

Anticoagulación en pacientes con embolismo pulmonar

Carmen Cecilia Gómez Flórez, MD.

Rodolfo Dennis Verano, MD., MSc.

Introducción

En este capítulo se revisa el tratamiento anticoagulante de la embolia pulmonar, parte importante del tromboembolismo venoso, término que describe de mejor forma la fisiopatología de la entidad de base, con cuatro manifestaciones cardinales: 1. La trombosis venosa profunda, por lo general la entidad nosológica inicial, 2. El síndrome post-trombótico, la complicación más frecuente, 3. La embolia pulmonar, complicación frecuente y potencialmente mortal (Figura 1), y 4. El tromboembolismo venoso crónico, manifestación infrecuente, de difícil diagnóstico y alta morbimortalidad (1).

Cuando se confirma el diagnóstico de embolia pulmonar, la probabilidad de muerte a un año por embolismo venoso, es cerca de cuatro veces más alta (1,5 % vs. 0,4%) que la de la trombosis venosa profunda.

La estasis venosa, las alteraciones en la pared del vaso y los cambios en los elementos formes y solubles de la sangre, son los mayores causantes de la trombosis; todas estas alteraciones contribuyen a la trombosis venosa y al embolismo, dependiendo de los factores de riesgo presentes en cada paciente. Los regímenes antitrombóticos modifican una o más de estas anomalías; éstos incluyen medicamentos que inhiben la coagulación sanguínea como las heparinas, los heparinoides, la warfarina, los inhibidores directos de la trombina, los inhibidores de la función plaquetaria y los trombolíticos (1).

La anticoagulación es la base del tratamiento de la embolia pulmonar. Los primeros reportes del tratamiento del embolismo pulmonar con heparina fueron de Murray y Best en 1938, y de Craaford en 1939; el primer uso de anticoagulante oral (dicumarol) fue reportado por Allen y colaboradores en 1947 y el primero y único estudio aleatorizado contra placebo que demostró la eficacia de la heparina seguida por anticoagulación oral, fue reportado por Barritt y Jordan en 1960. Desde entonces no se volvieron a realizar estudios contra placebo. Las revisiones recientes indican que la mortalidad de embolia pulmonar tratada con heparina no fraccionada, seguida por anticoagulación oral, es menor de 5%. Estudios previos, antes del advenimiento de la heparina, reportaban una mortalidad de 20% a 30%, en pacientes con diagnóstico clínico de embolia pulmonar no tratada.

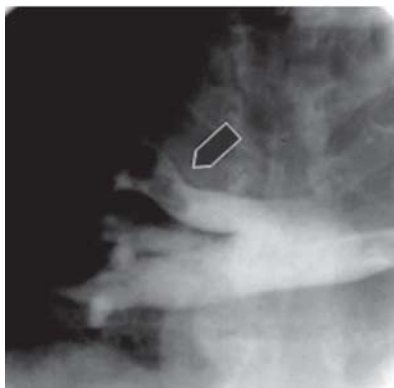


Figura 1.
Émbolo venoso en arteria pulmonar lobar, durante angiografía.

La heparina no fraccionada está siendo reemplazada ampliamente por las heparinas de bajo peso molecular para el tratamiento del tromboembolismo venoso, tanto trombosis venosa profunda como embolia pulmonar. Las heparinas de bajo peso molecular tienen una curva de dosis-respuesta predecible, lo que permite el uso de dosis fijas que no requieren monitoreo de laboratorio en la mayoría de las situaciones, y pueden ser administradas por vía subcutánea una vez al día, lo que hace posible el tratamiento extrahospitalario. El fondaparinux, un inhibidor indirecto del factor Xa, está siendo probado para el tratamiento de la embolia pulmonar. Hoy se dispone de varios inhibidores directos de la trombina para el tratamiento de la trombosis con trombocitopenia inducida por heparina. Existe también la alternativa de la terapia trombolítica en casos seleccionados de embolia pulmonar (1, 2).

Los regímenes de tratamiento para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar son similares porque las dos condiciones son manifestaciones de un mismo proceso patológico. Cuando los pacientes con trombosis venosa profunda se estudian cuidadosamente, la mayoría de los que presentan trombosis proximal también cursan con embolia pulmonar (sintomáticos o asintomáticos), y viceversa. Mas aún, los estudios clínicos en pacientes con trombosis venosa profunda aislada han validado los regímenes de tratamiento, similares a aquellos usados en pacientes con trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, así como en pacientes con embolia pulmonar aislada (3, 4).

Hay un renovado interés en la literatura por el posible rol del tratamiento trombolítico (estreptokinasa, urokinasa, rt-PA) para el tratamiento del tromboembolismo venoso, tanto en su manifestación inicial (trombosis venosa profunda) como para el manejo de la embolia pulmonar, pero no es el objetivo de este capítulo tratar este tema en profundidad. En la embolia pulmonar se ha documentado que la terapia trombolítica reduce la severidad de las alteraciones hemodinámicas y radiológicas más rápido que con el manejo anticoagulante usual; recientemente, también hay evidencia de disminución

en síntomas, complicaciones y sobrevida libre de eventos en los siguientes treinta días. En ausencia de contraindicación, su uso podría contemplarse en el paciente severamente comprometido y con cambios hemodinámicos (hipotensión), y en el paciente con embolia submasiva (con compromiso del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar), previa documentación angiográfica del evento embólico (5).

Anticoagulantes en embolismo pulmonar

Antitrombóticos indirectos

Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular son al menos tan efectivas y más seguras que la heparina no fraccionada (6); además, son más convenientes ya que pueden usarse sin monitorización de laboratorio y tienen una relación dosis-respuesta más predecible. Los efectos anticoagulantes de los dos tipos de heparina son diferentes. El efecto anticoagulante de la heparina no fraccionada se debe principalmente a la inhibición de la trombina, a través de la formación de un complejo de tres vías de trombina, antitrombina y heparina. Las heparinas de bajo peso molecular (que son fracciones y fragmentos de la heparina no fraccionada), tienen menos actividad antitrombótica y su efecto anticoagulante se debe a la inhibición del factor Xa. Su biodisponibilidad y vida media plasmática, permiten la dosificación una vez al

día, comparada con las múltiples inyecciones que requiere la heparina no fraccionada. Su dosificación se basa en el peso corporal, y la monitorización no es necesaria, excepto en pacientes con falla renal (7, 8).

La heparina no fraccionada ha mostrado efectividad en el tratamiento de la embolia pulmonar comparada con placebo. Los meta-análisis de estudios de pacientes con trombosis venosa profunda (dentro de los cuales existe gran proporción de pacientes con alta probabilidad de embolia pulmonar asintomático), han demostrado que las heparinas de bajo peso molecular administradas por vía subcutánea en dosis ajustadas al peso corporal, son tan efectivas y quizás más seguras para el tratamiento inicial, como la heparina no fraccionada endovenosa ajustada al rango terapéutico (Tabla 1) (8).

Las recomendaciones sobre inicio de heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular (Tablas 2 y 3), sobrepuesto y continuado con antagonistas de la vitamina K, y monitorizando los efectos anticoagulantes, se basan ampliamente en los hallazgos en pacientes con trombosis venosa profunda; se asume que es apropiado dado que la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar se consideran como manifestaciones de una misma entidad clínica. Por lo tanto, las recomendaciones son

las mismas que para la trombosis venosa profunda, excepto en caso de embolia pulmonar masiva donde el tratamiento de elección es la trombólisis (tema que no será tratado en este capítulo), y la hipertensión pulmonar de origen tromboembólico (5, 10).

Anticoagulantes orales

Antagonistas de la vitamina K

Los antagonistas de la vitamina K producen su efecto anticoagulante por inhibición del ciclo de conversión de la vitamina K en su epóxido, llevando a la disminución de la producción de los factores II, VII, IX, X y de las proteínas C y S, obteniendo así un estado anticoagulante en un período aproximado de dos días (9).

La terapia con warfarina o acenocumarol está recomendada para la prevención secundaria a largo plazo. El control estricto en los días iniciales de la terapia es fundamental para evitar dosis inadecuadas, rangos no terapéuticos o sobreanticoagulación. El monitoreo del efecto anticoagulante de la warfarina se realiza con la medición del TP y se reportan los resultados como INR (11).

Existen diversas situaciones en las cuales se altera la farmacocinética de la warfarina tales como dieta, medicamentos y enfermedades, que deben tenerse en cuenta al inicio de la terapia (Tabla 4).

Tabla 1	DOSIS RECOMENDADA PARA LA ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINA NO FRACCIONADA EN EMBOLISMO PULMONAR
DOSIS INICIAL	80 U/kg/bolo, CONTINUAR 18 U/kg/h
CORRECCIÓN SEGÚN VALOR DEL TPT A LAS 06:00 horas	
TPT < 35 seg (< 1,2 veces el control)	80 U/ kg/ bolo, continuar 4 U/kg/h
TPT 35 a 45 seg (1,2-1,5 veces el control)	40 U/ kg/ bolo, continuar 2 U/kg/h
TPT 46 a 70 seg (1,5-2,3 veces el control)*	No cambios
TPT 71 a 90 seg (2,3-3 veces el control)	Disminuir infusión 2 U/kg/h
TPT > 90 seg (>3 veces el control)	Suspender infusión una hora y disminuir 3 U/kg/h

* El rango terapéutico TPT corresponde a la actividad antifactor Xa, 0,3 a 0,7 U/mL. El rango terapéutico de cada institución debe ser establecido por la correlación con los niveles de anti factor-Xa.

Tomada de: Büller H, Agnelli G, Hull R, et al. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126 (supl 201s-401s).*

Tabla 2	RECOMENDACIONES PARA ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINAS EN EMBOLIA PULMONAR
----------------	---

- En pacientes con embolia pulmonar confirmada no masiva, se recomienda tratamiento a corto plazo con heparinas de bajo peso molecular vía subcutánea o heparina no fraccionada endovenosa.
- En pacientes con alta sospecha clínica de embolia pulmonar, se recomienda tratamiento con anticoagulantes mientras se confirma con las pruebas diagnósticas.
- En pacientes con embolia pulmonar no masiva, se recomienda heparinas de bajo peso molecular sobre heparina no fraccionada.
- En pacientes con embolia pulmonar no masivo, se recomienda tratamiento inicial con heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada al menos por cinco días.
- En pacientes con embolia pulmonar aguda no masiva tratados con heparinas de bajo peso molecular, se recomienda monitoreo con niveles de antifactor – Xa.
- En pacientes con falla renal severa, se sugiere heparina no fraccionada sobre heparinas de bajo peso molecular.
- Si se escoge heparina no fraccionada, se recomienda administración de infusión continua con ajuste de dosis manteniendo prolongación de TPT que corresponda a niveles séricos de heparina entre 0,3 a 0,7 UI/mL de actividad anti-Xa medida por ensayo amilodítico.
- En pacientes que requieren grandes dosis de heparina no fraccionada sin alcanzar el rango terapéutico de TPT, se recomienda la medición de niveles anti-Xa para guiar la dosis.
- Se recomienda el inicio de antagonistas de vitamina K junto con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada, desde el primer día de tratamiento y discontinuar la heparina cuando el INR esté estable y mayor de 2 en dos ocasiones seguidas.

Tabla 3	ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN EMBOLISMO PULMONAR
----------------	---

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR	DOSIS	FRECUENCIA
Dalteparina	200 UI/kg, por un mes 150 UI/kg resto del tratamiento	Cada 12 horas
Enoxaparina	1 mg (100 UI/kg)	Cada 12 horas
Nadroparina	0,1 mL (950 UI por cada 10 kg)	Cada 12 horas
Tinzaparina	175 UI/kg	Cada 24 horas

Recomendaciones generales para la anticoagulación con warfarina

Se sugiere iniciar anticoagulación oral con dosis entre 5 a 10 mg, el primero o el segundo día, para la mayoría de los pacientes, con posterior dosificación basada en

el INR. En los pacientes adultos mayores desnutridos, con falla cardíaca o enfermedad hepática, se plantea iniciar con dosis menores o iguales a 5 mg. Se sugiere solicitar INR luego de las 2 ó 3 primeras dosis de anti-coagulante (5).

Tabla 4		INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DIETARIAS CON WARFARINA POR NIVEL DE EVIDENCIA Y DIRECCIÓN DE INTERACCIÓN		
NIVEL DE EVIDENCIA	POTENCIACIÓN	INHIBICIÓN	NO EFECTO	
I	Alcohol (enfermedad hepática concomitante). Amiodarona, esteroides, fibratos, eritromicina, fluconazol, isoniacida, metronidazol, miconazol, omeprazol, fenilbutazona, piroxicam, propafenona, propranolol. Barbitúricos, carbamazepina.	Clordizepóxido, colestiramina, griseofulvina, nafcilina, rifampicina, sucralfate, alto contenido de vitamina K en la dieta.	Alcohol, antiácidos, atenolol, enoxacina, famotidina, fluoxetina, metoprolol, naproxeno, nizatidina, psyllium, ranitidina.	
II	Acetaminofén, hidrato de cloral, ciprofloxacina, disulfiram, itraconazol, quinidina, fenitoína, tamoxifén, tetraciclina, vacuna influenza	Dicloxacilina	Ibuprofeno, ketoconazol	
III	Ácido acetil-salicílico, disopiramida, fluoruracilo, ketoprofeno, lovastatina, ácido nalidixico, norfloxacina, sulindac, salicilatos tópicos	Azatioprina Ciclosporina Trazodone		
IV	Cefamandole, cefazolina, gemfibrozil, heparina, indometacina, sulfisoxazole		Diltiazem Tabaco, Vancomicina	

Tomada de: Büller H, Agnelli G, Hull R, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (supl 201s-401s).

Recomendaciones para tratamiento a largo plazo de la embolia pulmonar

Para pacientes que reciben dosis estables de anticoagulantes orales se sugiere monitoreo con un intervalo no mayor a cuatro semanas. Debe recordarse que el principal factor de riesgo para sangrado durante tratamiento con warfarina es la dosis usada; la dosis debe ser únicamente la necesaria para mantener el INR entre 2 y 3. Todo paciente debe entonces recibir, antes de ser dado de alta, indicaciones sobre los cuidados a tener para el control médico de la anticoagulación con warfarina. Es conveniente que el manejo de anticoagulación crónico del paciente, sea llevado a cabo en una «clínica de anticoagulación», que cuente con personal experto dedicado a esta tarea, y protocolos de manejo que incluyan el INR terapéutico blanco, duración y manejo de complicaciones (5, 9).

La duración del tratamiento no se conoce con certeza en la actualidad; sin embargo, se sabe que doce semanas de tratamiento es menos eficaz, en términos de tromboembolismo venoso recurrente, que seis meses. Probablemente, la duración ideal esté en seis meses, dependiendo de si los factores de riesgo identificados fueron o no reversibles. Pacientes con factores de riesgo irreversibles deben ser candidatos para anticoagulación indefinida, pero también asumiendo el riesgo continuado de sangrado (Tabla 5) (12, 13).

La sobreanticoagulación con el uso de inhibidores orales de la vitamina K, asociada o no con sangrado, debe ser manejada por medio de protocolos claramente definidos en cada institución. Existen recomendaciones generales del manejo de estos eventos, dependiendo de las características y capacidades del centro (Tabla 6).

Tabla 5	RECOMENDACIONES PARA TERAPIA A LARGO PLAZO CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K EN EMBOLIA PULMONAR
----------------	---

- En pacientes con un primer episodio de embolia pulmonar secundario a un factor de riesgo transitorio (reversible), se recomienda tratamiento con antagonistas de la vitamina K al menos por tres meses.
- En pacientes con un primer episodio idiopático de embolia pulmonar, se recomienda tratamiento con antagonistas de vitamina K al menos por 6 a 12 meses.
- Se sugiere, en pacientes con un primer episodio de embolia pulmonar idiopática, considerar terapia anticoagulante indefinida.
- En pacientes con un primer episodio de embolia pulmonar con síndrome antifosfolípido presente y que tienen dos o más factores trombofílicos (factor V de Leiden y mutaciones en gen de la protrombina), se recomienda tratamiento por 12 meses y se sugiere anticoagulación indefinida.
- En pacientes con un primer episodio de embolia pulmonar quienes tienen deficiencia de antitrombina, proteína C y S, factor V de Leiden, mutación gen de la protrombina, homocisteinemia, o factor VIII elevado, se recomienda tratamiento de 6 a 12 meses y se sugiere terapia indefinida.
- En pacientes con dos o más episodios objetivamente documentados de embolia pulmonar, se sugiere tratamiento indefinido.
- Se recomienda que la dosis de antagonista de vitamina K sea ajustada para mantener un INR entre 2 ó 3 para todo el tratamiento.

Tabla 6	RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON INR ELEVADO ASOCIADO CON EL USO DE INHIBIDORES ORALES DE LA VITAMINA K
----------------	---

ESTADO CLÍNICO Y DE LABORATORIO	CONDUCTA RECOMENDADA
No evidencia de sangrado e INR por encima del rango terapéutico (pero menor de 5)	Disminuya o suspenda las siguientes dosis hasta que el INR esté en rango terapéutico, y luego reinicie a una dosis menor. Monitorice INR con más frecuencia.
No evidencia de sangrado significativo e INR entre 5 y 9	Omita las siguientes (1 ó 2) dosis, monitorice con más frecuencia hasta que el INR esté en rango terapéutico, y reinicie a dosis más baja una vez en rango terapéutico. Si hay riesgo de sangrado o cirugía electiva próxima, inicie vitamina K1 oral o intravenosa lenta (2 ó 4 mg).
No evidencia de sangrado significativo e INR mayor de 9	Suspenda el tratamiento e inicie vitamina K1 oral o intravenosa lenta (5-10 mg). Monitorice con más frecuencia hasta que el INR esté en rango terapéutico. Reinicie a dosis más baja una vez en rango terapéutico.
Sangrado significativo con cualquier nivel de elevación del INR	Suspenda el tratamiento e inicie vitamina K1 intravenosa lenta (5-10 mg cada 12 horas). Suplemente efecto con plasma fresco congelado, o si es necesario con concentrado de complejo de protrombina o de factor VIIa recombinante.
Sangrado con amenaza de la vida	Suspenda el tratamiento e inicie vitamina K1 intravenosa lenta (5-10 mg cada 12 horas). Suplemente efecto con concentrado de complejo de protrombina o de factor VIIa recombinante. Repita si es necesario dependiendo del INR.

Modificada de: Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2004; 126: 163S-400S.

Tabla 7		
NUEVOS AGENTES ANTICOAGULANTES		
MEDICAMENTO	ACCIÓN	INDICACIÓN O ÁREA DE ESTUDIO
<i>APROBADOS</i>		
Danaparinoide	Inhibidor de Xa	Profilaxis de embolismo venoso en RTC
Lepirudín	Inhibidor directo de la trombina	Síndrome coronario agudo, angioplastia primaria
Argatrobán	Inhibidor directo de la trombina	
Bivalirudín	Inhibidor directo de la trombina	
Fondaparinux	Inhibidor de Xa	Profilaxis de embolismo venoso en RTC y rodilla y tratamiento de embolismo venoso
APC	Cliva Va y VIIIa	Sepsis severa
<i>FASE 3</i>		
Ximelagatrán	Inhibidor directo de la trombina, oral	Embolismo venoso y fibrilación auricular crónica
NAPc ₂	Factor tisular inhibidor de VIIa	Embolismo venoso
TFPI	Factor tisular inhibidor de VIIa	Sepsis severa
SNAC Heparina	Heparina oral	Embolismo venoso

APC: proteína C activada, NAPc₂: péptido c₂ anticoagulante del nemátodo, TFPI: factor tisular inhibidor de la coagulación, RTC: reemplazo total de cadera.

Tomada de: Dalen E, James. *Venous Thromboembolism 2003*.

Nuevos agentes alternativos a la heparina: más allá de las heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular y la warfarina han sido establecidos como agentes seguros y efectivos para la trombopprofilaxis en pacientes de alto riesgo y para tratamiento de tromboembolismo venoso.

El desarrollo de nuevos anticoagulantes es prometedor (Tabla 7) (1). Se necesitan estudios de fase II para identificar la dosis óptima anticoagulante, y estudios de fase III para comparar el riesgo y beneficio con respecto a los tratamientos convencionales. Si estos anticoagulantes prueban ser mejores a los disponibles actualmente, tendrían las siguientes ventajas:

- Múltiples indicaciones con alta eficacia y seguridad.
- Administración oral una vez al día.
- Farmococinética y farmacodinamia predecibles.
- Bajo riesgo de toxicidad.
- Antídoto efectivo disponible.

Fondaparinux

Es un agente sintético, el primero de la familia de los pentasacáridos. Ha sido evaluado en trombopprofilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos. El reciente estudio completado MATISSE, demostró que el fondaparinux es tan efectivo y seguro como la heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular para el tratamiento inicial de pacientes con embolismo venoso. Una limitación potencial del fondaparinux es que su acción no es reversible con sulfato de protamina. La dosis es de 5 a 10 mg, ajustándola al peso (14-16).

Ximelagatrán

Es un inhibidor directo de la trombina para uso oral, que está siendo estudiado para el tratamiento agudo y la terapia a largo plazo del tromboembolismo venoso. El estudio THRIVE, que compara la eficacia y la seguridad de ximelagatrán con los regímenes estandarizados para el tratamiento del embolismo venoso, sugiere que la monoterapia con ximelagatrán es equiparable a éstas. Si

estos resultados se confirman en otros estudios, ximelagatrán sería el potencial tratamiento de elección por obviar la necesidad de tratamiento anticoagulante parenteral inicial y el monitoreo de la coagulación que requiere la warfarina. Llama la atención que se ha documentado elevación de transaminasas en algunos pacientes tratados de manera crónica con ximelagatrán, aunque hasta el momento no se conoce el significado clínico de esta observación. Está pendiente determinar la efectividad de ximelagatrán en pacientes de alto riesgo, por ejemplo con cáncer avanzado y síndrome antifosfolípidos (17-19).

Conclusión

El uso metódico de anticoagulantes constituye la piedra angular para el tratamiento de la embolia pulmonar. Las heparinas de bajo peso molecular se usan con mayor frecuencia cada día debido a su eficacia comprobada, mayor seguridad, comodidad en el uso y costo-efectividad. Existen nuevos agentes anticoagulantes que ofrecen buenas perspectivas y pueden considerarse como una opción de igual nivel al de los anticoagulantes hoy disponibles, y es de esperar su aceptación en los futuros consensos sobre prevención y manejo del embolismo venoso.

El tratamiento fibrinolítico se reserva para aquellos casos en los cuales se presenta compromiso hemodinámico o deterioro clínico a pesar de la terapia con heparina.

Bibliografía

1. Dalen JE. Venous thromboembolism. Lung biology. In: Health and Disease. Marcel Dekker, Inc; 2003. p. 1023-1026.
2. Green RM. The role of prophylactic anticoagulation in the surgical patient. *Curr Probl Surg* 2003; 40: 86-129.
3. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet* 2004; 363: 178-189.
4. Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004; 351: 268-277.
5. Büller H, Agnelli G, Hull R, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (supl 201s-401s).
6. British Thoracic Society Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58: 470-483.
7. Fitzmaurice D, Hobbs FDT, Mc Manus R. Thromboembolism. *Clinical evidence* 2004; 11: 284-99.
8. Morris T. Heparin and low molecular weight heparin: background and pharmacology. *Clin Chest Med* 2003; 24: 39-47.
9. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10 mg and 5 mg warfarin initiation normograms with low molecular weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2003; 138: 714-719.
10. Van den Belt AGM, Prins MH, Lensing AWA, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane review. In: *The Cochrane Library* 2, 2004.
11. Hirsh J, Fuster V, et al. American Heart Association – American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692-1711.
12. Schulman S. Care of patients receiving long term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 675-83.
13. Ridker P, Goldhaber S, Danielson E, et al. Long- term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-1434.
14. Büller HB, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: S67-S63.
15. Turpie AG, Eriksson BI, et al. Fondaparinux, the first selective factor Xa inhibitor. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 327-332.
16. The MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1693-1702.
17. Huisman MV, the THRIVE Investigators. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with current standard therapy for acute symptomatic deep vein thrombosis, with or without pulmonary embolism: a randomized, double - blind, multinational study. *J Thromb Haemost* 2003; 1 (suppl): OC003.
18. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349: 1713-1721.
19. Francis C, Berkowitz S, Comp P, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; 349: 1703-1712.