

Tratamiento de la trombosis venosa profunda con heparinas de bajo peso molecular. Estudio comparativo con anticoagulación oral

J. L. ALONSO MARTÍNEZ, M. L. ABÍNZANO GUILLÉN, M. A. URBIETA ECHEZARRETA, F. J. ANNICHÉRICO SÁNCHEZ, V. FERNÁNDEZ LADRÓN, J. L. GARCÍA SANCHOTENA¹

Servicios de Medicina Interna y ¹Radiología. Hospital de Navarra. Pamplona

LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN WITHOUT ORAL ANTICOAGULANTS FOR THE TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS

RESUMEN

Antecedentes y métodos: Se dispone de datos limitados sobre la utilidad de la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda (TVP) con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Comparamos dos cohortes de pacientes diagnosticados de TVP. Un grupo tratado con HBPM y otro grupo tratado con anticoagulantes orales. Se valoró la seguridad a la terminación del tratamiento anticoagulante, al año y para la incidencia de fracturas a los 2,5 años.

La seguridad se evaluó por la tasa de hemorragias mayores y de fracturas y la eficacia por la tasa de recidiva trombótica precoz (durante el tratamiento anticoagulante) y al año.

Resultados: De 65 pacientes tratados con HBPM, presentaron una tasa de hemorragia mayor de 1,5% (IC95% 0,08-9,40) y de fractura de 7,7% (IC95% 2,87-17,75), presentaron recidiva temprana 1,5% (IC95% 0,08-9,40) y recidiva al año 3% (IC95% 0,53-11,64).

De 118 pacientes tratados con anticoagulantes orales presentaron una tasa de hemorragia mayor de 3,4% (IC95% 1,09 a 8,97), odds ratio 0,33, una tasa de fractura de 11% (IC95% 16,23 a 18,44), odds ratio 0,66, recidiva temprana de 5% (IC95% 2,08 a 11,20), odds ratio 0,60 y recidiva al año de 3,4% (IC95% 1,09 a 8,97), odds ratio 0,33.

Conclusiones: La profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda con HBPM es al menos tan eficaz y segura como el tratamiento con anticoagulantes orales. El tratamiento con HBPM no ha causado incremento de las fracturas.

PALABRAS CLAVE: Trombosis venosa profunda. Enfermedad tromboembólica venosa. Tratamiento. Heparina de bajo peso molecular. Profilaxis secundaria.

ABSTRACT

Background and methods: The available data on the utility of low-molecular-weight heparins (LMWH) in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) are limited. We compared two cohorts of patients diagnosed of DVT. One group followed treatment with LMWH and the other group did with oral anticoagulants (acenocoumarol). Safety was evaluated by the rate of major hemorrhage and 2.5-years period fracture rate, and efficacy was evaluated as the rate of early recurrence and one-year recurrence rate.

Results: Of 65 patients treated with LMWH, the hemorrhagic rate was 1.5% (95% CI 0.08-9.40), fracture rate was 7.7% (95% CI 2.87-17.75), early recurrence was 1.5% (95% CI 0.08-9.40) and one-year recurrence was 3% (95% CI 53-11.64).

In 118 patients treated with oral anticoagulants the hemorrhagic rate was 3.4% (95% CI 1.09-8.97), odds ratio 0.33, the fracture rate was 11% (95% CI 16.23-18.44), odds ratio 0.66, the early recurrence rate was 5% (95% CI 2.08-11.20), odds ratio 0.60 and one-year recurrence was 3.4% (95% CI 1.09-8.97), odds ratio 0.33.

Conclusions: Secondary prophylaxis of DVT with LMWH is as safe and effective as classical treatment with oral anticoagulants. In this study the 2.5-year period fracture rate was similar in both groups of treatment.

KEY WORDS: Deep Vein Thrombosis. Venous Thromboembolic Disease. Treatment. Low Molecular Weight Heparin. Secondary Prophylaxis.

Alonso Martínez JL, Abíznano Guillén ML, Urbieta Echezarreta MA, Annichérico Sánchez FJ, Fernández Ladrón V, García Sanchoneta JL. Tratamiento de la trombosis venosa profunda con heparinas de bajo peso molecular. Estudio comparativo con anticoagulación oral. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 4-8.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento actual de los pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda consiste en una heparina de bajo peso molecular administrada por vía subcutánea entre tres y cinco días, solapado y seguido de la administración de anticoagulantes orales durante un mínimo de tres meses como prevención secundaria de nuevos episodios trombóticos. Sin embargo este procedimiento requiere controles periódicos de

coagulación para ajuste de tratamiento y minimizar así el riesgo de hemorragia en visitas clínicas sucesivas además de la utilización de tiras reactivas y medidores de coagulación, por lo que la ventaja económica de los anticoagulantes orales sobre las heparinas de bajo peso molecular puede así perderse, siendo necesario buscar alternativas terapéuticas.

El tratamiento de las trombosis venosas realizado con heparinas de bajo peso molecular durante todo el tiempo de tratamiento es una posibilidad terapéutica real y ha suscitado

un relativo escaso interés en la literatura médica, existiendo datos de once estudios comparativos en los que se compara la seguridad y la efectividad de la profilaxis secundaria de las trombosis venosas con heparina frente a anticoagulantes orales (1-8), un estudio de coste-efectividad (9) y dos meta-análisis (10-11). Varios de estos estudios comparativos son numéricamente pequeños, algunos de ellos son análisis de cohortes, no se cita la potencia estadística y debido a la diferente vía de administración de los fármacos anticoagulantes son ensayos abiertos, por todo ello la validez de las conclusiones publicadas puede ser pequeña.

Donde mejores pruebas de eficacia y seguridad existen es en el tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada a cáncer, habiéndose demostrado un mejor perfil de seguridad para las heparinas de bajo peso molecular y menor tasa de mortalidad (12-16).

MATERIAL Y MÉTODOS

Comparamos la seguridad y eficacia de la profilaxis secundaria de la trombosis venosa profunda en pacientes tratados con diferentes clases de heparinas de bajo peso molecular frente a tratamiento usual con acenocumarina entre los años 2002 y 2004 en dos cohortes de pacientes sucesivos tratados ambos de forma ambulatoria. Debido a la diferente vía de administración del tratamiento el diseño del estudio fue abierto.

DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

El diagnóstico de trombosis venosa profunda fue realizado por ecografía doppler color con la demostración de ausencia de compresibilidad venosa y/o imagen de trombo con oclusión de la luz venosa total o parcial.

PACIENTES Y ADMINISTRACIÓN DE HEPARINA

Los pacientes fueron reclutados consecutivamente en la consulta de trombosis venosa profunda y tratados de forma ambulatoria en todos los casos, siendo incluidos en un registro informatizado de control de tratamiento y seguimiento (17). Los pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular lo fueron por elección propia, por recomendación clínica debido a que en un futuro próximo iban a precisar diferentes tratamientos quirúrgicos o por presentar dificultad de acceso a controles de INR concretado en pacientes ancianos con dificultad para movilización por deterioro cognitivo o problemas con la deambulacion. En cada caso se explicó la técnica de inyección, el horario de administración y se obtuvo el consentimiento explícito para el tratamiento.

La elección de la heparina de bajo peso molecular a administrar fue libre, utilizándose enoxaparina 1,5 mg por kg de peso una vez al día, bemiparina 5.000 UI/24 horas para pesos menores de 50 kg, 7.500 UI/24 horas para pesos entre 50 y 70 kg, 10.000 UI/24 horas para pesos entre 70 y 100 kg y para pesos superiores a 100 kg 115 UI/kg/24 horas o Dalteparina 200 UI/kg/día. La existencia de insuficiencia renal (niveles de

creatinina plasmática superiores a 2 mg/dl) y de obesidad mórbida (índice de masa corporal > 40 kg/m²) fueron una contraindicación para el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular.

La administración de la heparina se hizo bien por el propio paciente o por un familiar o los cuidadores habituales en los casos de pacientes con deterioro cognitivo. Se realizó un control de plaquetas entre los 5 y 10 días del tratamiento en cada caso.

Los pacientes o sus cuidadores fueron instruidos para acudir al servicio de Urgencias en caso de desarrollo de síntomas sospechosos de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa o de hemorragia para evaluación objetiva de la recurrencia por ecografía doppler color y/o tomografía computarizada torácica.

Los pacientes tratados con anticoagulantes orales, fueron inicialmente tratados con diferentes heparinas de bajo peso molecular, solapando el tratamiento con acenocumarina durante un mínimo de tres días, retirándose la heparina de bajo peso molecular cuando se alcanzaba un INR de protrombina mayor de 2, siguiendo anticoagulación con acenocumarina y controles de INR.

En todos los pacientes se retiraron todos los fármacos antiagregantes plaquetarios.

SEGURIDAD Y EFICACIA DEL TRATAMIENTO

La seguridad del tratamiento fue evaluada por la tasa de hemorragias mayores. Como hemorragia mayor se consideró cualquier sangrado que precisó admisión en el hospital o transfusión de concentrado de hemáties indicado por cualquier médico de cualquier especialidad. Los episodios hemorrágicos menores no fueron contabilizados en ninguno de los grupos.

También se recogió la tasa de fracturas de cualquier localización independientemente del nivel de energía requerido para producirse, ocurridas en ambos grupos de pacientes.

Como controles de eficacia observamos los reingresos hospitalarios relacionados con enfermedad tromboembólica venosa divididos en dos apartados:

—*Ingresos relacionados con enfermedad tromboembólica venosa*: aquellos ocurridos durante el tratamiento anticoagulante y definidos como los causados por nuevo tromboembolismo pulmonar, reextensión de la trombosis venosa previa o nueva trombosis venosa y necesidad de ingreso por dolor en la extremidad afectada.

—*La recidiva de la enfermedad tromboembólica venosa* una vez acabado el tratamiento anticoagulante.

La necesidad de ingreso hospitalario relacionado con la enfermedad tromboembólica venosa fue valorada de forma independiente y externa por los servicios de urgencias.

El diagnóstico de recurrencia fue diagnosticado por la nueva aparición de clínica más la presencia de signos en ecografía doppler color de nueva trombosis (ausencia de compresibilidad venosa o nuevo trombo venoso) o presencia de defecto de repleción en arterias pulmonares en tomografía computarizada torácica.

Consideramos dos tiempos de medición de eficacia a la terminación del tratamiento anticoagulante y al año del diagnóstico. El desarrollo de fracturas fue evaluado a un plazo de dos años y medio desde el inicio del tratamiento. La tasa de mortalidad fue evaluada al año del reclutamiento. La determinación de Dímero D fue realizada por ELISA.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el cálculo de la muestra necesaria asumimos una tasa de complicaciones, recidiva y mortalidad del 10% en el grupo de tratamiento clásico con anticoagulantes orales. Como los pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular presumiblemente iban a ser más ancianos, y según datos de estudios previos en nuestra población (18-20), para una tasa de acontecimientos desfavorables global del 27%, con un error α de 0,05 y una potencia (1- β) del 80% con contraste bilateral, precisamos una muestra de 64 pacientes en el grupo de tratamiento con heparinas de bajo peso molecular.

Las variables continuas se expresan en medias \pm la desviación estándar y las variables discretas en porcentajes. Para la comparación de variables continuas utilizamos la t de Student para variables con distribución normal y la prueba de la u de Mann-Whitney para variables de distribución no paramétrica. Utilizamos la prueba exacta de Fisher para la comparación de proporciones de las variables discretas. Consideramos significación estadística un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante los años naturales 2002 al 2004 tratamos 65 pacientes [edad media 72 ± 14 años, varones 33 (51%) y mujeres 32 (49%)] diagnosticados de trombosis venosa profunda con diferentes heparinas de bajo peso molecular: Enoxaparina 46 (71%), Bemiparina 11 (17%) y Dalteparina 8 (12%).

El grupo de tratamiento con anticoagulantes orales estaba constituido por 118 pacientes [edad media 65 ± 16 años ($p = 0,004$), varones 79 (67%), mujeres 39 (33%)].

La tabla I refleja la localización de la trombosis venosa en ambos grupos de tratamiento.

El seguimiento de ambos grupos de pacientes se hizo durante un tiempo medio de $12,13 \pm 7,18$ meses

La tabla II muestra los datos demográficos, el tiempo medio de anticoagulación y los factores desencadenantes. La tabla III refleja la evaluación de los pacientes.

TABLA I

LOCALIZACIÓN DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA		
Localización	HBPM n (%)	ACO n (%)
Poplítea	22 (34%)	58 (49%)
Femoral	18 (28%)	18 (15%)
Femoropoplítea	23 (35%)	35 (30%)
Iliaca	2 (3%)	1 (1%)
Otras		6 (5%)

En la recidiva precoz 1 (1,5%) paciente del grupo tratado con heparinas de bajo peso molecular ingresó por tromboembolismo pulmonar. En el grupo tratado con anticoagulantes orales 8 (6,7%) pacientes precisaron ingreso hospitalario: 2 por tromboembolismo pulmonar, 3 por retrombosis y 3 por dolor en la extremidad afectada.

Recidivaron 2 (3%) pacientes del grupo de tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (los dos con nueva trombosis venosa profunda) y 6 (5%) del grupo de anticoagulación oral (cuatro pacientes con nueva trombosis venosa profunda y 2 con tromboembolismo pulmonar).

En el grupo tratado con heparinas de bajo peso molecular se produjo una hemorragia mayor (hematoma muscular con anemia) y en el grupo de anticoagulación oral se produjeron 4 hemorragias mayores (Una hemorragia digestiva de tracto alto, dos hematomas musculares con anemia y una epistaxis masiva con anemia).

Las 5 (7,7%) fracturas producidas en el grupo de tratamiento con heparinas de bajo peso molecular fueron: 1 fractura de pelvis, 2 fracturas de cadera y 2 femorales distales. En el grupo de tratamiento con anticoagulantes orales se produjeron 13 (11%) fracturas, que fueron: 3 fracturas de muñeca, 2 fracturas de tobillo, 2 fracturas de cadera, 3 fracturas vertebrales, 2 fracturas costales y 1 de odontoides.

Cuatro (6%) pacientes murieron en el grupo de tratamiento con heparinas de bajo peso molecular: Un paciente por cáncer gástrico, un paciente por cáncer de vejiga, un

TABLA II

DATOS DEMOGRÁFICOS, FACTORES PREDISONENTES, TIEMPO DE TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

	HBPM	ACO	p
N	65	118	
Edad	72 ± 15	65 ± 16	$< 0,01$
Varón (%) (IC95%)	33 (51%) (36,74-61,81)	79 (67%) (57,61-75,17)	NS
Mujer (%) (IC95%)	32 (49%) (38,19-63,26)	39 (33%) (24,83-42,39)	NS
ETEVI previa (IC95%)	12 (18%) (10,30-30,41)	29 (25%) (17,32-33,52)	NS
Tº anticoagulación meses	$4,28 \pm 1,75$	$6,81 \pm 3,65$	$< 0,001$
Tº seguimiento meses	$11,32 \pm 7,16$	$12,13 \pm 7,18$	NS
Cáncer previo (IC 95%)	10 (15%) (8,01-26,94)	11 (7%) (4,98-16,43)	NS
Cáncer novo dx (IC95%)	5 (8%) (2,87-17,75)	5 (4%) (1,57-10,10)	NS
COyTT (IC95%)	5 (8%) (5,84-23,36)	9 (5%) (3,77-14,38)	NS
TCM (IC95%)	23 (35%) (24,20-48,30)	14 (12%) (6,88-19,43)	$< 0,01$
Trombofilia/pacientes investigados [IC 95%]	24/33 (54,21-86,06)	33/56 (45,01-71,63)	NS
Dímero D $\mu\text{g/ml}$	$8,1 \pm 6,23$	$5,02 \pm 5,65$	$< 0,01$

HBPM: pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular; ACO: pacientes tratados con anticoagulantes orales; ETEVI: enfermedad tromboembólica venosa previa; COyTT: cirugía ortopédica o tratamiento traumatológico; TCM: trastorno crónico de la movilidad; Novo dx: diagnóstico nuevo; NS: no significativo.

TABLA III

EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

	HBPM n (IC95%)	ACO n (IC95%)	p	OR
Recidiva precoz ETEV	1 (1,5%) (0,08-9,40)	8 (6,7%) (3,19-13,34)	NS	0,14
Recidiva tardía ETEV	2 (3%) (0,53-11,64)	6 (5%) (2,08-11,20)	NS	0,60
Hemorragia mayor	1 (1,5%) (0,08-9,40)	4 (3,4%) (1,09-8,97)	NS	0,33
Fractura	5 (7,7%) (2,87-17,75)	13 (11%) (6,23-18,44)	NS	0,66

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; Recidiva precoz ETEV: se refiere a recidiva de ETEV o necesidad de ingreso por dolor durante el tratamiento anticoagulante; Recidiva tardía de ETEV: se refiere a recidiva de ETEV una vez terminado el tratamiento anticoagulante; HBPM: pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular; ACO: pacientes tratados con anticoagulantes orales; OR: odds ratio.

paciente por infarto agudo de miocardio y un paciente por neumonía.

Dos (1,7%) pacientes fallecieron en el grupo de tratamiento con anticoagulación oral: un paciente por cáncer de pulmón y un paciente por cáncer de mama (*odds ratio* 3,8).

DISCUSIÓN

La necesidad de realizar controles de coagulación en los pacientes tratados con anticoagulantes orales para disminuir el riesgo hemorrágico, supone un inconveniente para muchos pacientes. Estos inconvenientes son de naturaleza variada, bien porque se pierden horas de trabajo, bien porque los controles de coagulación no están fácilmente accesibles, en otros casos los pacientes no tienen suficientes condiciones de movilidad y autonomía para acudir a los controles de coagulación, y en otros los pacientes van a precisar cirugía próximamente, lo que supone modificaciones terapéuticas entre heparinas y anticoagulantes orales en cortos periodos de tiempo causando confusión. Por todo ello la ventaja económica que supone el tratamiento con anticoagulantes orales puede desaparecer, haciendo de las heparinas de bajo peso molecular en inyección única diaria, preferiblemente autoadministrada, una posibilidad terapéutica real.

Los ensayos comparativos existentes proporcionan pruebas de una calidad moderada respecto al perfil de seguridad y eficacia del tratamiento de las trombosis venosas profundas con heparinas de bajo peso molecular, mostrando en general un buen perfil de seguridad con una tasa de hemorragias similar o menor al tratamiento clásico con antivitaminas K y una tasa de recidivas de la enfermedad tromboembólica venosa también similar o menor (1-7). Cuando el problema clínico tratado es el tromboembolismo pulmonar, el tratamiento continuado con heparinas de bajo peso molecular causa una disminución de la estancia media hospitalaria (8).

Los pacientes con cáncer como factor predisponente de la enfermedad tromboembólica venosa, parecen beneficiarse particularmente del tratamiento con heparinas de bajo peso molecular comparado con antivitaminas K (12-16).

Un problema que no está adecuadamente investigado en la literatura médica es la posibilidad de inducir osteoporosis y fracturas en los pacientes tratados a largo plazo con heparinas de bajo peso molecular, existiendo solo datos parciales al respecto.

En nuestro estudio observamos que la eficacia del tratamiento con diferentes clases de heparina de bajo peso molecular es similar tanto para recidiva precoz mientras permanecen anticoagulados, como para recidiva una vez acabado el tratamiento anticoagulante al año del reclutamiento, con odds ratio inferiores a la unidad lo que sugiere que el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular puede ser más ventajoso. Algo similar ocurre con las hemorragias mayores, con odds ratio menores de uno, favoreciendo el uso de heparinas de bajo peso molecular.

La tasa de fracturas, medida a más largo plazo (dos años y medio de seguimiento), no ha sido mayor en los pacientes tratados con heparina de bajo peso molecular, lo que introduce un nuevo factor de seguridad en el tratamiento de las trombosis venosas profundas con heparinas de bajo peso molecular.

No obstante nuestro análisis de cohortes, como el resto de ensayos publicados hasta la fecha, no está exento de problemas. Es un estudio comparativo abierto, no doble ciego, debido a la diferente vía de administración de los fármacos anticoagulantes. Para realizar un ensayo doble ciego hubiera obligado a la realización de enmascaramiento, pero la edad más avanzada del grupo tratado con heparinas y la existencia de deterioro cognitivo frecuente en el grupo de los pacientes tratados con heparinas impedía este tipo de actuación. Para minimizar los sesgos, los pacientes fueron reclutados consecutivamente y adscritos a un protocolo de actuación riguroso. En particular es importante resaltar que la exclusión de pacientes con insuficiencia renal y con obesidad mórbida es fundamental para no causar iatrogénica hemorrágica evitable, así como la instrucción en la técnica y horario de inyección.

Los pacientes del grupo tratados con heparinas de bajo peso molecular son significativamente de edad más avanzada, por lo que una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas podría haber sido esperable, sin embargo no ocurrió así, lo que supone un elemento de seguridad a la hora de tratar esta clase de pacientes.

Otro problema de nuestro trabajo es que el tiempo medio de anticoagulación para profilaxis secundaria fue dos meses menor en los pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular, lo que podría haber supuesto una mayor tasa de recidiva tardía. Sin embargo al año, la tasa de recidiva no fue mayor que en los pacientes anticoagulados durante 6 meses.

Otro factor a tener en cuenta es que la proporción de pacientes con cáncer en el grupo tratado con heparinas de bajo peso molecular era algo mayor, aunque sin alcanzar significación estadística, lo que podría haber favorecido los resultados del tratamiento con heparinas de bajo peso molecular.

Nuestro estudio comparativo está basado en pacientes de una única institución lo que puede limitar la validez de las conclusiones, así como el que la muestra de pacientes en el grupo de tratamiento con heparinas de bajo peso molecular esté calculada para una potencia del 80%, siendo deseable para aumentar la seguridad de las comparaciones una potencia mayor. No obstante, ya que el número total de pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular publicados en diferentes ensayos clínicos, excluyendo los ensayos específicamente realizados en pacientes con cáncer, esta en torno a 800 pacientes, la inclusión de nuestro grupo de pacientes en futuros meta-análisis puede mostrar utilidad.

Las ventajas económicas de cualquiera de los dos tratamientos para las trombosis venosas profundas deberá ser investigado en trabajos específicamente diseñados para ello,

no pudiéndose extraer conclusiones de en este aspecto de nuestro trabajo. También debemos decir que estos datos y resultados no pueden extrapolarse al tratamiento del tromboembolismo pulmonar, aunque existen datos limitados en la literatura que apoyan su utilización (8).

Los pacientes tratados con heparinas de bajo peso molecular murieron proporcionalmente más que los tratados con anticoagulantes orales, si bien la diferencia estadística no fue significativa. No obstante las causas de las muertes no

fueron debidas a enfermedad tromboembólica venosa o a efectos adversos del tratamiento, por lo que no se pueden extraer conclusiones válidas de cualquiera de los dos tratamientos.

En conclusión, el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular en inyección subcutánea una vez al día es tan seguro y eficaz como el tratamiento clásico con antivitaminas K, no habiendo podido demostrar un exceso de fracturas producidos por las heparinas de bajo peso molecular.

Bibliografía

1. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 191-7.
2. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: A randomized trial. *World J Surg* 1996; 20: 521-6.
3. Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81: 26-31.
4. González-Fajardo JA, Arriba E, Castrodeza J, et al. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Vasc Surg* 1999; 30: 283-292.
5. 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: 559-64.
6. Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *Vasc Surg* 2001; 33: 77-90.
7. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. LITE trial investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy; the balance of benefits and harms. *Am J Med* 2007; 120: 72-82.
8. Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2003; 89: 953-958.
9. Marchetti M, Pistorio A, Barone M, Serafini S, Barosi G. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for secondary prophylaxis of venous thromboembolism: A cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2001; 111: 130-9.
10. Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: Meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1906-13.
11. Ferretti G, Bria M, Giannarelli D, et al. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest* 2006; 130: 1818-6.
12. Meyer G, Marjamovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
13. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
14. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-72.
15. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: Enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 389-96.
16. Monreal M, Zacharski L, Jimenez JA, Roncales J, Vilaseca B. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention in venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1311-1315.
17. Escolar F, Escolar JD, Sampérez AL, Alonso JL, Rubio MT, Berganza MT. Informatización de la historia clínica en un servicio de medicina interna. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 17-20.
18. Alonso JL, Echegaray M, Urbieta M, Abinzano ML, González C, Solano M. Embolismo pulmonar agudo. Un registro de 10 años: de mayo de 1992 a mayo de 2002. *Rev Clin Esp* 2004; 204: 521-7.
19. Echegaray M, Alonso JL, Urbieta M, Abinzano ML, González C, Solano M. Tromboembolismo pulmonar: evolución a largo plazo y epidemiología clínica. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 451-6.
20. Alonso JL, Abinzano ML, Solano M, Álvarez M.T, Gutiérrez J, Munuera L. Tratamiento del tromboembolismo pulmonar agudo con heparina de bajo peso molecular. Comparación con heparina no fraccionada intravenosa. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 177-81.