely, EJ, et al. Changes in activated protein C resistance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:162.
99. Kierkegaard, A. Incidence and diagnosis of deep venous thrombosis associated with pregnancy. *Acta obstet Gynecol Scand* 1983; 62:239.
100. Treffers, PE, Huidekoper, BL, Weenink, GH, Kloosterman, GJ. Epidemiological observations of thrombo-embolic disease during pregnancy and in the puerperium, in 56,022 women. *Int J Gynaecol Obstet* 1983; 21:327.
101. Drapanas, T, Curran, WL. Thrombectomy in the treatment of "effort" thrombosis of the axillary and subclavian veins. *J Trauma* 1966; 16:107.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

102. Friederich, PW, Sanson, B-J, Simioni, P, et al. Frequency of pregnancy related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: Implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125:955.
103. Gerhardt, A, Scharf, RE, Beckmann, MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342:374.
104. Douketis, JD, Ginsberg, JS, Holbrook, A, et al. A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 1997; 157:1522.
105. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995; 346:1575.
106. Kenneth, AB, Gregory, YH. Overview of the causes of venous thrombosis. *UpToDate* (11.3). August 1, 2003.
107. Molina, JE. Surgery for effort thrombosis of the subclavian vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:341.
108. Abdollahi, M, Cushman, M, Rosendaal, FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost* 2003; 89:493.
109. Spitzer WO; Lewis MA; Heinemann LA; Thorogood M; MacRae KD .Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996 Jan 13;312(7023):83-8.
110. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321.
111. Glueck, CJ, Wang, P, Fontaine, RN, et al. Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Am J Cardiol* 1999; 84:549
112. Rosendaal, FR, Vessey, M, Rumley, A, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 116:851.
113. Hoibraaten, E, Qvigstad, E, Arnesen, H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET).[In Process Citation]. *Thromb Haemost* 2000; 84:961.
114. Fisher, B, Constantino, JP, Wickerham, DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer with tamoxifen: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371.
115. Fogarty, PF, Rick, ME, Swain, SM. Tamoxifen and thrombosis: Current clinical observations and guidelines. *Principles and Practice of Oncology Updates* 2002; 16(2):1.
116. Saphner, T, Tormey, DC, Gray, R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:286.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

117. Kierkegaard, A, Norgren, L, Olsson, CG, et al. Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand* 1987; 222:409.
118. Beasley, R, Raymond, N, Hill, S, et al. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003; 21:374.
119. Hirsh, J, O'Donnell, MJ. Venous thromboembolism after long flights: are airlines to blame?. *Lancet* 2001; 357:1461.
120. Scurr, JH, Machin, SJ, Bailey-Ling, S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: A randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1485.
121. Samama, MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160:3415.
122. Giangrande, PL. Air travel and thrombosis. *Br J Haematol* 2002; 117:509.
123. Lapostolle, F, Surget, V, Borron, SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345:779.
124. Ten Wolde, M, Kraaijenhagen, RA, Schiereck, J, et al. Travel and the risk of symptomatic venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003; 89:499.
125. Lip, GY, Gibbs, CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1424.
126. Bos, GM, den Heijer, M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24:387.
127. Ray, JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158:2101.
128. Ridker, PM, Hennekens, CH, Selhub, J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future thromboembolism. *Circulation* 1997; 95:1777.
129. Samama, MM, Simmoneau, G, Wainstein, JP. Sirius study: Epidemiology of risk factors for deep vein thrombosis (DVT) of the lower limbs in community practice. *Thromb Haemost* 1993; 69:797A.
130. Prandoni, P, Lensing, AW, Cogo, A, et al. The long term clinical course of acute venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:1.
131. Boulay, F, Berthier, F, Schoukroun, G, et al. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001; 323:601
132. Woodhouse, PR, Khaw, KT, Plummer, M, et al. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994; 343:435.
133. Tsai, AW, Cushman, M, Rosamond, WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162:1182.
134. Fisher, JB, Granson, MA. Congenital venous web causing subclavian vein obstruction: A case report. *J Vasc Surg* 1989; 10:460.
135. Farmer, RD, Lawrenson, RA, Todd, JC, et al. A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49:580.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

136. Prandoni, P, Bilora, F, Marchiori, A, Bernardi, E. An association between Atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348:1435
137. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21:1301.
138. Stein, PD, Terrin, ML, Hales, CA, 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.
139. Stein, PD, Saltzman, HA, Weg, JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991; 68:1723.
140. Stein, PD, Afzal, A, Henry, JW, Villareal, CG. Fever in acute pulmonary embolism. *Chest* 2000; 117:39
141. Girard, P, Decousus, M, Laporte, S, Buchmuller, A. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1033.
142. Rodger, MA, Carrier, M, Jones, GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2105.
143. Meyer, T, Binder, L, Hruska, N, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction [In Process Citation]. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1632.
144. Giannitsis, E, Muller-Bardorff, M, Kurowski, V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102:211.
145. Rodger, M, Makropoulos, D, Turek, M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000; 86:807.
146. Elliott, CG, Goldhaber, SZ, Visani, L, DeRosa, M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118:33.
147. Wells, PS, Ginsberg, JS, Anderson, DR, et al. Use a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:997
148. Birdwell, BG, Raskob, GE, Whitsett, TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:1
149. Huisman, MV, Buller, HR, Ten Cate, JW, Vreeken, J. Serial impedance plethysmography for suspected deep-vein thrombosis in outpatients. *N Engl J Med* 1986; 314:823.
150. Wheeler, HB. Diagnosis of deep venous thrombosis: review of clinical evaluation and impedance plethysmography. *Am J Surg* 1985; 150(Suppl):7.
151. Leclerc, JR, Illescas, F, Jarzem, P. Diagnosis of deep vein thrombosis. In: *Venous Thromboembolic Disorders*, Leclerc, JR (Ed), Lea Febiger, Philadelphia 1991. p.176.
152. Hirsh, J, Hull, RD, Raskob, GE. Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:114B.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

153. Wells, PS, Anderson, DR, Lensing, AWA, et al. Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:1326.
154. Kahn, SR, Joseph, L, Abenheim, L, Leclerc, JR. Clinical prediction of deep vein thrombosis in patients with leg symptoms. *Thromb Haemost* 1999; 81:353.
155. Perrier, A, Bounameaux, H, Morabia, A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography: A management study. *Arch Intern Med* 1996; 156:531.
156. Lensing, AW, Buller, HR, Prandoni, P, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost* 1992; 67:8.
157. Hull, RD, Hirsh, J, Sackett, DL, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64:622.
158. Hull, RW, van Aken, G, Hirsh, J, et al. Impedance plethysmography using the occlusive cuff technique in the diagnosis of venous thrombosis. *Circulation* 1976; 53:696.
159. Martinelli, I, Cattaneo, M, Panzeri, D, et al. Risk factors for deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 1997; 126:707.
160. Hull, RD, Taylor, DW, Hirsh, J, et al. Impedance plethysmography: The relationship between venous filling and sensitivity and specificity for proximal vein thrombosis. *Circulation* 1978; 58:898.
161. Hull, R, Hirsh, J, Sackett, DL, et al. Replacement of venography in suspected venous thrombosis by impedance plethysmography and 125I-fibrinogen leg scanning: a less invasive approach. *Ann Intern Med* 1981; 94:12.
162. Hull, RD, Hirsch, J, Carter, CJ, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically-suspected deep-vein thrombosis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 1985; 102:21.
163. Preston, FE, Rosendaal, FR, Walker, ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348:913.
164. Raskob, GE, Hull, RD. Impedance plethysmography for suspected deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995; 155:773
165. Martin, EC, Koser, M, Gordon, DH. Venography in axillary-subclavian vein thrombosis. *Cardiovasc Radiol* 1979; 2:261.
166. Ginsberg, JS, Caco, CC, Brill-Edwards, P, et al. Venous thrombosis in patients who have undergone major hip or knee surgery; detection with compression ultrasound and impedance plethysmography. *Radiology* 1991; 181:651.
167. Vaccaro, JP, Cronan, JJ, Dorfman, GS. Outcome analysis of patients with normal compression ultrasound examinations. *Radiology* 1990; 175:645.
168. Lensing, AWA, Prandoni, P, Brandjes, D, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320:342.
169. Fletcher, JP, Kershaw, LZ, Barker, DS, et al. Ultrasound diagnosis of lower limb deep venous thrombosis. *Med J Aust* 1990; 153:453.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

170. O'Leary, DH, Kane, RA, Chase, BM. A prospective study of the efficacy of B-scan sonography in the detection of deep venous thrombosis in the lower extremities. *J Clin Ultrasound* 1988; 16:1.
171. Mattos, MA, Londrey, GL, Leutz, DW, et al. Color-flow duplex scanning for the surveillance and diagnosis of acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1992; 15:366.
172. Monreal, M, Montserrat, E, Salvador, R, et al. Real-time ultrasound for diagnosis of symptomatic venous thrombosis and for screening of patients at risk: Correlation with ascending conventional venography. *Angiology* 1989; 40:527.
173. Heijboer, H, Buller, HR, Lensing, AWA, et al. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993; 329:1365.
174. Prandoni, P, Polistena, P, Bernardi, E, et al. Upper extremity deep venous thrombosis. Risk factors, diagnosis, and complications. *Arch Intern Med* 1997; 157:57.
175. Cogo, A, Lensing, AW, Koopman, MM, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *Br Med J* 1998; 316:2.
176. Borgstede, JP, Clagett, GE. Types, frequency, and significance of alternative diagnoses found during duplex Doppler venous examinations of the lower extremities. *J Ultrasound Med* 1992; 11:85.
177. Habscheid, W, Höhmann, M, Wilhelm, T, Epping, J. Real-time ultrasound in the diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremity. *Angiology* 1990; 41: 599.
178. Mitchell, DC, Grasty, MS, Stebbings, WSL, et al. Comparison of duplex ultrasonography and venography in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1991; 78:611.
179. Rose, SC, Zwiebel, WJ, Nelson, BD, et al. Symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: accuracy, limitations, and role of color duplex flow imaging in diagnosis. *Radiology* 1990; 175:639.
180. Baxter, GM, Duffy, P, Partridge, E. Colour flow imaging of calf vein thrombosis. *Clin Radiol* 1992; 46:198.
181. Yucel, EK, Fisher, JS, Eggin, TK, et al. Isolated calf venous thrombosis: diagnosis with compression ultrasound. *Radiology* 1991; 179:443.
182. Bradley, MJ, Spencer, PA, Milner, A, Milner, GR. Colour flow mapping in the diagnosis of the calf deep vein thrombosis. *Clin Radiol* 1993; 47:399.
183. Borris, LC, Christiansen, HM, Lassen, MR, et al. Comparison of real time B mode ultrasonography and bilateral ascending phlebography for detection of post operative deep vein thrombosis following elective hip surgery. *Thromb Haemost* 1989; 61:361.
184. Aitken, AGF, Godden, DJ. Real-time ultrasound diagnosis of deep vein thrombosis; a comparison with venography. *Clin Radiol* 1987; 38:309.
185. Borris, LC, Christiansen, HM, Lassen, MR, et al. Real-time B-mode ultrasonography in the diagnosis of postoperative deep vein thrombosis in non-symptomatic high-risk patients. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4:473.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

186. Baxter, GM, Kincaid, W, Jeffrey, RF, et al. Comparison of colour Doppler ultrasound with venography in the diagnosis of axillary and subclavian thrombosis. *Br J Radiol* 1991; 64:777.
187. Knudson, GJ, Wiedmeyer, DA, Erickson, SJ, et al. Color Doppler sonographic imaging in the assessment of upper-extremity deep venous thrombosis. *Am J Roentgenol* 1990; 154:403.
188. Haire, WD, Lynch, TG, Liberman, RP, et al. Utility of duplex ultrasound in the diagnosis of asymptomatic catheter-induced subclavian vein thrombosis. *J Ultrasound Med* 1991; 10:493.
189. Broekmans, AW, Teepe, RG, van der Meer, FJ, et al. Protein C (PC) and coumarin-induced skin necrosis. *Thromb Res* 1986; 6:137.
190. Spritzer, CE, Sostman, HD, Wilkes, DC, Coleman, RE. Deep venous thrombosis: experience with gradient-echo MR imaging in 66 patients. *Radiology* 1990; 177:235.
191. Erdman, WA, Jayson, HT, Redman, HC, et al. Deep venous thrombosis of extremities: role of MRI in the diagnosis. *Radiology* 1990; 174:425.
192. Carpenter, JP, Holland, GA, Baum, RA, et al. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: Comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg* 1993; 18:734.
193. Moody, AR, Pollock, JG, O'Connor, AR, Bagnall, M. Lower-limb deep venous thrombosis: Direct MR imaging of the thrombus. *Radiology* 1998; 209:349.
194. Fraser, DG, Moody, AR, Morgan, PS, et al. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002; 136:89.
195. Montgomery, KD, Potter, HG, Helfet, DL. Magnetic resonance venography to evaluate the deep venous system of the pelvis in patients who have an acetabular fracture. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77:1639.
196. Munts, AG, van Genderen, PJ, Dippel, DW, et al. Coagulation disorders in young adults with acute cerebral ischemia. *J Neurol* 1998; 245:21.
197. Spritzer, CE, Norconk, JJ, Sostman, HD, Coleman, RE. Detection of deep venous thrombosis by MRI. *Chest* 1993; 104:54.
198. Andrews, JC, Williams, DM, Cho, KJ. Digital subtraction venography of the upper extremity. *Clin Radiol* 1987; 38:423.
199. Hansen, ME, Spritzer, CE, Sostman, HD. Assessing the patency of mediastinal and thoracic inlet veins: value of MR imaging. *Am J Roentgenol* 1990; 155:1177.
200. Vukov, LF, Berquist, TH, King, BF. MRI for calf deep venous thrombosis. *Ann Emerg Med* 1991; 20:497.
201. Garg, K, Kemp, JL, Wojcik, D, et al. Thromboembolic disease: comparison of combined CT pulmonary angiography and venography with bilateral leg sonography in 70 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:997.
202. Bernardi, E, Prandoni, P, Lensing, AWA, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasound in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: Prospective cohort study. *BMJ* 1998; 317:1037.
203. Bounameaux, H, de Moerloose, P, Perrier, A, Reber, G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: An overview. *Thromb Haemost* 1994; 71:1.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

204. Wells, PS, Anderson, DR, Bormanis, J, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81:493.
205. Aschwanden, M, Labs, KH, Jeanneret, C, et al. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1999; 30:929.
206. Lennox, AF, Delis, KT, Serunkuma, S, et al. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. *J Vasc Surg* 1999; 30:794.
207. Lee, AY, Julian, JA, Levine, MN, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999; 131:417.
208. Wells, PS, Brill-Edwards, P, Stevens, P, et al. A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 1995; 91:2184.
209. Ginsberg, JS, Kearon, C, Douketis, J, et al. The use of D-dimer testing and impedance plethysmographic examination in patients with clinical indications of deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157:1077.
210. Tick, LW, Ton, E, van Voorthuizen, T, et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med* 2002; 113:630.
211. Ten Wolde, M, Kraaijenhagen, RA, Prins, MH, Buller, HR. The clinical usefulness of d-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2002; 162:1880.
212. Huisman, MV, Buller, HR, ten Cate, JW. Utility of impedance plethysmography in the diagnosis of recurrent deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1988; 148:681.
213. Heijboer, H, Jongbloets, LM, Buller, HR, et al. The clinical utility of real-time compression ultrasonography in the diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol Scand* 1992; 33:297.
214. Murphy, TP, Cronan, JJ. Evolution of deep venous thrombosis: a prospective evaluation with ultrasound. *Radiology* 1990; 177:543.
215. Mustafa, BO, Rathbun, SW, Whitsett, TL, Raskob, GE. Sensitivity and specificity of ultrasonography in the diagnosis of upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002; 162:401.
216. Koopman, MM, van Beek, EJ, ten Cate, JW. Diagnosis of deep vein thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37:1.
217. Prandoni, P, Cogo, A, Bernardi, E, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88:1730.
218. Knudson, GJ, Wiedmeyer, DA, Erickson, SJ, et al. Color Doppler sonographic imaging in the assessment of upper-extremity deep venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154:399.
219. Rathbun, SW, Raskob, GE, Whitsett, TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132:227.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

220. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753.
221. Hull, RD, Raskob, G. Low probability lung scans: A need for change. *Ann Intern Med* 1991; 114:142.
222. Stein, PD. Strategies for diagnosis. In: *Pulmonary Embolism*, Stein, PD (Ed), Williams Wilkins, Baltimore 1997. p. 261.
223. Stein, PD, Terrin, ML, Gottschalk, A, et al. Value of ventilation-perfusion scans compared to perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69:1239.
224. Stein, PD, O'Connor, JF, Dalen, JE, et al. The angiographic diagnosis of acute pulmonary embolism: evaluation of criteria. *Am Heart J* 1967; 73:730.
225. Stein, PD. Standard and augmented techniques of pulmonary angiography. In: *Pulmonary Embolism*, Stein, PD (Ed), Williams Wilkins, Baltimore 1997. p.203.
226. Stein, PD, Henry, JW, Gottschalk, A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: Relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999; 210:689.
227. Stein, PD, Athanasoulis, C, Alavi, A, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85:462.
228. Kelly, MA, Carson, JL, Palevsky, H, et al. Diagnosing pulmonary embolism: new facts and strategies. *Ann Intern Med* 1991; 114:300.
229. Remy-Jardin, M, et al. Central PE: diagnosis with spiral volumetric CT with single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185:381.
230. van Rossum, AB, Treurniat, FE, Kieft, GJ, et al. Role of spiral volumetric computed tomographic scanning in the assessment of patients with clinical suspicion of pulmonary embolism and an abnormal ventilation perfusion scan. *Thorax* 1996; 51:23.
231. Oser, RF, Zuckerman, DA, Gutierrez, FR, Brink, JA. Anatomic distribution of pulmonary embolism at pulmonary arteriography: implications for spiral and electron-beam CT. *Radiology* 1996; 199:31.
232. Quinn, MF, Lundell, CJ, Klotz, TA, et al. Reliability of selective pulmonary arteriography in the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Am J Roentgenol* 1987; 49:469.
233. Goodman, LR, Lipchik, RJ, Kuzo, RS, et al. Subsequent pulmonary embolism: Risk after a negative helical CT pulmonary angiogram. Prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000; 215:535.
234. Musset, D, Parent, F, Meyer, G, Mai;tre, S. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360:1914.
235. Haire, WD, Lynch, TG, Lund, GB, et al. Limitations of magnetic resonance imaging and ultrasound-directed (duplex) scanning in the diagnosis of subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1991; 13:391.
236. Meaney, JF, Weg, JG, Chenevert, TL, et al. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997; 336:1422.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

237. Gupta, A, Frazer, CK, Ferguson, JM, et al. Acute pulmonary embolism: Diagnosis with MR angiography. *Radiology* 1999; 210:353.
238. Oudkerk, M, van Beek, EJ, Wielopolski, P, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:1643.
239. Sostman, HD, Layish, DT, Tapson, VF, et al. Prospective comparison of helical CT and MR imaging in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6:275.
240. Loubeyre, P, Revel, D, Douek, P, et al. Dynamic contrast-enhanced MR angiography of pulmonary embolism: comparison with pulmonary angiography. *Am J Roentgenol* 1994; 162:1035.
241. McConnell, MV, Solomon, ME, Rayan, ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78:469.
242. Goldhaber, SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136:691.
243. Goldhaber, SZ, Simons, GR, Elliot, CG, et al. Quantitative D-dimer levels among patients undergoing pulmonary angiography for suspected pulmonary embolism. *JAMA* 1993; 270:2819.
244. Kroencke, TJ, Taupitz, M, Arnold, R, et al. Three-dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance venography in suspected thrombo-occlusive disease of the central chest veins. *Chest* 2001; 120:1570.
245. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1043
246. Schambeck, CM, Schwender, S, Haubitz, I, et al. Selective screening for the Factor V Leiden mutation: Is it advisable prior to the prescription of oral contraceptives? *Thromb Haemost* 1997; 78:1480.
247. Middeldorp, S, Henkens, CM, Koopman, MM, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:15.
248. Mannucci, PM. Genetic hypercoagulability: prevention suggests testing family members. *Blood* 2001; 98:21.
249. Conard, J, Horellou, MH, Van Dreden, P, et al. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990; 63:319.
250. Ridker, PM, Miletich, JP, Hennekens, CH, Buring, JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997; 277:1305.
251. Grody, WW, Griffin, JH, Taylor, AK, et al. American College of Medical Genetics consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet Med* 2001; 3:139.
252. Vandenbroucke JP, van der Meer, FJ, Helmerhorst, FM, Rosendaal, FR. Factor V Leiden: Should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313:1127.
253. Sachs, BP, Brown, DA, Driscoll, SG, et al. Maternal mortality in Massachusetts. Trends and prevention. *N Engl J Med* 1987; 316:667.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

254. Kaufman, J, Demas, C, Stark, K, Flancbaum, L. Catheter-related septic central venous thrombosis: Current therapeutic options. *West J Med* 1986; 145:200.
255. Gris, J-C, Quere, I, Monpeyroux, F, et al. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent. The Nimes Obstetricians and Haematologists Study (NOHA). *Thromb Haemost* 1999; 81:891.
256. Sibai, BM. Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy what should the clinician do? *N Engl J Med* 1999; 340:50.
257. Sack, GH Jr, Levin, J, Bell, WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: Clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:1.
258. Donati, MB. Cancer and thrombosis: From phlegmasia alba dolens to transgenic mice. *Thromb Haemost* 1995; 74:278.
259. Rickles, FR, Edwards, RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62:14.
260. Levitan, N, Dowlati, A, Remick, SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:285.
261. Nordstrom, M, Lindblad, B, Anderson, H, et al. Deep venous thrombosis and occult malignancy: An epidemiological study. *BMJ* 1994; 308:891.
262. Baglin, C, Brown, K, Luddington, R, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with the factor V Leiden (FVR506Q) mutation: Effect of warfarin and prediction by precipitating factors. East Anglian Thrombophilia Study Group. *Br J Haematol* 1998; 100:764.
263. Gore, JM, Appelbaum, JS, Greene, HL, et al. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1982; 96:556.
264. Griffin, MR, Stanson, AS, Brown, ML, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Risk of subsequent malignant neoplasms. *Arch Intern Med* 1987; 147:190.
265. Prandoni, P, Lensing, AWA, Buller, HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327:1128.
266. Hettiarachchi, RJK, Lok, J, Prins, MH, et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis. *Cancer* 1998; 83:180.
267. Monreal, M, Lafoz, E, Casals, A, et al. Occult cancer in patients with deep venous thrombosis. A systematic approach. *Cancer* 1991; 67:541.
268. Monreal, M, Casals, A, Inaraja, L, et al. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1993; 103:816.
269. Bastounis, EA, Karayiannakis, AJ, Makri, GG, et al. The incidence of occult cancer in patients with deep venous thrombosis: A prospective study. *J Intern Med* 1996; 239:153.
270. Monreal, M, Fernandez-Llamazares, J, Perandreu, J, et al. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: Which patients, which cancers. *Thromb Haemost* 1997; 78:1316.
271. Kakkar, VV, Howe, CT, Nicolaidis, AN, et al. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a high risk group? *Am J Surg* 1970; 120:527.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

272. Rickles, FR, Levine, M, Edwards, RL. Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev* 1992; 1:241.
273. Prins, MH, Hettiarachchi, RJ, Lensing, AW, Hirsh, J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism. Search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997; 78:121.
274. De Stefano, V, Teofili, L, Leone, G, Michiels, JJ. Spontaneous erythroid colony formation as the clue to an underlying myeloproliferative disorder in patients with Budd-Chiari syndrome or portal vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1997; 23:411.
275. Pagliuca, A, Mufti, GJ, Janossa-Tahernia, M, et al. In vitro colony culture and chromosomal studies in hepatic and portal vein thrombosis possible evidence of an occult myeloproliferative state. *Q J Med* 1990; 76:981.
276. Valla, D, Casadevall, N, Huisse, MG, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology* 1988; 94:1063.
277. Schafer, AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984; 64:1.
278. Luzzatto, G, Schafer, AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* 1990; 17:147.
279. Deppisch, LM, Fayemi, AO. Nonbacterial thrombotic endocarditis: Clinicopathologic correlations. *Am Heart J* 1976; 92:723.
280. Rosen, P, Armstrong, D. Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. *Am J Med* 1973; 54:23.
281. Gonzalez Quintela A, Candela, MJ, Vidal, C, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients. *Acta Cardiol* 1991; 46:1.
282. Salem, DN, Daudelin, HD, Levine, HJ, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 2001; 119:207S.
283. Sallah, S, Wan, JY, Nguyen, NP, et al. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: Clinical and pathologic study. *Thromb Haemost* 2001; 86:828.
284. Laffay, DL, Tubbs, RR, Valenzuela, MD, et al. Chronic glomerular microangiopathy and metastatic carcinoma. *Hum Pathol* 1979; 10:433.
285. Sandler, DA, Martin, JF, Duncan, JS, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis: Comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography and venoscan with X-ray venogram. *Lancet* 1984; 2:716.
286. Makris, M, Rosendaal, FR, Preston, FE. Familial thrombophilia: Genetic risk factors and management. *J Intern Med Suppl* 1997; 740:9.
287. Murin, S, Marelich, GP, Arroliga, AC, Matthay, RA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1369.
288. Heron, E, Loziquez, O, Emmerich, J, et al. Long-term sequelae of spontaneous axillary-subclavian venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1999; 131:510.
289. Martinelli, I, Cattaneo, M, Panzeri, D, et al. Risk factors for deep venous thrombosis of the upper extremities. *Ann Intern Med* 1997; 126:707.
290. Prandoni, P, Bernardi, E. Upper extremity deep vein thrombosis [In Process Citation]. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5:222.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

291. Heron, E, Lozinguéz, O, Alhenc-Gelas, M, et al. Hypercoagulable states in primary upper-extremity deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2000; 160:382.
292. Becker, DM, Philbrick, JT, Walker, FB. Axillary and subclavian vein thrombosis: prognosis and treatment. *Arch Intern Med* 1991; 151:1934.
293. Cornuz, J, Pearson, SD, Creager, MA, et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125:785.
294. Fennerty, T. Screening for cancer in venous thromboembolic disease. The incidence is higher but intensive screening isn't warranted. *BMJ* 2001; 323:704.
295. Machleder, HI. Thrombolytic therapy and surgery for primary axillosubclavian vein thrombosis: A current approach. *Semin Vasc Surg* 1996; 9:46.
296. Lee, MC, Grassi, CJ, Belkin, M, et al. Early operative intervention for primary subclavian vein thrombosis: An effective treatment approach. *J Vasc Surg* 1998; 27:1101.
297. Urschel, HC Jr, Razzuk, MA. Paget-Schroetter syndrome: what is the best management?. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1663.
298. Meier, GH, Pollak, JS, Rosenblatt, M, et al. Initial experience with venous stents in exertional axillary-subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1996; 24:974.
299. William D Haire. Spontaneous upper extremity venous thrombosis. UpToDate (11.2)
300. Lee, WA, Hill, BB, Harris, EJ Jr, et al. Surgical intervention is not required for all patients with subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2000; 32:57.
301. Sarasin, FP, Bounameaux, H. Decision analysis model of prolonged oral anticoagulant treatment in factor V Leiden carriers with first episode of deep vein thrombosis. *BMJ* 1998; 316:95.
302. Hille, ET, Westendorp, RG, Vandenbroucke, JP, et al. Mortality and causes of death in families with the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Blood* 1997; 89:1963.
303. Allaart, CF, Rosendaal, FR, Noteboom, WM, et al. Survival in families with hereditary protein C deficiency, 1820 to 1993. *BMJ* 1995; 311:910.
304. van Boven, HH, Vandenbroucke, JP, Westendorp, RG, et al. Mortality and causes of death in inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1997; 77:452.
305. Rosendaal, FR, Heijboer, H, Briet, E, et al. Mortality in hereditary antithrombin-III deficiency 1830 to 1989. *Lancet* 1991; 337:260.
306. Kenneth A Bauer. Management of inherited thrombophilia. UpToDate (11.2), 2003.
307. Graham F Pineo. Prevention of venous thromboembolic disease. UpToDate (11.1), 2003.
308. Miletich, JP, Sherman, L, Broze, GJ Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987; 317:991.
309. Finazzi, G, Caccia, R, Barbui, T. Different prevalence of thromboembolism in the subtypes of congenital antithrombin



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- deficiency: review of 404 cases (letter). *Thromb Haemost* 1987; 58:1094.
310. Cosgriff, TM, Bishop, DT, Hershgold, EJ, et al. Familial antithrombin III deficiency: Its natural history, genetics, diagnosis and treatment. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62:209.
  311. Bauer, KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 135:367.
  312. Buller, HR, ten Cate, JW. Acquired antithrombin III deficiency: Laboratory diagnosis, incidence, clinical implications, and treatment with antithrombin III concentrate. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 3B):44S.
  313. Borgel, D, Gandrille, S, Aiach, M. Protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1997; 78:351.
  314. Comp, PC, Thurnau, GR, Welsh, J, et al. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1986; 68:881.
  315. Gilabert, J, Fernandez, JA, Espana, F, et al. Physiological coagulation inhibitors (protein S, protein C and antithrombin III) in severe preeclamptic states and in users or oral contraceptives. *Thromb Res* 1988; 49:319.
  316. Heeb, MJ, Mosher, D, Griffin, JH. Activation and complexation of protein C and cleavage and decrease of protein S in plasma of patients with disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1989; 73:455.
  317. Stahl, CP, Wideman, CS, Spira, TJ, et al. Protein S deficiency in men with long-term human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1993; 81:1801.
  318. Viganò-D'Angelo, S, D'Angelo, A, Kaufman, CE Jr, et al. Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 107:42.
  319. Comp, PC, Doray, D, Patton, D, et al. An abnormal plasma distribution of protein S occurs in functional protein S deficiency. *Blood* 1986; 67:504.
  320. Souto, JC, Coll, I, Llobet, D, et al. The prothrombin 20210A allele is the most prevalent genetic risk factor for venous thromboembolism in the Spanish population. *Thromb Haemost* 1998; 80:366.
  321. Schulman, S, Granqvist, S, Holmstrom, M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:393.
  322. Chamouard, P, Pencreach, E, Maloysel, F, et al. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology* 1999; 116:144.
  323. Clagett, GP, Reisch, JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208:227.
  324. Martinelli, I, Taioli, E, Cetin, I, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000; 343:1015.
  325. Martinelli, I, Sacchi, E, Landi, G, et al. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998; 338:1793.
  326. De Stefano, V, Chiusolo, P, Paciaroni, K, et al. Prothrombin G20210A mutant genotype is a risk factor for cerebrovascular ischemic disease in young patients. *Blood* 1998; 91:3562.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

327. Doggen, CJ, Cats, VM, Bertina, RM, et al. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: Increased risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. *Circulation* 1998; 97:1037.
328. Reuner, KH, Ruf, A, Grau, A, et al. Prothrombin gene G20210A transition is a risk factor for cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1998; 29:1765.
329. Eikelboom, JW, Baker, RI, Parsons, R, et al. No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1998; 80:878.
330. Barritt, DW, Jordon, SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: A controlled trial. *Lancet* 1960; 1:1309.
331. Alpert, JS, Smith, R, Carlson, J, et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976; 236:1477.
332. Carson, JL, Kelley, MA, Duff, A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326:1240.
333. Collins, R, Scrimgeour, 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.
334. Brandjes, DPM, Heijboer, H, Buller, HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1485.
335. Hull, RD, Raskob, GE, Brant, RF, et al. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy. *Arch Intern Med* 1997; 157:2317.
336. Hyers, TM, Agnelli, G, Hull, RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119:176S.
337. Hull, RD, Raskob, GE, Rosenbloom, DR, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1589.
338. Wheeler, AP, Jaquiss, RD, Newman, JH. Physician practices in the treatment of pulmonary embolism and deep-venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1988; 148:1321.
339. Raschke, RA, Reilly, BM, Guidry, JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. *Ann Intern Med* 1993; 119:874.
340. Weitz, JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688.
341. Nurmohamed, MT, Rosendaal, FR, Büller, HR, et al. Low molecular weight heparin in the prophylaxis of venous thrombosis: A meta-analysis. *Lancet* 1992; 340:152.
342. Lensing, AW, Prins, MH, Davidson, BL, et al. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. *Arch Intern Med* 1995; 155:601.
343. Meyer, G, Brenot, F, Pacouret, G, 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.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

344. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997; 337:657.
345. Simonneau, G, Sors, H, Charbonnier, B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337:663.
346. Merli, G, Spiro, TE, Olsson, CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:191.
347. Hull, RD, Raskob, GE, Brant, RF, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:229.
348. Dolovich, LR, Ginsberg, JS, Douketis, JD, et al. 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.
349. Hull, RD, Raskob, GE, Rosenbloom, D, et al. Treatment of proximal vein thrombosis with subcutaneous low-molecular-weight heparin vs intravenous heparin. An economic perspective. *Arch Intern Med* 1997; 157:289.
350. O'Reilly, RA, Aggeler, PM. Studies on coumadin anticoagulant drugs: Initiation of warfarin therapy without a loading dose. *Circulation* 1968; 38:169.
351. Hirsh, J, Dalen, J, Anderson, DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119(1 Suppl):8S.
352. Hull, R, Hirsh, J, Jay, R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307:1676.
353. Hull, R, Delmore, T, Genton, E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 301:855.
354. Hull, R, Delmore, T, Carter, C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 306:189.
355. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975; 2:45.
356. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992; 340:873.
357. Schulman, S, Rhedin, AS, Lindmarker, P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332:1661.
358. Kearon, C, Gent, M, Hirsh, J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340:901.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

359. Schulman, S, Granqvist, S, Holström, M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336:393.
360. Karen, A, Ruseell, D. Treatment of acute pulmonary embolism. *Up To Date*, 11.2, 2003.
361. The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A natural cooperative study. *Circulation* 1973; 47 (Suppl II):1.
362. Tibbutt, DA, Davies, JA, Anderson, JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974; 1:343.
363. Ly, B, Arnesen, H, Eie, H, et al. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978; 203:465.
364. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990; 97:528.
365. Levine, M, Hirsh, J, Weitz, J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98:1473.
366. Konstantinides, S, Tiede, N, Geibel, A, et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998; 82:966.
367. Hirsh, J, Warkentin, TE, Raschke, R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114:489S.
368. Hull, RD, Raskob, GE, Rosenbloom, D, 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.
369. Brieger, DB, Mak, KH, Kottke-Marchant, K, Topol, EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1449.
370. Warkentin, TE, Chong, BH, Greinacher, A. Heparin-induced thrombocytopenia: Towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79:1.
371. Wallis, DE, Workman, DL, Lewis, BE, et al. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1999; 106:629.
372. Kelton, JG. The clinical management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1999; 36:17.
373. Magnani, HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): An overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70:554.
374. Hirsh, J, Warkentin, TE, Shaughnessy, SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119(1 Suppl):64S.
375. Green, D, Hirsh, J, Heit, J, et al. Low molecular weight heparin: A critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rev* 1994; 46:89.
376. Nightingale, SL. Appropriate use of low-molecular-weight heparins (LMW heparins). *JAMA* 1993; 270:1672.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

377. Levine, M, Gent, M, Hirsh, 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.
378. Koopman, MMW, Prandoni, P, Piovella, F, 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.
379. Hull, R, Pineo, G, Brant, F. Effect of low molecular weight heparin versus warfarin sodium on mortality in long-term treatment of proximal-vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemostas* 1996; 2(Suppl):S4.
380. Veiga, F, Escriba, A, Maluenda, MP, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost* 2000; 84:559.
381. Harenberg, J, Roebruck, P, Heene, DL on behalf of the Heparin Study in Internal Medicine Group. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. *Haemostasis* 1996; 26:127.
382. Leyvraz, PF, Bachmann, F, Hoek, J, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991; 303:543.
383. Hirsh, J, Bates, SM. Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective. *Ann Intern Med* 2001; 134:409.
384. Alpert, JS, Dalen, JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 36:417.
385. Mannucci, PM, Poller, L. Venous thrombosis and anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 2001; 114:258.
386. Hull, RD, Raskob, GE, Pineo, GF, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326:975.
387. Gallus, A, Jackaman, J, Tillett, J, et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; 2:1293.
388. Liezorovicz, A, Picolet, H, Peyrieux, JC, Boissel, JP. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. H.B.P.M. Research Group. *Br J Surg* 1991; 78:412.
389. Siragusa, S, Cosmi, B, Piovella, F, et al. 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.
390. Gould, MK, Dembitzer, AD, Doyle, RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130:800.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

391. Couturaud, F, Julian, JA, Kearon, C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001; 86:980.
392. Kakkar, VV, Cohen, AT, Edmonson, RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341:259.
393. Bocalon, H, Elias, A, Chale, JJ, et al. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: The Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med* 2000; 160:1769.
394. O'Shaughnessy, D, Miles, J, Wimperis, J. UK patients with deep-vein thrombosis can be safely treated as out-patients [In Process Citation]. *QJM* 2000; 93:663.
395. Grau, E, Tenias, JM, Real, E, et al. Home treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin: Long-term incidence of recurrent venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2001; 67:10.
396. Goldhaber, SZ, Buring, JE, Lipnick, RJ, et al. Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented deep venous thrombosis. *Am J Med* 1984; 76:393.
397. Rogers, LQ, Lutcher, CL. Streptokinase therapy for deep vein thrombosis: A comprehensive review of the literature. *Am J Med* 1990; 88:389.
398. Goldhaber, SZ, Meyerovitz, MF, Green, D, et al. Randomized controlled trial of tissue-plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 1990; 88:235.
399. Turpie, AGG, Levine, MN, Hirsh, J, et al. Tissue-plasminogen activator versus heparin in deep vein thrombosis. *Chest* 1990; 97:172S.
400. Lensing, AWA, Prandoni, P, Prins, MH, Büller, HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999; 353:479.
401. Markel, A, Manzo, RA, Strandness, DE Jr. The potential role of thrombolytic therapy in venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992; 152:1265.
402. Decousus, H, Leizorovicz, A, Parent, F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338:409.
403. Dahl, OE, Andreassen, G, Aspelin, T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery--results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997; 77:26.
404. Pinede, L, Ninet, J, Duhaut, P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103:2453.
405. Agnelli, G, Prandoni, P, Santamaria, MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:165.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

406. Kearon, C. Duration of therapy for acute venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2003; 24:63.
407. Ridker, PM, Goldhaber, SZ, Danielson, E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348:1425.
408. Lassen, MR, Borris, LC, Anderson, BS, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty--the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res* 1998; 89:281.
409. Hirsh, J, AY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99:3102
410. Sharma, GV, Burleson, VA, Sasahara, AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980; 303:842.
411. Sharma, GV, Folland, ED, McIntyre, KM, et al. Longterm hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:65A.
412. Urokinase-Streptokinase Embolism Trial: Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA* 1974; 229:1606.
413. The UKEP Study Research Group. The UKEP study: Multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1987; 8:2.
414. Verstraete, M, Miller, GAH, Bounameaux, H, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77:353.
415. Goldhaber, SZ, Kessler, CM, Heit, JA, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:24.
416. Goldhaber, SZ. Evolving concepts in thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101:183S.
417. Dalla-Volta, S, Palla, A, Santolicandro, A, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicentre study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:520.
418. Ballew, KA, Philbrick, JT, Becker, DM. Vena cava filter devices. *Clin Chest Med* 1995; 16:295.
419. Palareti, G, Legnani, C, Cosmi, B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: High negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87:7.
420. Kuruvilla, J, Wells, PS, Morrow, B, et al. Prospective assessment of the natural history of positive D-dimer results in persons with acute venous thromboembolism (DVT or PE). *Thromb Haemost* 2003; 89:284.
421. Prandoni, P, Lensing, AW, Prins, MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137:955.
422. Douketis, JD, Crowther, MA, Foster, GA, Ginsberg, JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med* 2001; 110:515.
423. Hutten, BA, Prins, MH, Gent, M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved International Normalized Ratio: A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18:3078.
424. Prandoni, P, Lensing, AW, Piccioli, A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484.
425. Levine, MN, Lee, AY, Baker, RI, et al. A randomized trial of long term dalteparin low molecular weight heparin (LMWH) versus oral anticoagulant (OA) therapy in cancer patients with venous thromboembolism (VTE) (abstract). *Blood* 2002; 101:82a.
426. Mercat, A, Diehl, JL, Meyer, G, et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27:540.
427. Mathru, M, Venus, B, Smith, RA, et al. Treatment of low cardiac output complicating acute pulmonary hypertension in normovolemic goats. *Crit Care Med* 1986; 14:120.
428. Molloy, WD, Lee, KY, Girling, L, et al. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:870.
429. Hirsch, LJ, Rooney, MW, Wat, SS, et al. Norepinephrine and phenylephrine effects on right ventricular function in experimental canine pulmonary embolism. *Chest* 1991; 100:796.
430. Boulain, T, Lanotte, R, Legras, A, Perrotin, D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating acute PE. *Chest* 1993; 104:300.
431. Hull, RD, Pineo, GF, Francis, C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160:2208.
432. Jardin, F, Genevray, B, Brun-Ney, D, Margairaz, A. Dobutamine: A hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985; 13:1009.
433. Smith, HJ, Oriol, A, Morch, J, McGregor, M. Hemodynamic studies in cardiogenic shock. Treatment with isoproterenol and metaraminol. *Circulation* 1967; 35:1084.
434. Greenfield, LJ, Kimmell, GO, McCurdy, WC. Transvenous removal of pulmonary emboli by vacuum-cup catheter technique. *J Surg Res* 1969; 9:347.
435. Koning, R, Cribier, A, Gerber, L, et al. A new treatment for severe pulmonary embolism: Percutaneous rheolytic thrombectomy. *Circulation* 1997; 96:2498.
436. Schmitz-Rode, T, Janssens, U, Duda, SH, et al. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:375.
437. Verstraete, M, Miller, GAH, Bounameau, H, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA)



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

- in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77:353.
438. Berger, RL. Pulmonary embolectomy with preoperative circulatory support. *Ann Thorac Surg* 1973; 16:217.
  439. Oakley, CM. There is no place for acute pulmonary embolectomy. *Br J Hosp Med* 1989; 41:469.
  440. Bloomfield, P, Boon, NA, DeBono, DP. Indications for pulmonary embolectomy. *Lancet* 1988; 2:329.
  441. Clarke, DB. Pulmonary embolectomy re-evaluated. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63:18.
  442. Deshpande, KS, Hatem, C, Karwa, M, et al. The use of inferior vena cava filter as a treatment modality for massive pulmonary embolism. A case series and review of pathophysiology. *Respir Med* 2002; 96:984.
  443. Stewart, JR, Greenfield, LS. Transvenous cava filtration and pulmonary embolectomy. *Surg Clin North Am* 1982; 62:411
  444. Goldhaber, SZ. Modern treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J Suppl* 2002; 35:22s.
  445. Comp, PC, Spiro, TE, Friedman, RJ, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A:336.
  446. Bailen, MR, Cuadra JA, JA, Aguayo De, Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: A review. *Crit Care Med* 2001; 29:2211.
  447. Abu-Laban, RB, Christenson, JM, Innes, GD, et al. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *N Engl J Med* 2002; 346:1522.
  448. Tapson, VF, Gurbel, PA, Royster, R, et al. Pharmacomechanical thrombolysis of experimental pulmonary emboli in canine model: A novel thrombolytic agent delivery system. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:A668.
  449. Tapson, VF, Davidson, CJ, Bauman, R, et al. Rapid thrombolysis of massive pulmonary emboli without systemic fibrinogenolysis: Intra-embolic infusion of thrombolytic therapy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:A719.
  450. Kanter, DS, Mikkola, KM, Patel, SR, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111:1241.
  451. Victor F Tapson. Thrombolytic therapy in venous thromboembolism. *Up To Date* (11.2), 2003.
  452. Goldhaber, SZ. Evolving concepts in thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101:183S.
  453. Daniels, LB, Parker, JA, Patel, SR, et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80:184.
  454. Samama, CM, Vray, M, Barre, J, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med* 2002; 162:2191.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

455. Mewissen, MW, Seabrook, GR, Meissner, MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: Report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999; 211:39.
456. Horne MK, 3rd, Mayo, DJ, Cannon RO, 3rd, et al. Intraclot recombinant tissue plasminogen activator in the treatment of deep venous thrombosis of the lower and upper extremities. *Am J Med* 2000; 108:251.
457. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992;79:1-17.
458. Tapson VF, Hull RD. Management of venous thromboembolic disease. *Clin Chest Med* 1995;16:281-94.
459. Walsh PN. Oral anticoagulant therapy. *Hosp Practice* 1983;101-20.
460. Levine MN, Raskob GE, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995;108(Suppl):276S-90.
461. Pacouret G, Alison D, Pottier J-M, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;157:305-8.
462. Ruiz Manzano J. Tromboembolismo pulmonar y flebografía. *Arch Bronconeumol* 1993;29:201-2.
463. Hull, RD, Pineo, GF, Stein, PD, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2001; 161:1952.
464. Marcos F, Aparicio JC, Durán A. Eosinofilia inducida por heparina de bajo peso molecular. *An Med Intern (Madrid)* 1992;5:68.
465. Hamulyak, K, Lensing, AW, van der, Meer J, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 1995; 74:1428.
466. Leclerc, JR, Geerts, WH, Desjardins, L, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty a randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124:619.
467. Heit, JA, Berkowitz, SD, Bona, R, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. Ardeparin Arthroplasty Study Group. *Thromb Haemost* 1997; 77:32.
468. Bergmann, JF, Neuhart, E. A multicenter randomized double-blind study of Enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly inpatients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost* 1996; 76:529.
469. Samama, MM, Cohen, AT, Darmon, JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341:793.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

470. Powers, PJ, Gent, M, Jay, R, et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med* 1989; 149:771.
471. Francis, CW, Pellegrini, VD, Marder, VJ, et al. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992; 267:2911.
472. Hull, R, Raskob, G, Pineo, G, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993; 329:1370.
473. Francis, CW, Pellegrini, VD Jr, Totterman, S, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79:1365.
474. Colwell, CW Jr, Collis, DK, Paulson, R, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81:932.
475. Roberts, VC, Sabri, S, Beely, AH, et al. The effect of intermittently applied external pressure on the hemodynamics of the lower limb in man. *Br J Surg* 1972; 59:233.
476. Turpie, AG, Delmore, T, Hirsh, J, et al. Prevention of venous thrombosis by intermittent sequential calf compression in patients with intracranial disease. *Thromb Res* 1979; 15:611.
477. Ramos, RS, Bakr, IS, DePawlikowski, MP, et al. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 1996; 109:82.
478. Hull, RD, Raskob, G, Gent, M, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990; 263:2313.
479. Hull, RD, Delmore, TJ, Hirsh, J, et al. Effectiveness of intermittent pulsatile elastic stockings for the prevention of calf and thigh vein thrombosis in patients undergoing elective knee surgery. *Thromb Res* 1979; 16:37.
480. Turner, GM, Cole, SE, Brooks, JH. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major gynecological surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:588.
481. Nurmohamed, MT, van Riel, AM, Henkens, CMA, et al. Low-molecular-weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75:233.
482. Amarigiri, SV, Lees, TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001484.
483. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308:235.
484. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355:1295.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

485. Eriksson, BI, Wille-Jørgensen, P, Kälebo, P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997; 337:1329.
486. Bauer, KA, Eriksson, BI, Lassen, MR, Turpie, AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1305.
487. Eriksson, BI, Bauer, KA, Lassen, MR, Turpie, AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001; 345:1298.
488. Geerts, WH, Jay, RM, Code, KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701.
489. Horlocker, TT, Heit, JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997; 85:874.
490. Dahl, OE, Andreassen, G, Aspelin, T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery: results of a double-blind prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997; 77:26.
491. Lassen, MR, Borris, LC, Andersen, BS, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low-molecular-weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty: the Danish prolonged prophylaxis (DaPP) study. *Thromb Res* 1998; 89:281.
492. Hull, RD, Pineo, GF, Stein, PD, Mah, AF. Extended Out-of-Hospital Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis against Deep Venous Thrombosis in Patients after Elective Hip Arthroplasty: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2001; 135:858.
493. Bergqvist, D, Agnelli, G, Cohen, AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:975.
494. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997; 84:1099.
495. Ansell, JE. Air travel and venous thromboembolism--is the evidence in?. *N Engl J Med* 2001; 345:828.
496. Cesarone, MR, Belcaro, G, Nicolaidis, AN, et al. Venous thrombosis from air travel: the LONFLIT3 study--prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: a randomized trial. *Angiology* 2002; 53:1.
497. Amarigiri, SV, Lees, TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001484.
498. Mazzone, C, Chiodo, G, Sandercock, P, et al. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD001922.
499. Ginsberg, JS, Greer, I, Hirsh, J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119:122S.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

500. Kraaijenhagen, RA, Haverkamp, D, Koopman, MMW, et al. Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 2000; 356:1492.
501. Ferrari, E, Chevallerier, T, Chapelier, A, Baudrouy, M. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Chest* 1999; 115:440.
502. Bendz, B, Rostrup, M, Sevre, K, et al. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet* 2000; 356:1657.
503. Danhof, M, deBoer, A, Magnani, HN, et al. Pharmacokinetic considerations on orgaran (Org 10172) therapy. *Haemostasis* 1992; 22:73.
504. Magnani, HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): An overview of 230 patients treated with Orgaran (org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70:554.
505. Tardy-Poncet, B, Tardy, B, Reynaud, J, et al. Efficacy and safety of danaparoid sodium (ORG 10172) in critically ill patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Chest* 1999; 115:1616.
506. Weitz, JI, Hudoba, M, Massel, D, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990; 86:385.
507. Berry, CN, Girardot, C, Lecoffre, C, Lunven, C. Effects of the synthetic thrombin inhibitor argatroban on fibrin- or clot-incorporated thrombin: Comparison with heparin and recombinant Hirudin. *Thromb Haemost* 1994; 72:381.
508. Eriksson, BI, Wille-Jorgensen, P, Kalebo, P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997; 337:1329.
509. Tsuda, Y, Szewczuk, Z, Wang, J, et al. Interactions of hirudin-based inhibitor with thrombin: Critical role of the IleH59 side chain of the inhibitor. *Biochemistry* 1995; 34:8708.
510. Greinacher, A, Volpel, H, Janssens, V, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: A prospective study. *Circulation* 1999; 99:73.
511. Schiele, F, Vuilleminot, A, Kramarz, P, et al. Use of recombinant hirudin as antithrombotic treatment in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1995; 50:20.
512. Eichler, P, Friesen, HJ, Lubenow, N, et al. Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on aPTT, and clinical relevance. *Blood* 2000; 96:2373.
513. Huhle, G, Hoffmann, U, Song, X, et al. Immunologic response to recombinant hirudin in HIT type II patients during long-term treatment. *Br J Haematol* 1999; 106:195.
514. Sheth, SB, DiCicco, RA, Hursting, MJ, et al. Interpreting the International Normalized Ratio (INR) in individuals receiving argatroban and warfarin. *Thromb Haemost* 2001; 85:435.



## REVISIONES EN MEDICINA INTERNA BASADAS EN LA EVIDENCIA

### Enfermedad tromboembólica venosa (ETV)

515. Swan, SK, Hursting, MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: Effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000; 20:318.
516. Francis, CW, Davidson, BL, Berkowitz, SD, et al. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:648.
517. Eriksson, H, Eriksson, UG, Frison, L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, a novel synthetic LMW thrombin inhibitor, in patients with acute DVT. *Thromb Haemost* 1999; 81:358.
518. The Matisse investigators (introduced by Van Oers, MH). Fondaparinux (Arixtra) in comparison to (Low molecular weight) heparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis or pulmonary embolism - the Matisse Clinical Outcome studies (abstract). *Blood* 2002; 100:83a.
519. Tsiang, M, Paborsky, LR, Li, WX, et al. Protein engineering thrombin for optimal specificity and potency of anticoagulant activity in vivo. *Biochemistry* 1996; 35:16449.