

¿Puede reducir la mortalidad de los pacientes con EPOC la profilaxis domiciliaria de la enfermedad tromboembólica venosa?

M. Modesto-Alapont^a, D. Nauffal-Manzur^a, E. Ansótegui-Barrera^a, R. Menéndez-Villanueva^a, A. Ballesta^b, R. Touza^b y M. Perpiñá-Tordera^a

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^bServicio de Radiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

OBJETIVO: La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) oscila entre el 20 y el 60% según las series, y la mortalidad por ETV es superior en estos enfermos. Por ello suele prescribirse profilaxis con heparina a los pacientes con EPOC hospitalizados por una agudización. Sin embargo, una vez que se estabiliza su situación, se les remite a su domicilio sin dicha profilaxis, a pesar de que la escasa actividad física que les permite su enfermedad sigue constituyendo un factor de riesgo para la aparición de ETV. El objetivo de este estudio ha sido analizar si la profilaxis domiciliaria con heparina reduce la aparición de ETV y la mortalidad global en los enfermos con EPOC evolucionada.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se ha realizado un ensayo clínico prospectivo aleatorizado con 87 pacientes afectados de EPOC grave que precisaban oxigenoterapia domiciliaria (18 h o más al día), con una alta limitación de la actividad física. Un total de 44 sujetos recibió heparina de bajo peso molecular (HBPM; 3.500 U/día de bemiparina) por vía subcutánea durante 6 meses. Las variables estudiadas fueron la incidencia de ETV y la mortalidad a los 3 y 6 meses.

RESULTADOS: Durante el estudio fallecieron 4 pacientes del grupo que recibió HBPM (9,1%) y 9 del grupo control (20,4%); las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,23$). Presentó trombosis venosa profunda sin embolia pulmonar un paciente de cada grupo (2%). Aparecieron complicaciones hemorrágicas leves en 9 pacientes del grupo con HBPM (20,4%), frente a una en el grupo control (2,3%), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p = 0,015$).

CONCLUSIONES: La profilaxis domiciliaria con heparina no reduce la aparición de ETV ni la mortalidad global en los pacientes con EPOC avanzada.

Palabras clave: EPOC. Embolia pulmonar. Trombosis venosa profunda. Profilaxis de la tromboembolia venosa.

Can Home Prophylaxis for Venous Thromboembolism Reduce Mortality Rates in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease?

OBJECTIVE: The incidence of venous thromboembolism (VTE) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ranges from 20% to 60% in different studies and the mortality rates are higher for patients with both conditions. Heparin prophylaxis is therefore usually prescribed for COPD patients who are hospitalized for exacerbation. Once their situation becomes stable, however, they are discharged to home without prophylaxis even though the low level of physical activity their disease allows continues to put them at risk for VTE.

The aim of this study was to test the efficacy of home heparin prophylaxis on reducing the incidence of VTE and on the overall mortality rate in patients with severe COPD.

PATIENTS AND METHODS: We conducted a prospective, randomized controlled trial of 87 patients with severe COPD who required home oxygen therapy (≥ 18 h/d) and whose physical activity was highly restricted. A total of 44 patients received low molecular weight heparin (3500 IU/d of bemiparin) subcutaneously for 6 months. The outcome measures were incidence of VTE and mortality at 3 and 6 months.

RESULTS: Four patients (9.1%) died in the heparin group and 9 (20.4%) died in the control group; the difference was not statistically significant ($P = .23$). VTE without pulmonary embolism developed in 1 patient (2%) in each group. Slight bleeding complications appeared in 9 patients (20.4%) in the heparin group and 1 patient (2.3%) in the control group, a difference that was statistically significant ($P = .015$).

CONCLUSIONS: Home prophylaxis with heparin does not reduce the incidence of VTE or overall mortality in patients with severe COPD.

Key words: COPD. Pulmonary embolism. Deep vein thrombosis. Venous thromboembolism prophylaxis.

Introducción

La eficacia de la heparina en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), esto es, de la

Correspondencia: Dr. M. Modesto-Alapont.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: manumalap@ono.com

Recibido: 19-4-2005; aceptado para su publicación: 27-9-2005.

trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolia pulmonar (EP), está fuera de toda duda en pacientes hospitalizados sometidos a cirugía, tal como demuestra la reducción de EP hasta en un 50% en los que la han recibido¹. Sin embargo, no ocurre lo mismo en el caso de pacientes del área médica hospitalaria, ya que existen discrepancias entre las distintas series. Halkin et al², en un estudio no aleatorizado realizado con pacientes ingre-

sados de urgencia por problemas médicos, encontraron que la mortalidad por EP fue menor –hasta en un 31%– en el grupo que recibió profilaxis con heparina que en el grupo control, independientemente de la enfermedad que presentaban. Otros 2 estudios llevados a cabo con un elevado número de enfermos (2.472 y 19.751 pacientes, respectivamente) mostraron que, si bien no hubo diferencias en la aparición de TVP, la mortalidad por EP fue menor en el grupo que recibió profilaxis^{3,4}.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de la afecciones más prevalentes dentro del área médica y tiene una mortalidad elevada, en torno a 33 defunciones por 100.000 habitantes/año en España, especialmente en estadios avanzados y en mayores de 75 años (176×10^5 habitantes/año)⁵. Además, dicha mortalidad parece aumentar si la TVP, con o sin EP, aparece en estos enfermos^{6,7}. Esto puede deberse, entre otras causas, a la dificultad que entraña su diagnóstico, ya que la ETV puede quedar enmascarada por una agudización de la EPOC⁸⁻¹².

La ETV tiene una incidencia alta entre los pacientes con EPOC, con independencia de su gravedad, ya que oscila entre un 20 y un 60% según las series¹³, y se diagnostica en el 11% de estos enfermos ingresados en la unidad de cuidados intensivos¹⁴. Por ejemplo, la EPOC avanzada, especialmente si va asociada a insuficiencia cardíaca o a otras afecciones vasculares, parece constituir un factor de riesgo para desarrollar TVP con o sin EP¹⁵.

En general, a los pacientes con EPOC que ingresan en un hospital por una agudización de su enfermedad se les suele prescribir como profilaxis de ETV una heparina de bajo peso molecular (HBPM), que se mantiene de forma habitual durante su estancia hospitalaria y que se retira al dárseles el alta. La actividad física del grupo de pacientes con EPOC en estadio funcional avanzado está muy limitada, especialmente si además padecen insuficiencia cardíaca u otra enfermedad vascular (como cardiopatía isquémica o cualquier secuela de un accidente cerebrovascular) y/o precisan oxigenoterapia domiciliar durante las 24 h del día. Esta inmovilización forzada continúa siendo un factor de riesgo para la aparición de ETV en este grupo de pacientes cuando reciben el alta hospitalaria.

La falta de estudios al respecto nos ha llevado a la elaboración del presente, con el propósito de analizar si la profilaxis domiciliar de ETV a largo plazo con heparina reduce la incidencia de esta entidad y la mortalidad global en enfermos de EPOC grave.

Pacientes y métodos

Población a estudio

Se ha realizado un ensayo clínico prospectivo aleatorizado con pacientes con EPOC grave según los criterios y la escala de gravedad de la normativa GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)⁷, que precisaban oxigenoterapia domiciliar (18 h o más al día). Procedían del ámbito hospitalario y habían requerido un ingreso por agudización respiratoria. Se les incluyó en el estudio una vez dados de alta en situación estable según los criterios de la normativa GOLD⁷. Se obtuvo el consentimiento informado de todos ellos después de que el comité de ética de ensayos clínicos del Hospital Universitario La Fe de Valencia diera su aprobación.

Previamente al estudio se calculó el tamaño muestral y se realizó una aleatorización por bloques equilibrados, cuyo tamaño se cambió para asegurar la ocultación de la secuencia.

Con la bibliografía existente hasta la fecha, no es fácil estimar la mortalidad para este tipo concreto de pacientes. En el estudio realizado recientemente por Almagro et al⁵ en una serie de pacientes con EPOC de características demográficas similares a las de la nuestra, se detectaron tasas de mortalidad del 13,4 y del 22% a los 6 y 12 meses, respectivamente. Un análisis más detallado de los datos revela que los pacientes con EPOC más grave, que necesitaban oxígeno domiciliario, presentaban las cifras de mortalidad más elevadas. Por ello, asumimos para el presente estudio que los pacientes con EPOC grave portadores de oxígeno domiciliario tendrían una mortalidad cercana al 20%. Con este riesgo de muerte en los controles (20%), aceptando un riesgo alfa del 5% y un poder del 80%, se calculó un número total necesario de 86 pacientes para poder detectar un riesgo relativo de muerte de 0,25.

Se excluyó a los pacientes con tratamiento anticoagulante, antecedente de ETV, alergia o trombopenia por heparina, hemorragia mayor en el último mes (intracraneal, peritoneal, con requerimiento transfusional o caída mayor de 3 puntos del hematócrito), accidente cerebrovascular hemorrágico en el último mes, signos o síntomas de ETV actual, contraindicación para el uso de heparina, neoplasia u otras enfermedades limitantes, así como cualquier otra afección grave que pudiera comprometer la vida del enfermo.

Variables analizadas

A todos los pacientes se les realizaron anamnesis y exploración física completas, y los datos referentes a las variables demográficas y a la comorbilidad se recogieron de la historia clínica. Se les practicó inicialmente hemograma, estudio básico de hemostasia, gasometría arterial en reposo respirando aire ambiente, electrocardiograma y eco-Doppler de miembros inferiores para descartar la existencia de TVP previa.

Se dividió de forma aleatorizada a los pacientes en 2 grupos, uno de los cuales recibió profilaxis de ETV con una HBPM (3.500 U/día de bempiparina)^{16,17} por vía subcutánea durante 6 meses. Debido a la gravedad de su enfermedad basal y al sedentarismo que ésta provocaba, consideramos que este grupo de pacientes tenían 2 factores de riesgo acumulado para ETV y por ello establecimos que dicha dosis era la profilaxis más adecuada. La correcta administración del fármaco se evaluó de forma periódica a través de una consulta en el hospital.

El seguimiento de los pacientes se realizó mediante una visita médica, un hemograma y una eco-Doppler de miembros inferiores a los 3 y 6 meses, y se puso a su disposición un teléfono de consulta en previsión de posibles complicaciones. En el caso de hallazgo de signos ecográficos de TVP de reciente aparición durante el seguimiento, se completó el estudio de confirmación de ETV con angiografía por tomografía axial computarizada y se retiró al paciente del estudio. Asimismo, se retiró del estudio a los que presentaron algún tipo de efecto secundario grave (hemorragia interna o mayor o plaquetopenia), e incluso, por precaución, leve (hematomas subcutáneos). A los pacientes del grupo control se les practicaron los mismos controles y exploraciones en los mismos intervalos de tiempo.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS versión 10.0 (Chicago, IL, EE.UU.) con soporte de Windows XP. Las variables estudiadas fueron la mortalidad global, a los 3 y a los 6 meses, y la incidencia de ETV. Se realizó un análisis por intención de tratar calculando el riesgo

relativo de ETV y de mortalidad. La significación estadística se consideró cuando $p < 0,05$ en un contraste bilateral.

Se ajustó un modelo de regresión logística con el método por pasos hacia delante según el cociente de verosimilitudes para evaluar la contribución individual en la mortalidad de la intervención, de la edad, de la presencia de insuficiencia cardíaca, de la duración de la oxigenoterapia, del valor inicial de la presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO_2) y de la limitación de la movilidad.

Resultados

Población a estudio

Se incluyó en el estudio a un total de 87 pacientes, de los cuales 44 recibieron bemparina y 43 constituyeron el grupo control. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a edad, sexo, gravedad de la EPOC, limitación de la movilidad y flujo y duración diaria de la oxigenoterapia, tal como puede verse en la tabla I. La edad media \pm desviación estándar de los pacientes (75 varones y 12 mujeres) fue de $72 \pm 7,6$ años. Del total de pacientes incluidos, 49 (56,3%) tenían, además, clínica de insuficiencia cardíaca. La proporción de pacientes en ambos grupos de estudio con respecto a la presencia de clínica de insuficiencia cardíaca no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,18$) como se observa en la tabla I.

Tampoco se apreciaron diferencias entre los grupos para los valores sanguíneos de pH, hematócrito y recuento de plaquetas, recogidos como descripción de la muestra y para control tras la profilaxis. Mientras la mediana de la cifra basal inicial de la presión arterial de oxígeno fue similar en ambos grupos de estudio, se advirtieron diferencias, aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,18$), entre las medianas de la PaCO_2 inicial obtenidas en cada uno de los grupos de estudio.

Mortalidad, trombosis venosa profunda y complicaciones

Durante el período de estudio fallecieron 4 pacientes (9,1%) del grupo que recibió bemparina y 9 (20,9%) del grupo control (tabla II). No encontramos diferencias significativas entre la mortalidad de ambos grupos ($p = 0,23$), ni siquiera tras realizar el análisis dividiendo a los pacientes por grado de limitación de la actividad. Lo mismo ocurrió al analizar las muertes en los pacientes con o sin insuficiencia cardíaca (5 de 49, el 10,21%, frente a 5 de 38, el 13,41%; $p = 0,27$).

Según el modelo de regresión, la edad contribuyó independientemente a la mortalidad, pero no así la intervención ni el resto de variables referidas (tabla III).

Un paciente (2,3%) de cada grupo presentó TVP sin EP (tabla II). Apareció alguna complicación hemorrágica (hemorragia leve o hematoma subcutáneo) en 9 pacientes (20,4%) del grupo con bemparina, frente a una (2,3%) en el grupo control, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p = 0,015$). Además, se retiró del estudio a 2 pacientes (4,6%) del grupo que recibió heparina debido a trombopenia (< 80.000 plaquetas/ μl), aunque la diferencia con el grupo control no se mostró estadísticamente significativa ($p = 0,49$).

TABLA I
Características demográficas, comorbilidad y situación basal de los pacientes incluidos en el estudio

	Bemparina	Control	Total
N.º de pacientes	44	43	87
Edad media \pm DE (años)	71,4 \pm 7,1	72,5 \pm 8,1	71,9 \pm 7,6
Sexo (M/F)	39/5	36/7	75/12
Comorbilidad			
Insuficiencia cardíaca	25 (56,8%)	24 (54,5%)	49 (56,2%)
Duración de la oxigenoterapia			
18 h/día	22 (50%)	17 (39,5%)	39 (44,8%)
24 h/día	22 (50%)	26 (60,5%)	48 (55,2%)
Flujo de oxigenoterapia			
1,5 l/min	4	4	8
2,0 l/min	24	23	47
2,5 l/min	1	0	1
Otras pautas	15	16	31
Actividad			
Moderadamente limitada	16 (36,3%)	13 (30,2%)	29 (33,3%)
Muy limitada	28 (63,6%)	28 (65,1%)	56 (64,3%)
Reposo absoluto	0	2 (4,6%)	2 (2,3%)

DE: desviación estándar; M: masculino; F: femenino.

TABLA II
Comparación de incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) y mortalidad

	Bemparina	Control	Total
N.º de pacientes	44	43	87
TVP (con/sin EP)	1 (2%)	1 (2%)	2 (2%)
Muertes	4 (9,1%)	9 (20,9%)	13 (14,9%)

EP: embolia pulmonar.

TABLA III
Contribución individual de la edad en la mortalidad de los pacientes incluidos en el estudio

	Variables	
	Edad	Constante
B	0,125	-11,198
Significación	0,016	0,005
Exp. (B)	1,134	0,000
Intervalo de confianza	1,024-1,255	-

Discusión

Existen discrepancias sobre la eficacia de la heparina en la prevención de la ETV en los pacientes no quirúrgicos hospitalizados. Mientras que unos autores no encontraron eficaz la utilización de dicha profilaxis en la prevención de EP mortal en estos pacientes, otros hallaron una reducción en torno al 40-60% de la incidencia de ETV en pacientes encamados y cercana al 55% en enfermos con accidentes cerebrovasculares con hemiplejía, al 25% en pacientes con infartos de miocardio y al 15% en el resto de pacientes con enfermedades médicas^{3,18}. Por todo ello, las normas de consenso para la prevención de la ETV establecen la indicación de la profilaxis con heparina en pacientes no quirúrgicos hos-

pitalizados con riesgo moderado y alto de tromboembolia¹⁹⁻²⁴, aunque desconocemos su utilidad en el ámbito domiciliario.

El riesgo de presentar una TVP con o sin EP en los pacientes con EPOC es elevado (debido, probablemente en parte, a su limitada actividad física), en especial en aquellos que se encuentran en estadio avanzado, tienen insuficiencia cardíaca asociada y/o precisan oxigenoterapia domiciliaria más de 18 h al día. Asimismo, los pacientes con EPOC agudizada, sobre todo los sometidos a ventilación mecánica invasiva, tienen un alto riesgo de presentar una ETV²⁵.

No existía hasta ahora, que nosotros supiéramos, ningún estudio que hubiera evaluado la eficacia de la heparina en la prevención de la ETV a largo plazo en los pacientes con EPOC avanzada y un grado elevado de limitación física. En la presente serie, sólo 2 enfermos (2%) con EPOC grave, uno que recibió bemiparina y otro del grupo control, presentaron una TVP sin EP, mientras que en la mayor parte de ellos, a pesar del avanzado grado de EPOC, no apareció ninguna forma de ETV.

La ETV provoca una muy elevada mortalidad y se considera la causa de muerte intrahospitalaria prevenible más frecuente²⁶: alrededor del 10% de las muertes en los hospitales son por EP y el 75% de ellas tiene lugar en pacientes no quirúrgicos²⁷.

También es conocido que la mortalidad por ETV en la EPOC es muy elevada: se estima que se encuentra en torno a 160 y 60 casos por 100.000 habitantes para la TVP y la EP, respectivamente²⁸. Cabe destacar que la disminución de la mortalidad constituye el método por excelencia para comprobar la eficacia de la profilaxis con heparina y se considera que, con independencia de los costes, dicha intervención es capaz de evitar un elevado número de fallecimientos al año²⁹. En nuestro estudio intentamos evaluar qué variación de la mortalidad global de la EPOC induce la utilización de profilaxis de ETV, considerando que con ella se reduciría dicha mortalidad al disminuir la ocasionada por la propia ETV. Sin embargo, aunque la mortalidad fue superior en el grupo que no recibió profilaxis, esto no puede atribuirse a la incidencia de ETV, ya que la variación fue demasiado pequeña, sino probablemente a la propia EPOC. Dado que no hay estudios realizados en condiciones similares, no podemos comparar nuestros resultados con los de otros grupos.

Estos resultados no permiten afirmar que la profilaxis con HBPM aumente la supervivencia en la EPOC evolucionada. Además, parece que, al contrario de lo que se afirma en otros estudios^{8,30,31}, la profilaxis con HBPM, la presencia de insuficiencia cardíaca, la duración de la oxigenoterapia, la PaCO₂ inicial y la limitación de la movilidad no influyen en la mortalidad de estos pacientes. Por otra parte, los datos presentes confirmaron el ya conocido aumento de mortalidad conforme aumenta la edad de los pacientes con EPOC⁷.

En cuanto a la aparición de complicaciones hemorrágicas, nuestra serie mostró una elevada prevalencia de cualquier tipo de hemorragia (por lo general, de grado leve) en el grupo que recibió bemiparina, lo que nos obligó a interrumpir la administración de dicha medica-

ción en los pacientes afectados. Estos datos difieren de los obtenidos en otros estudios que utilizaron heparina como profilaxis en pacientes del área médica que precisaron un ingreso hospitalario; en ellos, tanto el grupo que recibió heparina como el grupo control presentaron el mismo número de complicaciones hemorrágicas^{32,33}. Con nuestros resultados podemos afirmar que la profilaxis de la ETV a largo plazo en pacientes con EPOC da lugar a complicaciones hemorrágicas frecuentes, aunque leves.

La principal aportación de los datos obtenidos de este estudio radica en: *a*) es el primer trabajo que evalúa la eficacia a largo plazo de la profilaxis domiciliaria de la ETV con heparina en pacientes con EPOC avanzada; *b*) disponemos de datos de la prevalencia de ETV en pacientes con EPOC en nuestro país, así como de la mortalidad en los pacientes con EPOC grave y oxigenoterapia domiciliaria, y *c*) hemos analizado la frecuencia de aparición de complicaciones hemorrágicas derivadas del uso de heparina a largo plazo. La limitación más importante estriba en el relativamente pequeño número de pacientes incluidos, por lo que pensamos que sería interesante que se realizaran otros estudios similares con el mismo objetivo y con la posibilidad de confirmar nuestros resultados.

A tenor de nuestros resultados podemos concluir que no parece existir un aumento del riesgo de ETV en pacientes con EPOC avanzada y actividad física muy limitada. También podemos afirmar que la prevención de la ETV no parece modificar la mortalidad en los pacientes con EPOC de estas características y que, a la vista de esto, las complicaciones hemorrágicas derivadas del uso a largo plazo de la heparina profiláctica desaconsejan su utilización en este grupo de enfermos en ausencia de comorbilidad vascular asociada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sagar S, Massey J, Sanderson JM. Low-dose heparin prophylaxis against fatal pulmonary embolism. *Br Med J*. 1975;4:257-9.
2. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B. Reduction of mortality in general medical patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med*. 1982;96:561-5.
3. Bergmann JF, Caulin C. Heparin prophylaxis in bedridden patients. *Lancet*. 1996;348:205-6.
4. Gardlun B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin prophylaxis for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with Infectious diseases. *Lancet*. 1996;347:1357-61.
5. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiroi B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121:1441-8.
6. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al for The Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 1999;341:793-800.
7. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
8. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Herrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive pulmonary disease. The SUPPORT

MODESTO-ALAPONT M ET AL. ¿PUEDE REDUCIR LA MORTALIDAD DE LOS PACIENTES CON EPOC LA PROFILAXIS DOMICILIARIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA?

- investigations (Study to Understand Prognosis and Preferences for Outcomes and Risk of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
- Schonhofer B, Kholer D. Relevance of deep venous thrombosis of the leg in patients with acute exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumologie*. 1999;53:10-4.
 - Buzoky G, Ruby E, Goher I, Mohos A. Significance of acute pulmonary embolism for the exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Orv Hetil*. 2003;144:317-22.
 - Erelel M, Çuhadaroglu Ç, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2002;96:515-8.
 - Uresandi F, Blanquer J, Conget F, De Gregorio MA, Lobo JL, Otero R, et al. Guía SEPAR para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del embolismo pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:580-94.
 - Lesser BA, Beeper KV, Stein PD, Saltzman HA, Chen J, Thompson T, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1992;102:17-22.
 - Filipecki S, Kober J, Kamonsky D, Tomkowski W. Pulmonary thromboembolism. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997;52:5492-3.
 - Izquierdo Alonso J, Arroyo-Espliguero R. Revisión de la importancia de la EPOC como factor de riesgo cardiovascular. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:410-2.
 - Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost*. 2000;83:523-9.
 - Cimminiello C, Planes A, Samama MM. Prevention of venous thromboembolism after orthopedic surgery: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost*. 2004;2:2036-40.
 - Mismetti P, Juillard-Delsort D, Tardy B, Laporte-Simitsidis S, Decousus H. Evaluation du risque thromboembolique veineux en milieu médical. *Thérapie*. 1998;53:565-70.
 - Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ*. 1992;305:567-74.
 - Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol*. 1997;16:3-38.
 - Verstraete M, Prentice CR, Samama M, Verhaeghe R. A European view on the North American Fifth Consensus on Antithrombotic Therapy. *Chest*. 2000;117:1755-70.
 - Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2001;119:132S-75S.
 - Mispelaere D, Glerant JC, Andebert M, Remond A, Sevestre-Pietri MA, Jounieaux V. Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations. *Rev Mal Respir*. 2002;19:399-400.
 - Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:338S-400S.
 - Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust and the International Union of Angiology. Prevention of venous thromboembolism international consensus statement. Guidelines compiled in accordance with de scientific evidence. *Int Angiol*. 2001;20:1-37.
 - Clugett GP, Anderson FA Jr, Heit J, Levine MN, Salzman EW, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 1995;108:312S-34S.
 - Hass S. Venous thromboembolism in medical patients. The scope of the problem. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29 Suppl 1:17-21.
 - Haas S. European consensus statement on the prevention of venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1993;4 Suppl 1:5-8.
 - Lederle FA. Heparin prophylaxis for medical patients? *Ann Intern Med*. 1998;128:768-70.
 - Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2001;119:818-23.
 - Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors of venous thromboembolism in hospitalised patients with acute medical illness (Analysis of MEDENOX Study). *Arch Intern Med*. 2004;164:963-8.
 - Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmüller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost*. 2000;83:14-9.
 - Michota FA. Venous thromboembolism prophylaxis in the medically ill patients. *Clin Chest Med*. 2003;24:93-101.