

Mirian García Prieto¹
 Ana Maseda²
 Alba Sánchez³
 Laura Lorenzo-López⁴
 Laura Núñez-Naveira⁵
 José C. Millán-Calenti⁶

1. Enfermera. Máster en Gerontología Clínica. Grupo de Investigación en Gerontología. Departamento de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña.
2. Doctora Europea en Biología. Investigadora Postdoctoral del Grupo de Investigación en Gerontología. Departamento de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña.
3. Psicóloga. Máster en Gerontología Clínica. Grupo de Investigación en Gerontología. Departamento de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña.
4. Doctora en Psicología. Grupo de Investigación en Gerontología. Departamento de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña.
5. Doctora en Biología. Grupo de Investigación en Gerontología. Departamento de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña.
6. Doctor en Medicina. Director del Grupo de Investigación en Gerontología. Departamento de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña. Presidente de la Sociedad Gallega de Gerontología y Geriatría.

Correspondencia:

José C. Millán-Calenti
 Grupo de Investigación en Gerontología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña
 Campus de Oza, s/n . 15006 A Coruña
 Tel.: 981 167 000, ext: 5890. Fax: 981 167 120
 E-mail: jcmillan@udc.es

Enfermedad tromboembólica venosa en personas mayores: revisión de la literatura

Venous thromboembolism in elderly people: A literature review

RESUMEN

La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son dos presentaciones de la misma enfermedad, la enfermedad tromboembólica venosa. Su alta incidencia entre la población anciana junto con numerosos factores de riesgo asociados y la dificultad del diagnóstico hacen de esta un importante problema de salud con afectación directa sobre el profesional enfermero.

Método: revisión de la literatura científica, incluyendo artículos publicados entre 1993 y 2013.

Conclusiones: la incidencia de las enfermedades tromboembólicas se ve incrementada con la edad. Esta es aún mayor en personas que presentan factores de riesgo tales como, inmovilidad, cáncer y cirugía. Un diagnóstico y tratamiento precoz ayuda a disminuir las complicaciones y casos de mortalidad.

PALABRAS CLAVE: trombosis, tromboembolismo pulmonar, enfermedad tromboembólica, personas mayores.

ABSTRACT

Deep venous thrombosis and pulmonary embolism together are known as venous thromboembolism. Its high incidence among the elderly together with many associated risk factors and the difficulty in its diagnosis makes it an important health problem which directly affects the nurse professional.

Methods: Revision of scientific literature including articles published between 1993 and 2013.

Conclusions: The incidence of venous thromboembolism increases with age and it is even higher in people presenting risk factors like immobility, cancer and surgery. An early diagnosis and treatment help to minimize complications and mortality rate.

KEYWORDS: Thrombosis, pulmonary embolism, venous thromboembolism, elderly.

■ INTRODUCCIÓN

Aunque el envejecimiento en sí no es una enfermedad, sino un proceso en el que se van a producir una serie de cambios bioquímicos, morfológicos y funcionales, las personas mayores son más propensas a padecer enfermedades: una de las más prevalentes es la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

La ETV es una entidad clínica que engloba dos cuadros principales: la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores (TVP) y el

tromboembolismo pulmonar (TEP). La ETV comienza habitualmente como TVP de miembros inferiores mediante la formación de un trombo que bloquea parcial o totalmente la circulación de la sangre y que puede dar lugar al TEP por la migración del émbolo hacia los vasos pulmonares¹⁻³. Ambos conceptos están muy relacionados entre sí debido a que alrededor del 70% de los pacientes con TEP presentan TVP en las extremidades inferiores³.

La incidencia de la ETV ha sido estudiada por diferentes autores. Silvertstein y cols.⁴ tras 25 años de investigación realizada en

Minnesota, determinaron la incidencia general de ETV en 117 casos por cada 100 000 habitantes. A nivel nacional también existen datos de incidencia, aunque esta es sustancialmente menor: 63 casos por cada 100 000 habitantes⁵. Con la edad, el número de casos se ve incrementado significativamente, ya que más del 88% de las personas que presentan una enfermedad tromboembólica son mayores de 40 años^{2,6,7}. Naess y cols.⁸ analizaron la población del condado de Nord-Trøndelag (n = 94 194) en Noruega y observaron que las personas de 70 años tenían una incidencia más de tres veces superior a la encontrada en personas de entre 45 y 69 años, que a su vez era tres veces más alta que en los sujetos de entre 20 y 44 años. Otro estudio realizado en un hospital de Buenos Aires también halló una incidencia de ETV mayor entre la población de edad avanzada, lo que muestra una incidencia de 5,92 casos por cada 1 000 personas de más de 80 años⁹.

El TEP es considerado una de las complicaciones más graves de dicha enfermedad; esta presenta unos elevados costes económicos¹⁰, así como una alta mortalidad (en torno al 7,5%)¹¹, siendo la embolia pulmonar la causa del 4-8% de las muertes de las personas mayores institucionalizadas^{4,12}.

Su alta incidencia entre la población anciana, sus elevadas cifras de mortalidad, así como la dificultad de diagnóstico hacen de este un importante problema de salud con implicaciones importantes del profesional de enfermería. Con esta revisión, nuestro objetivo es conocer los factores de riesgo relacionados con esta enfermedad, así como realizar una puesta al día sobre la actuación diagnóstica y terapéutica.

MÉTODOS

Para la realización del trabajo se han identificado los artículos publicados relacionados con ETV (TVP y TEP) en personas mayores de 65 años. Se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía existente en estos últimos 20 años, desde 1993 a 2013. Las bases de datos utilizadas fueron Medline, PubMed y Dialnet. En una primera búsqueda se utilizaron como palabras clave: “trombosis”, “tromboembolismo pulmonar”, “enfermedad tromboembólica”, “trombosis venosa profunda” y “personas mayores”; los criterios de inclusión fueron los siguientes: artículos cuantitativos con una muestra de población superior a 75 pacientes y en los que aparecieran sujetos de edad igual o superior a 65 años con sospecha o diagnóstico de ETV. Además de los estudios de investigación seleccionados también se emplearon para la elaboración de este trabajo guías de la TVP o el TEP. Finalmente, se utilizaron un total de 40 referencias bibliográficas. Los estudios de investigación más relevantes se muestran en la tabla 1.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Factores de riesgo

Se han identificado numerosos factores de riesgo para la ETV. Algunos de los más estudiados y conocidos son el cáncer activo, la cirugía reciente e inmovilización, las alteraciones genéticas, los antecedentes de ETV, la historia familiar y los factores de riesgo cardiovascular.

CÁNCER ACTIVO

En España, el cáncer es la principal causa de muerte en las personas de entre 50 y 74 años¹³. Las personas con cáncer ven multiplicado entre 4 y 6 veces el riesgo de sufrir un episodio de ETV^{14,15}. Además, existen

factores extrínsecos como la cirugía, la quimioterapia y la colocación de catéteres que promueven un estado de hipercoagulabilidad¹⁵.

CIRUGÍA RECIENTE E INMOVILIZACIÓN

Algunos tipos de cirugía son considerados de alto riesgo, como la cirugía abdominal mayor, la coronaria, la ortopédica mayor de cadera y rodilla, la neurocirugía y la de politraumatizados^{7,12}. Se conoce la clara relación que existe entre la cirugía, la movilidad limitada, la hospitalización reciente y la infección reciente. En un estudio realizado en el área metropolitana de Worcester⁷, el 36% de los pacientes presentaban una o dos de estas características, el 53% tenía tres de ellas y únicamente el 11% no presentaba ninguna.

ALTERACIONES GENÉTICAS

La resistencia a la proteína C activada es un factor común de riesgo para la trombosis venosa, la cual está asociada con una mutación en el factor de coagulación V (factor V de Leiden). En un estudio realizado por Rosendaal y cols.¹⁶ se confirmó que los individuos homocigotos presentaban un riesgo considerablemente mayor, en cualquier grupo de edad, de desarrollar ETV que los individuos heterocigotos, y 80 veces mayor en comparación con los individuos normales. Por fortuna, la prevalencia de individuos homocigotos es baja, en torno a 2 por cada 10 000 nacimientos, mientras que la de heterocigotos se encuentra en torno al 3%. Las personas que tienen el factor V de Leiden pueden padecer de trombosis a una edad joven, en torno a la tercera década de la vida; sin embargo, este riesgo va aumentando y se hace mucho más pronunciado en pacientes de edad avanzada.

ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Un episodio previo de ETV se ha demostrado que es un fuerte factor de riesgo de recurrencia. Hansson y cols.¹⁷ informaron de una incidencia acumulada de ETV recurrente del 7,0% después de un año y de un 21,5% después de 5 años. En el estudio realizado por Heit y cols.¹⁸ en el condado de Olmsted, esta incidencia de ETV recurrente fue del 1,6% a los 7 días, del 5,2% a los 30 días, del 12,9% al año y del 22,8% a los 5 años.

HISTORIA FAMILIAR

Una historia familiar de trombosis venosa puede reflejar la presencia de factores de riesgo genéticos. Diversos autores han contribuido mediante sus investigaciones a conocer mejor esta relación. Bezemer y cols.¹⁹ demostraron que una historia familiar positiva aumenta por dos el riesgo de ETV y que este riesgo puede ser mayor cuantos más miembros de la familia se vean afectados. Se estudió también cómo afecta la historia familiar positiva de ETV a las distintas edades²⁰. Los pacientes entre 10 y 19 años mostraban un mayor factor de riesgo que las personas mayores de 69 años, que aunque tenían un riesgo menor, este seguía existiendo.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

También se ha estudiado la asociación entre los factores de riesgo cardiovascular (obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus o hipertensión arterial) y el riesgo de presentar ETV^{21,22}. En un estudio comparativo entre población diabética y no diabética se observó que la tasa de incidencia de ETV fue mayor en los primeros, mostrando un riesgo

Tabla 1. Artículos científicos más relevantes en el área de la enfermedad tromboembólica venosa

Autores	Año	Tamaño muestral	Media de edad (años)
Vázquez y cols. ⁹	2013	687 871 (por año)	De 13,0 a 85,0
Agnelli y cols. ³⁹	2013	5400	Casos: 57,2 ± 16,0 Controles: 56,7 ± 16,0
Piazza y cols. ²³	2012	2488	*
Zöller y cols. ¹²	2011	45 362	*
The EINSTEIN Investigators ³⁸	2010	3449 (1.º estudio) 1196 (2.º estudio)	55,8 ± 16,4 (1.º estudio) 58,2 ± 15,6 (2.º estudio)
Bezemer y cols. ¹⁹	2009	Casos: 1605 Controles: 2159	Casos: 50,0 Controles: 51,0
Heit y cols. ²⁴	2009	Casos: 1992 Controles: 2115	Casos: 68,4 ± 19,3 Controles: 64,6 ± 19,2
Schulman y cols. ³⁷	2009	2550	Casos: 55,0 ± 15,8 Controles: 54,4 ± 16,2
Naess y cols. ⁸	2007	740	*
Stein y cols. (26)	2007	824	*
López Jiménez y cols. ³⁵	2006	13 011	*
Spencer y cols. ⁷	2006	587	*
Stein y cols. ³⁴	2006	1090	*
Aujeski y cols. ¹⁴	2005	15 531	*
Calvo Romero y cols. ⁵	2005	76	72,4
Petrasukine y cols. ²¹	2005	302	Diabéticos: 71,1 ± 12,9 No diabéticos: 65,8 ± 16,7
Wells y cols. ²⁵	2003	Casos: 566 Controles: 530	*
Wells y cols. ²⁹	2001	930	*
Hansson y cols. ¹⁷	2000	738	66,0
Heit y cols. ¹⁸	2000	1719	61,7 ± 20,4
Hansson y cols. ²²	1999	855	50,0 al inicio
Miniatti y cols. ²⁷	1999	750	63,8 ± 14,5
Silverstein y cols. ⁴	1998	2218	61,0 ± 20,4
Wells y cols. ²⁸	1997	593	57,0 ± 17,0
Rosendaal y cols. ¹⁶	1995	471	*

* Estudios en los que no figura la media de edad de los participantes pero sí incluyen personas de edad igual o mayor de 65 años.

dos veces mayor de ETV frente a los no diabéticos²¹. Piazza y cols.²³ revelaron que la combinación de ambas enfermedades era más frecuente en personas de edad avanzada. Asimismo, los pacientes con ETV y diabetes presentaron mayor riesgo de sufrir hemorragias graves y estados de recurrencia en comparación con las personas con ETV sin diabetes. Sin embargo, otros autores no tienen tan clara esta relación y creen que puede explicarse por el hecho de que las personas con diabetes son frecuentemente hospitalizadas por una cirugía mayor o una enfermedad médica aguda, o internados en una residencia o centro de rehabilitación para crónicos²⁴.

Diagnóstico

El diagnóstico de las ETV es difícil y puede pasarse por alto debido a que no tiene una presentación clínica específica. No obstante, el diagnóstico precoz es fundamental, ya que minimiza el riesgo de tromboembolismo venoso y evita la exposición de los pacientes sin trombosis a los riesgos de la terapia anticoagulante²⁵. La valoración de la TVP, al igual que la del TEP, se realiza siguiendo un algoritmo diagnóstico, lo que permite disminuir los costes económicos y evitar el riesgo que conllevan algunas pruebas en los pacientes que no las necesitan. Generalmente el

diagnóstico se inicia mediante la probabilidad “pretest”, que consta de una valoración clínica y la utilización de escalas de valoración. La valoración clínica debe tener en cuenta los factores de riesgo que presenta el paciente, así como la sintomatología. El dolor y los edemas en las extremidades son los signos más frecuentes en las personas con TVP¹². Los pacientes con TEP suelen presentar disnea (75-82%), dolor torácico (13-49%), dolor pleurítico (33%), hemoptisis (4%) y tos (44%). En la auscultación también es frecuente hallar crepitantes y sibilantes, además de taquicardia (23%) y taquipnea (40,3-47%)^{2,26,27}. Normalmente, la valoración clínica suele compaginarse con la utilización de escalas de valoración, entre las que destacan las de Wells y cols.^{28,29}, que clasifican al paciente en tres posibles grupos dependiendo de la puntuación obtenida.

Para el diagnóstico de ambas enfermedades también se utiliza la prueba del dímero D^{25,29}, producto de degradación de la fibrina que presenta la ventaja de tener un alto valor predictivo negativo. Esto implica que un paciente con una probabilidad pretest baja y una prueba de dímero D negativa queda excluido de padecer la enfermedad.

Las pruebas de ultrasonidos suelen ser el tercer pilar básico para el diagnóstico de la TVP, y la eco-Doppler suele ser la prueba de elección^{12,30}.

Las pruebas complementarias son especialmente importantes para el diagnóstico del TEP. El objetivo de estas es confirmar la sospecha clínica, valorar la localización, la extensión, diagnosticar otras patologías y orientar sobre el pronóstico, tratamiento y seguimiento. El electrocardiograma²⁷, la gasometría arterial²⁶, la radiografía de tórax² y los biomarcadores cardíacos³¹ son algunas de las más utilizadas.

Finalmente, aquellos pacientes que presentan una alta sospecha de padecer la enfermedad deben someterse a la realización de pruebas diagnósticas como pueden ser las venografías^{32,33} en el caso de TVP o las angiografías por tomografía computarizada³⁴ en el caso del TEP. Ambas son pruebas invasivas, por lo que no quedan exentas de riesgo.

Tratamiento

El tratamiento de la TVP y del TEP es similar puesto que ambos son manifestaciones de la misma enfermedad. A pesar de las reacciones adversas que se asocian con el tratamiento anticoagulante, algunos autores lo han mostrado como necesario. El estudio RIETE³⁵ reveló entre sus resultados que de los pacientes mayores de 80 años de edad con TVP el 0,8% desarrolló una hemorragia fatal, frente al 3,7% que falleció por TEP.

El tratamiento agudo de la ETV generalmente se inicia de forma precoz con heparina. La heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el método de elección, a excepción de los pacientes que presentan daño renal grave o alto riesgo de hemorragia, en cuyo caso se sustituye por heparinas no fraccionadas³⁶.

El tratamiento anticoagulante a largo plazo está dirigido a prevenir los episodios de recurrencia. La mayoría de estos pacientes usan un antagonista de la vitamina K. Uno de los inconvenientes que presentan estos fármacos es que necesitan controles para regular los valores del índice internacional normalizado (INR)³⁶.

Actualmente nuevos tratamientos anticoagulantes amenazan con desbancar a los actuales, debido a que no son necesarios dichos controles. Ya se dispone de resultados de distintos estudios que prueban la eficacia y seguridad de estos nuevos fármacos. Los estudios RE-COVER³⁷ (estudio del dabigatrán), EINSTEIN-DVT/EXT³⁸ (estudio del rivaroxabán) y AMPLIFY³⁹ (estudio del apixabán) son algunos de los más conocidos, en los que se ha comprobado que estos fármacos presentan una eficacia similar a los tratamientos convencionales. AMPLIFY muestra además una mayor seguridad del fármaco al presentar menor riesgo de hemorragias graves en comparación con el tratamiento convencional³⁹. Próximamente se esperan resultados del estudio HOKUSAI⁴⁰, un estudio a gran escala que compara la utilización de la warfarina con el edoxabán.

Otros tratamientos como la fibrinólisis o la embolectomía quirúrgica se utilizan principalmente en pacientes con inestabilidad hemodinámica¹².

CONCLUSIONES

Tanto la incidencia de la TVP como la del TEP se ve incrementada con la edad y esta es aún mayor en pacientes que presentan factores de riesgo, entre los que destacan la inmovilización, hospitalización, infecciones, cáncer, cirugía, mutaciones en el factor V de coagulación, historia familiar positiva y haber padecido un episodio previo.

El diagnóstico debe realizarse de forma precoz y debe basarse en la combinación de diferentes pruebas.

El inicio del tratamiento debe ser lo más precoz posible una vez establecido el diagnóstico, ya que contribuye a disminuir las complicaciones de ETV, así como la mortalidad. Normalmente incluye la administración de heparinas de bajo peso molecular y continúa durante largos períodos con anticoagulantes orales. En la actualidad se está investigando sobre otros anticoagulantes que pueden desbancar a los actuales ■

BIBLIOGRAFÍA

- Bleda Moreno S, Haro Miralles J, Flórez González A, Acín García F. Asociación de trombosis venosa profunda de miembros inferiores, tromboembolismo pulmonar e isquemia aguda de miembros superiores: un caso de embolismo. *Cir Esp*. 2010; 88 Supl 5: 342-1.
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353: 1386-9.
- Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107: I-22-I-30.
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population based study. *Arch Intern Med*. 1998; 158 Supl 6: 585-93.
- Calvo Romero JM, Arévalo Llorido JC, Romero Requena J, Pérez Alonso JL, Ortiz Descane C, Gutierrez Montañón C, y cols. Enfermedad tromboembólica venosa en un área rural del sur de Extremadura (España). *An Med Interna*. 2005; 22 Supl 10: 465-8.
- Álvarez Nebreda ML, Pérez Tamayo I, Brañas Baztán F, Rada Martínez S, Serra Rexach JA, González Ramallo V, y cols. Tratamiento de la trombosis venosa profunda en pacientes mayores de 60 años en una unidad de hospitalización a domicilio. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2002; 37 Supl 5: 254-9.
- Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emami S, Aragami J, y cols. The Worcester venous thromboembolism study. A population-based study of the clinical epidemiology of veins thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006; 21 Supl 7: 722-7.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 692-9.
- Vázquez FJ, Posadas-Martínez ML, Vicens J, González Bernaldo de Quirós F, Hernán Giunta D. Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Thromb J*. 2013; 11(16): 1-6.
- Montes Santiago J, Rey García G, Mediero Domínguez A. Tromboembolismo pulmonar en pacientes médicos. Aproximación a los costes hospitalarios y tendencias evolutivas en España. *An Med Interna*. 2004; 21 Supl 7: 326-30.
- Core Writing Group, Task-force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1301-6.
- Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Tratado de geriatría para residentes [online]. Madrid: SEGG; 2006 [acceso 22 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.segg.es/tratadogeriatria/main.html>
- Instituto Nacional de Estadística. España y la UE: una comparativa sobre la mortalidad por cáncer [online]. Madrid: INE; 2012. [acceso 24 de mayo de 2013]. Disponible en: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=O&c=INECifrasINE_C&cid=1259938277058&p=1254735116567&pagenam=ProductosYServicios%2FPYSLayou
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Resp Crit Med*. 2005; 172 Supl 8: 1041-6.
- Salama P. Trombosis y cáncer. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27 Supl 3: 45-51.

16. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995; 85 Supl 6: 1504-8.
17. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2000; 160 Supl 6: 769-74.
18. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000; 160 Supl 6: 761-8.
19. Bezemer ID, Van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The value of family history as risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009; 169 Supl 6: 610-5.
20. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism. A nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation*. 2011; 124: 1012-20.
21. Petrauskienė V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia*. 2005; 48 Supl 5: 1017-21.
22. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity risk factor of venous thromboembolism among middle-aged men: The study of men born in 1913. *Arch Intern Med*. 1999; 159 Supl 16: 1886-90.
23. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 2012; 125(7): 709-16.
24. Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR, Melton J. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 1399-405.
25. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, y cols. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1227-35.
26. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, y cols. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med*. 2007; 120: 871-9.
27. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, y cols. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Resp Crit Care Med*. 1999; 159: 864-71.
28. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, y cols. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350: 1795-8.
29. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, y cols. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency Department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001; 135 Supl 2: 98-107.
30. Ferreira Bouza M, Abuin Rodríguez M, García Fernández AI, Bartolomé Domínguez MJ. Ecografía: Utilidad en el diagnóstico de trombosis venosa profunda. *Cad Aten Primaria*. 2007; 14: 64-7.
31. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reinert C. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2005; 112: 1573-9.
32. Bockenstedt P. D-dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003; 349 Supl 13: 1203-4.
33. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 1043-66.
34. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, y cols. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2317-27.
35. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JA, Suárez C, Lobo JL, y cols. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematol*. 2006; 91 Supl 8: 1046-51.
36. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, y cols. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61 Supl 12: 1330.e1-1330.e52.
37. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, y cols. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342-52.
38. The EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363: 2499-510.
39. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, y cols. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 [Epub ahead of print]
40. Gormley G. HOKUSAI-VTE. Daiichi Sankyo España, S.A. [online]. Madrid: Daiichi Sankyo, España; 2012 [acceso 27 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.daiichi-sankyo.es>