

Estrategias de terapia anticoagulante en tromboembolismo venoso (TEV)

El principal objetivo del tratamiento en un paciente con TEV es prevenir la extensión del coágulo, el desarrollo de TEP, la recurrencia de TVP y TEP, la aparición de complicaciones tardías del síndrome posflebítico y de hipertensión pulmonar

El manejo del TEV agudo incluye:

En pacientes estables terapia con heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, antagonistas de vitamina K, inhibidores de trombina.

En pacientes con embolia masiva y críticamente enfermos: agentes trombolíticos, manejo quirúrgico, filtro de vena cava y otras medidas no farmacológicas.

La eficacia del manejo con heparinas no fraccionadas depende de la rapidez con que se logren niveles terapéuticos en las primeras 24 horas, los niveles inadecuados aumentan el riesgo de recurrencia en los siguientes tres meses. Idealmente se deben alcanzar niveles terapéuticos manteniendo el PTT entre 1.5-2.5 veces el control normal del laboratorio, el cual equivale a 0.2 – 0.4 U/ml de sulfato de protamina o 0.3-0.6 U/ml antifactor Xa. Los estudios han mostrado que el riesgo de recurrencia aumenta tres veces cuando el PTT es menos a 1.5 veces el normal durante tres días consecutivos. Si el nivel terapéutico de PTT no se logra en las primeras 24 horas, esto incrementa el riesgo de recurrencia en 23.3%, siendo el riesgo basal del paciente que alcanza el rango terapéutico en las primeras 24 horas de 4-6%.

La mortalidad en los pacientes con TEV incrementa si los pacientes no reciben terapia anticoagulante en forma oportuna, el tratamiento con heparina debe iniciarse con el diagnóstico clínico.

El estudio de Wheeler mostró que el uso de dosis fijas pre-establecidas para todos los pacientes generalmente producía sub-anticoagulación. Este estudio incluyó la auditoría de tres instituciones universitarias donde se encontró que el 60% de los pacientes estaban sub-tratados en las primeras 24 horas y 30-40% permanecían así en los siguientes tres días.

Existen tres opciones disponibles para el tratamiento inicial de TVP: HBPBM dosis ajustadas por peso, administradas sub-cutáneas sin monitoreo, heparina IV no fraccionada ajustada según monitoreo, heparina no fraccionada SC. Se recomienda iniciar los antagonistas de la vitamina K simultáneamente con heparina en el momento del diagnóstico y suspender heparina cuando el INR es mayor a 2.0 por dos días consecutivos. No hay consenso sobre la dosis inicial 5 vs 10 mgr de warfarina.

Las HBPM se han utilizado en el manejo de TVP, mediante administración ajustada por peso una o dos veces

al día. Los estudios han demostrado que las HBPM administradas SC y ajustadas por peso, son tan efectivas como la HNF, con pocos efectos secundarios en términos de sangrado y recurrencia. La administración ambulatoria de HBPM (enoxaparina o nadroparina) fue tan efectiva como la de HNF administrada intrahospitalariamente, con igual seguridad. La administración de reviparin (HBPM) dos veces al día vs dosis ajustadas de HNF mostró menor estancia hospitalaria en los pacientes con HBPM, mientras que las tasas de sangrado, hemorragia y recurrencia fueron similares. Todos los estudios concluyen que los pacientes con TVP pueden ser tratados en casa con HBPM y warfarina iniciados simultáneamente, o tener estancia hospitalaria muy corta. La administración de HBPM una o dos veces al día es igualmente efectiva y segura en pacientes con TEV.

Una serie de estudios sustentan la administración de heparina no fraccionada y proponen esquemas o protocolos para su administración de tal forma que se garanticen niveles terapéuticos.

Las heparinas de bajo peso molecular son tan efectivas y seguras como las heparinas no fraccionadas en el manejo de TVP y TEP. Se asocian con menor riesgo de recurrencia de embolia y menor mortalidad. El estudio Columbus no encontró diferencias entre HBPM dosis fija dos veces al día vs dosis ajustada de heparina no fraccionada en pacientes con TVP y TEP.

El estudio Thesee no encontró diferencias significativas en mortalidad, recurrencia ni en sangrado medido a los días octavo y 80 en pacientes con TEP que recibieron dosis fijas de HBPM una vez al día (tinzaparina 175U/kg/d) vs dosis ajustadas de heparina no fraccionada (50U/kg bolo inicial seguido de 500U/kg/día IV continua)

El estudio del grupo enoxaparina mostró que la enoxaparina en dosis de 1 mgr/kg dos veces al día, vs 1.5 mgr/kg una vez al día era igualmente efectiva y segura que heparina no fraccionada en forma continua. El grupo Galilei (19) tampoco encontró diferencias entre dosis ajustadas de HNF vs dosis fijas de HBPM en el manejo de TEV

El metaanálisis publicado por Dolovich mostró como las HBPM son tan efectivas como las HNF para prevenir la recurrencia de TEP. No se encontró como las HBPM fueran superiores en el tratamiento de TEP, pero se encontró disminución significativa en la mortalidad acumulada con HBPM, no se encontraron diferencias en la recurrencia de TVE, no se encontraron diferencias entre la administración una o dos veces al día, en los pacientes hospitalizados se encontró menos incidencia de sangrado mayor.

Otro metaanálisis publicado por Gould mostró que las HBPM comparadas con la HNF en el manejo de la TVP, disminuyen la mortalidad y son igualmente efectivas y seguras con respecto a complicaciones como sangrado mayor. Estos hallazgos se han corroborado en otros estudios.

El uso de las HBPM puede disminuir costos especialmente si se logra el manejo ambulatorio, estudios como los de Levine M, y Koopman asignaron pacientes con TVP a HBPM (enoxaparina dos veces al día vs nadroparina dos veces al día) preferiblemente en forma ambulatoria vs HNF administrada en infusión continua con el paciente hospitalizado, encontrando que las HBPM eran igualmente seguras y efectivas que la HNF IV.

Se han estudiado otros nuevos anticoagulantes en el manejo de TEV:

- Fondaparinux es un pentasacárido que fija la antitrombina el cual se ha evaluado en el tratamiento y prevención del TEV. El estudio Matisse aleatorizó 2.205 pacientes con TVP a recibir fondaparinux ajustada por peso (menos de 50 kg de peso 5 mg SC cada 12 horas día, 50-100 kg: 7.5 mgr y mayor al 100 mg SC) o a recibir enoxaparina 1 mg/kg SC dos veces al día por cinco días seguidos por tres meses de warfarina. No se encontraron diferencias significativas en recurrencia de TEV, ni en presencia de sangrado.
- Otro estudio abierto del grupo Matisse aleatorizó pacientes con TEP a recibir fondaparinux vs heparina no fraccionada en infusión continua por cinco días, seguido de warfarina por tres meses, sin encontrar diferencias significativas en recurrencia o sangrado. Estos estudios permiten concluir que fondaparinux es tan efectiva y segura como las HBPM y HNF en el tratamiento del TEV.
- Estudios realizados con inhibidores de fibrina (hirudin), de fase II, aleatorizaron pacientes con TVP a recibir una de tres dosis subcutáneas de hirudin (0.75, 1.25, 2.0 mg/kg dos veces al día) vs heparina no fraccionada en infusión continua, encontrando que los pacientes tratados con HNF tuvieron mayor extensión del trombo, así como anomalías en la gammagrafía V/Q scan. Se presentó sangrado mayor con igual frecuencia en pacientes con dosis altas de Hirudin que en los de HNF. Aunque Hirudin parece ser un medicamento promisorio en el manejo de TEV, se requiere mayor evidencia.
- El ximelagatran es un inhibidor de trombina utilizable en el manejo de TEV, el estudio THRIVE I, fase II, aleatorizó 350 pacientes con trombosis venosa para recibir monoterapia con ximelagatran (24-60 mgr dos veces al día) o dalteparina subcutánea seguido de warfarina por dos semanas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la extensión del trombo. Las tasas de sangrado fueron similares en ambos grupos.
- Otro estudio fase III controlado con placebo aleatorizó 2.489 pacientes con TEV, a recibir ximelagatran oral como monoterapia 36 mgr dos veces al día vs enoxapa-

rina 1 mgr SC dos veces al día, seguido de warfarina a dosis suficiente para mantener el INR entre dos y tres, durante seis meses. No se encontraron diferencias en recurrencia del TEV, ni en sangrado mayor. La mortalidad por todas las causas fue de 2.3% y 3.4%, respectivamente. Este estudio sugiere que la terapia oral con ximelagatran es tan efectiva y segura como la terapia convencional con HBPM. Con la ventaja de ser de administración oral y no requerir monitoreo.

PROTOCOLO PARA HEPARINA

Dosis inicial: bolo heparina 5.000 U. IV

Continuar con: infusión de heparina a 42 ml/h (1.680 U/h). 20.000 U en 500 ml de solución salina. Dosis total en 24 horas: 40.320 U.

Deben recibir infusión a 31 ml/h (1.240 U/h) Total en 24 h: 29.760, los siguientes pacientes:

- Antecedente de cirugía en las dos semanas previas
- Antecedente de úlcera péptica, sangrado GI o GU
- Pacientes con ECV reciente (dos semanas previas)
- Pacientes con alto riesgo de sangrado

Agustar dosis de heparina de acuerdo con PTT. Realizar PTT:

- 4-6 horas después de iniciar heparina. Ajustar de acuerdo con nomograma
- 4-6 horas después de ajustar la dosis.
- Ajustada la dosis realizar control de PTT diario a menos que se modifique nuevamente la dosis.

PROTOCOLO PARA HEPARINA NF AJUSTADA POR DOSIS

Dosis inicial 5.000 U en bolo seguido de infusión 32000 U /24 horas (40 U/ml)

PTT	Repetir bolo	Parar infusión	Cambio en tasa de infusión	Tiempo del próximo PTT
<50	5000 U	0	+3 (+2880U/24 h)	6 horas
50-59		0	+3 (+2880U/24h)	6 horas
60-85		0	0 (0)	Siguiente AM
86-95		0	-2 (-1920U/24h)	Siguiente AM
96-120		30	-2 (-1920U/24h)	6 horas
>120		60	-4 (-3840U/24h)	6 horas

Modificado de Hull RD, Raskob GE, Rosebloom D. Arch Intern Med 1992;152:1589

ADMINISTRACIÓN DE HEPARINA NF PROTOCOLO SEGÚN PESO

PTT	Dosis
Dosis inicial	80U/kg bolo y luego 18 U/kg/h
<35	80U/kg bolo y luego 4 U/kg/h
35-45	40 U/kg bolo y luego 2 U/kg/h
46-70	No cambio
71-90	Disminuya la tasa de infusión en 2U/kg/h
>90	Suspenda la infusión 1 hora y luego reinicie disminuyendo en 3U/kg/h

Modificado de Raschke RA, Gollihare B, Pierce JC. Arch Intern Med 1996;156:1645-1649

- En estudios para recurrencia de trombosis en pacientes con TEP se asignaron al azar 1.233 pacientes que habían completado seis meses de anticoagulación después de un episodio de TEP, a recibir 24 mgr/d ximelagatran dos veces al día vs placebo por un período adicional de 18 meses, encontrando una diferencia significativa en la recurrencia de TEV (12% vs 71%, $p < 0.001$), sin diferencia significativa en la incidencia de sangrado.

Recomendaciones para el tratamiento de TEV agudo, según nivel de evidencia

1. Para los pacientes con diagnóstico de TVP confirmada, se recomienda manejo con HBPM SC, HNF IV o SC (evidencia A, recomendación 1).
2. En pacientes con alta sospecha clínica de TVP se recomienda el inicio de terapia anticoagulante, a menos que esté contraindicado, hasta obtener la comprobación diagnóstica (evidencia C, recomendación 1).
3. Se recomienda iniciar en forma simultánea la warfarina y las HBPM o la HNF y descontinuar la heparina cuando el INR sea mayor de 2, durante dos días consecutivos (evidencia A, recomendación 1).
4. Una vez instaurada la terapia con warfarina debe tenerse como objetivo un INR de 2.5 con rango entre 2 y 3.
5. En pacientes con TVP se recomienda la utilización de HNF en forma sub-cutánea como alternativa a la administración IV (evidencia A, recomendación 1).
6. Para pacientes con HNF se recomienda una dosis inicial de 35.000/24h SC con dosis de mantenimiento para conservar el PTT en rango terapéutico (evidencia C+, recomendación 1).
7. Se recomienda el uso de HBPM una o dos veces al día sobre la HNF, en los pacientes ambulatorios (evidencia C, recomendación 1) y en los paciente hospitalizados (evidencia A, recomendación 1).
8. En pacientes con TVP en tratamiento con HBPM no se recomienda monitoreo de rutina con antifactor Xa (evidencia A, recomendación 1).
9. En pacientes con falla renal severa, se recomienda el uso de HNF IV, sobre la HBPM (evidencia C, recomendación 2).
10. Se recomienda realizar tratamiento en forma intrahospitalaria a todos los pacientes con Dx de tromboembolismo venoso.

11. Para pacientes con diagnóstico de TVP infrapatelar, se recomienda anticoagulación a menos que esté contraindicado por tres meses con INR entre 2 y 3, con el fin de prevenir eventos tromboembólicos.
12. En caso de contraindicación, se recomienda realizar seguimiento con ultrasonido los días tercero y séptimo con el fin de evaluar la propagación del trombo.

Recomendaciones para el tratamiento de TEP agudo según nivel de evidencia

1. En el manejo de pacientes con TEP no masivo, comprobado, se recomienda el uso de HBPM (SC) o HNF, por un período corto (evidencia A, recomendación 1).
2. En pacientes con clínica de alta probabilidad para TEP, se recomienda el inicio de anticoagulación mientras se comprueba el diagnóstico (evidencia C+, recomendación 1).
3. En pacientes con TEP agudo no masivo, se recomienda iniciar HBPM sobre HNF (evidencia A, recomendación 1).
4. En pacientes con TEP agudo no masivo, se recomienda tratamiento inicial con HBPM o HNF por al menos cinco días (evidencia C, recomendación 1).
5. En pacientes con TEP agudo no masivo en quien se inicia anticoagulación con HBPM, no se recomienda realizar niveles de antifactor Xa de forma rutinaria (evidencia A, recomendación 1).
6. En pacientes con falla renal severa y TEP se recomienda el uso de HNF sobre las HBPM (evidencia C, recomendación 2).
7. En pacientes con HNF se recomienda utilizarla en infusión continua con dosis ajustadas para mantener niveles de PTT prolongado que corresponda a 1.5 a 2 veces el control normal (evidencia C+, recomendación 1).
8. En pacientes con altos requerimientos de HNF para alcanzar PTT terapéutico, se recomienda medir niveles de antifactor Xa como guía para el manejo (evidencia B, recomendación 1).
9. Se recomienda iniciar warfarina simultáneamente con la HBPM ó con HNF el primer día de tratamiento y suspender estas últimas cuando el INR se mantenga estable en rango mayor o igual a dos, durante 2 días consecutivos (evidencia A, recomendación 1).

Bibliografía

- Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ. Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulant to treat acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2003;89(6):953-8
- Buller H, Davidson B, Decousus H, Gallus A. Fondaparinux or Enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140:867-73
- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349(18):1695-702
- Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C. A randomized trial comparing 5 mgr and 10 mgr warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999;159:46-48
- Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment

Heparinas de bajo peso molecular

HBPM	Dosis
Dalteparin	200 UI/kg cada 12 horas primer mes y luego 150 UI/kg cada 12 horas
Tinzaparin	175 UI/kg cada 12 horas
Enoxaparina	1 mgr/kg cada 12 horas
Nadroparin (fraxiparina)	0.1ml/kg (120 mgr – 160 mgr)

- of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;**79**:897-901
- **Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G.** A meta-analysis comparing low molecular weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;**160**(2):181-8
 - **Ericksson H, Wahlander K, Gustafsson D.** A randomized control dose guiding study of the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep venous thrombosis: THRIVE I. *J Thromb Haemost* 2003;**1**:41-47
 - **Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, Bounameaux H.** Ximelagatran vs low molecular weight heparin and warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA* 2005;**293**(6):681-9
 - **Findik S, Erkan ML, Selcuk MB, Albayrak S.** Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in the treatment of patients with acute pulmonary embolism. *Respiration* 2002;**69**(5):440-4
 - **Geerts W, Pineo G, Hull R, Bergqvist D.** Antithrombotic therapy for venous thromboembolism: The seventh ACCP conference of Antithrombotic ant thromboembolic therapy. *Chest* 2004;**126**(3): 401s-428s
 - **Gould M, Dembitzer A, Doyle R, Hastie T.** Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for the treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;**130**:800-809
 - **Harrison L, Johnston M, Massicotte MP.** Comparison of 5 mgr and 10 mgr loading closes in initiation of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 1997;**126**:133-136
 - **Hirsh J, Raschke R.** Heparin and low molecular weight heparin: The seventh ACCP conference of Antithrombotic ant thromboembolic therapy. *Chest* 2004;**126**(3): 188s-203s
 - **Huisman MV, the THRIVE Investigators.** Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran compared with recurrent standard therapy for acute symptomatic deep venous thrombosis with or without pulmonary embolism: a randomized double blind, multinational study. *J Thromb Haemost* 2003;**1**(suppl):OC003
 - **Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF.** Low molecular weight heparin vs heparin in the treatment of patient with pulmonary embolism. American Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000;**160**(2):229-36
 - **Hull RD, Raskob GE, Brant RF.** Relationship between the time of achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1997;**157**:2562
 - **Hull RD, Raskob GE, Brant RF.** The importance of initial heparin treatment on long term clinical outcomes of antithrombotic therapy. *Arch Intern Med* 1997;**157**:2317
 - **Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom DR.** Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;**152**:1589
 - **Koopman MM, Prandoni P, Piovella F.** Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous LMWH administered at home: The Tasman Study Group. *New Engl J Med* 1996;**334**:682-687
 - **Kovacs M, Rodger M, Anderson D, Morrow B.** Comparison of 10 mgr and 5 mgr warfarin initiation nomograms together with low molecular weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2003;**138**:714-719
 - **Krishnan JA, Segal JB, Streiff DT, Bolger DT.** Treatment of venous thromboembolism with low molecular weight heparin: a synthesis of the evidence published in systematic literature reviews. *Respir Med* 2004;**98**:376-386
 - **Lensing AW, Prins MH, Davidson BL.** Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;**155**:601-607
 - **Levine M, Gent M, Hirsh J.** A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 1996;**334**:677-681
 - **Levine M, Gent M, Hirsh J.** A comparison of LMWH administered primarily at home with UFN administered in the hospital for DVT. *New Engl J Med* 1996;**334**:677-681
 - **Merli G, Spiro T, Olsson CG, Abildgaard U.** Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;**134**:191-202
 - **Morris T.** Heparin and low molecular weight heparin: Background and Pharmacology. *Clinics in Chest Medicine: Venous Thromboembolism* 2003;**24**(1):39-48
 - **NM, Prandoni P, Piovella F.** Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital compared with sub-cutaneous LMWH administered at home: The Tasman Study group. *N Engl J Med* 1996;**334**:682-687
 - **Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, Galilei Investigators.** Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low molecular weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004;**164**(10):1077-83
 - **Quinlan D, MacQuillan A, Eikelboom J.** Low molecular weight heparin accompanied with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of Randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;**140**:175-183
 - **Raschke RA, Reilly BM, Guidry Jr.** The weight based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. *Arch Intern Med* 1993;**119**:874
 - **Schiele F, Lindgaerde F, Eriksson H.** Subcutaneous recombinant hirudin (HBW023) versus intravenous sodium heparin in the treatment of established acute deep venous thrombosis of the legs: a multicentre Hirudin study group. *Thromb Haemost* 1997;**77**:834-838
 - **Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T.** Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran. *N Engl J Med* 2003;**349**:1713-1721
 - **Schutzgens RE, Esseboom EU, Snijder RJ, Haas FJ.** Low molecular weight heparin (dalteparin) is equally effective as unfractionated heparin in reducing coagulation activity and perfusion abnormalities during early treatment of pulmonary embolism. *J Lab Clin Med* 2004;**144**(2):100-7
 - **Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y.** A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;**337**:663-9
 - **The Columbus Investigators.** Low Molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;**337**:657-62
 - **The Matisse investigators.** Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;**349**:1695-1702
 - **Van Dongen CJ, Mac Gillavry MR, Prins MH.** Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;**1**:CD003074
 - **Van Dongen CJ, Van Den Belt AG, Prins MH, Lensing AW.** Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;**4**:CD001100
 - **Wahlander K, Lapidus L, Olsson CG, Thuresson A.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical effect of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in acute treatment of patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2002;**107**(3-4):93-9
 - **Weitz J, Hirsch J, Samama M.** New Anticoagulant drugs: The seventh ACCP conference of Antithrombotic ant thromboembolic therapy. *Chest* 2004;**126**(3): 265s-286s
 - **Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA.** A randomized trial comparing two low molecular weight heparin for the outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005;**165**(7):722-3
 - **Wheeler AP, Jaquiss RD, Newman JH.** Physician practices in the treatment of pulmonary embolism and deep-venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1988;**148**:1321
 - **Yusen R, Gage B.** Out patient treatment of acute venous thromboembolic disease. *Clinics in Chest Medicine: Venous Thromboembolism* 2003;**24**(1):49-62