

ORIGINALES

Eficacia y seguridad del tratamiento trombolítico en la tromboembolia pulmonar: metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados

Mateu Serra-Prat, Albert J. Jovell y Marta Aymerich

Àrea de Recerca i Formació. Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Barcelona.

FUNDAMENTO: Después de tres décadas desde la introducción de los agentes trombolíticos, su aplicación en el tratamiento de la tromboembolia pulmonar (TEP) es aún un tema controvertido. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y la seguridad de los agentes trombolíticos en el tratamiento de la TEP mediante un metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados.

MÉTODOS: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos de revistas biomédicas y se han identificado 8 ensayos controlados y aleatorizados que cumplían los criterios de selección establecidos. Dos evaluadores, de forma ciega e independiente, valoraron la calidad metodológica de los estudios identificados según la escala validada por Jadad y extrajeron los datos necesarios para el metaanálisis establecidos en el protocolo.

RESULTADOS: Los estudios analizados difieren en el tipo de agente trombolítico utilizado, la pauta adoptada y las medidas del resultado principal, y presentan una puntuación mediana de 2 puntos en la escala de Jadad. Los resultados del metaanálisis no presentan diferencias significativas en la tasa de mortalidad y en la tasa de recurrencias entre los pacientes tratados con agentes trombolíticos y los del grupo control. El metaanálisis muestra que los pacientes tratados con trombolíticos presentan un riesgo de hemorragia superior a los pacientes que no recibieron este tratamiento (*odds ratio* [OR] = 2,62; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,56-4,38).

CONCLUSIÓN: Los resultados de este metaanálisis desaconsejan el uso sistemático de agentes trombolíticos en el tratamiento de la TEP en la práctica clínica habitual, ya que los riesgos parecen ser superiores a los posibles beneficios.

Efficacy and safety of thrombolytic therapy in pulmonary embolism: meta-analysis of randomized controlled trials

BACKGROUND: The role of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary thromboembolism (PTE) remains a controversial issue. The objective of this study is to assess the efficacy and safety of thrombolytic therapy in the treatment of PTE by means of a meta-analysis of randomized controlled trials (RCT).

METHODS: A bibliographic search of the main biomedical bibliographic databases was carried out and eight randomized controlled trials that fulfilled the inclusion criteria were found. Two blinded and independent evaluators assessed the quality of RCT according to Jadad scale, and selected the necessary data to fulfill the objective of this study.

RESULTS: The selected trials were heterogeneous regarding the type of thrombolytic agent, the administration schedule, and the efficacy measures used. The methodological quality was 2 points in the Jadad scale as an average. No statistically significant differences in mortality nor in risk of PTE relapse were found between the group of patients receiving thrombolytic agents and the group not receiving them. Significant differences were found, however, between these two groups as regards the risk of bleeding events (OR = 2.62; CI 95%: 1.56-4.38).

CONCLUSION: The results of these meta-analyses do not suggest the use of thrombolytic therapy in PTE in everyday clinical practice since measurable risks overcome potential benefits.

Med Clin (Barc) 1999; 112: 685-689

Correspondencia: Dr. M. Serra-Prat.
Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Pavelló Ave Maria.
Travessera de les Corts, 131-159. 08028 Barcelona.
Correo electrónico: iguillam@olimpia.scs.es

Manuscrito aceptado el 14-1-1999

El enclavamiento en el árbol arterial pulmonar de un émbolo desprendido del territorio venoso es una entidad frecuente, especialmente en los pacientes hospitalizados, y potencialmente grave¹⁻³. La prevención de la tromboembolia pulmonar (TEP) con heparinas, anticoagulantes orales, dextranos o antiagregantes plaquetarios en los pacientes de alto riesgo ha demostrado claros beneficios en la reducción de la mortalidad y de las recurrencias en esos pacientes⁴⁻⁷. Hoy día, se acepta que la terapia inicial con heparina durante 7-10 días seguida de anticoagulantes orales durante 3-6 meses es el tratamiento de elección de la TEP. Sin embargo, aunque la heparina es un anticoagulante que inhibe el crecimiento de los trombos intravasculares, favorece su resolución y previene sus recidivas, no actúa directamente sobre los trombos ya formados. Con la finalidad de favorecer la lisis de los coágulos intravasculares se propuso la adopción de los agentes trombolíticos en el tratamiento de la TEP. Sin embargo, no está claro que los posibles beneficios de este tipo de tratamiento puedan compensar sus efectos indeseables, especialmente el riesgo de hemorragia, que parece superior al de los anticoagulantes⁸⁻¹⁰.

A pesar de que los agentes trombolíticos han demostrado claros beneficios en el tratamiento del infarto agudo de miocardio^{11,12} –como son la reducción de la tasa de mortalidad o la de recurrencias–, persiste aún la incertidumbre sobre la eficacia de esta terapéutica en el tratamiento de la TEP, especialmente en términos de mejora de la mortalidad, las recurrencias o la calidad de vida.

El objetivo de este trabajo es determinar mediante un metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados el efecto terapéutico de los agentes trombolíticos en el tratamiento de la TEP, así como estimar la magnitud del riesgo de hemorragia.

Métodos

Para la identificación de los ensayos controlados y aleatorizados a incluir en el metaanálisis, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos

MEDLINE, Embase, Current Contents, HealthStar, The Cochrane Library e Índice Médico Español que abarcó el período comprendido entre enero de 1985 y noviembre de 1997. Asimismo, también se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias bibliográficas de las publicaciones seleccionadas y de los artículos de revisión sobre el tema.

En este trabajo, se han considerado sólo aquellos estudios publicados en revistas biomédicas que, mediante el diseño de un ensayo clínico controlado y aleatorizado, han estudiado la eficacia y la seguridad, en sujetos humanos, de los agentes trombolíticos en el tratamiento de la TEP. Han sido excluidos de este trabajo aquellos estudios que no se han realizado con la metodología del diseño mencionado, los estudios controlados que no han considerado como tratamiento control el tratamiento con heparina o con placebo y los estudios en los que el diagnóstico de TEP no se hizo mediante gammagrafía de ventilación-perfusión y/o arteriografía pulmonar.

Dos evaluadores independientes extrajeron los datos establecidos en el protocolo de ese estudio referentes a la calidad metodológica de los distintos ensayos clínicos, la comparabilidad u homogeneidad entre ellos –tipo de tratamiento, pauta, medidas del resultado y características de los pacientes– y sus resultados clínicos. Todos los ensayos controlados y aleatorizados evaluados fueron enmascarados y anónimizados por una persona independiente, de modo que los evaluadores no conocían los autores, el centro o centros participantes en el estudio, la revista donde se publicó y el año de publicación. Para evitar posibles sesgos en la valoración de los resultados, los evaluadores también estaban enmascarados al tipo de tratamiento asignado a cada grupo. En caso de discordancia entre evaluadores, se pidió la opinión de un tercer evaluador y, finalmente, se consensuó una única puntuación.

La calidad metodológica de los ensayos controlados y aleatorizados se valoró según la escala de calidad propuesta por Jadad¹³. Esta escala fue seleccionada porque, en ausencia de un instrumento ideal o de referencia, es una de las escalas validadas más sencillas, fáciles y rápidas de aplicar. La escala de Jadad valora tres aspectos fundamentales en el diseño de los ensayos clínicos: la aleatorización al grupo de tratamiento, el enmascaramiento del tratamiento a pacientes e investigadores y el tratamiento analítico de las pérdidas de seguimiento. Este instrumento permite valorar cuantitativamente la calidad metodológica de los ensayos controlados y aleatorizados en una escala que oscila entre los valores 0 y 5, de modo que cuanto más alta es la puntuación mejor es la calidad.

El estudio metaanalítico se ha realizado por el modelo de efectos aleatorizados que considera tanto la variabilidad inter como la intraestudio, ya que no se puede asumir la existencia de homogeneidad entre estudios.

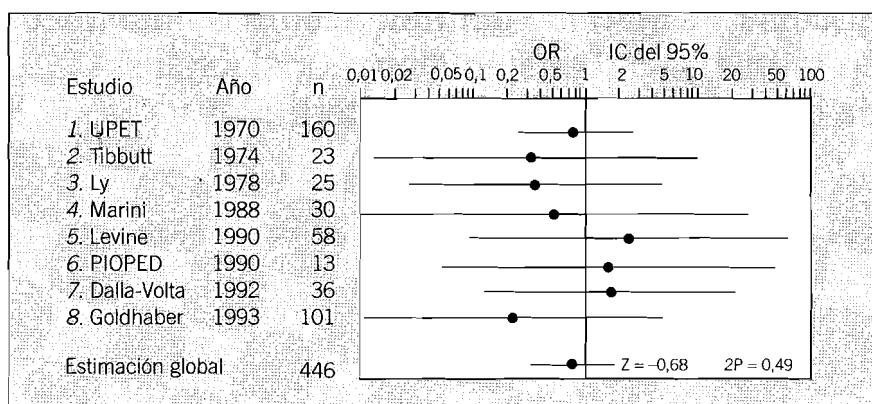


Fig. 1. Asociación entre mortalidad y tratamiento trombolítico en la tromboembolia pulmonar (TEP). OR: odds ratio; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

Se realizó un análisis de subgrupos para valorar la influencia de los posibles factores de heterogeneidad clínica en las medidas del resultado consideradas. En este metaanálisis de subgrupos se han analizado separadamente los estudios que han utilizado el activador tisular del plasminógeno (rt-PA) de los que han utilizado la estreptocinasa (SK) o la urocinasa (UK). Con el objeto de valorar la estabilidad de los resultados del metaanálisis a variaciones en la inclusión de los distintos estudios identificados, se ha realizado un análisis de la sensibilidad en el que se han extraído de forma individualizada los estudios a incluir en cada uno de los metaanálisis realizados.

La estimación global del efecto de la terapia se presenta en forma de razón de odds u odds ratio (OR) y de diferencia de riesgos con los intervalos de confianza (IC) del 95%. Se ha considerado un nivel de significación estadística del 0,05, de modo que la no inclusión del valor 1 en los IC de las OR indica que los resultados son estadísticamente significativos.

plía uno de los criterios de inclusión, y el otro²³ utilizaba un subgrupo de pacientes incluidos en uno de los estudios ya analizados (UPET)¹⁴. Los 8 trabajos evaluados mostraron una calidad metodológica, según la escala de Jadad, de 2 puntos de mediana –con un valor máximo de 3 y un valor mínimo de 1–. La concordancia entre evaluadores en esta valoración fue de 0,68 medida por el coeficiente de correlación intraclass²⁴.

En la tabla 1, se presentan algunas de las características de los ensayos controlados y aleatorizados incluidos en el metaanálisis que permiten valorar la homogeneidad y comparabilidad de los mismos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la tasa de mortalidad de los pacientes con TEP tratados sólo con heparina y la de aquellos que recibieron, además, algún tipo de tratamiento trombolítico (OR = 0,75; IC del 95%: 0,34-1,69) (fig. 1). Tampoco se encontraron diferencias en las tasas de mortalidad entre estos grupos de tratamiento cuando se consideraron separa-

Resultados

Se han identificado 8 ensayos controlados y aleatorizados que cumplían los criterios de inclusión antes mencionados¹⁴⁻²¹. Dos ensayos controlados y aleatorizados identificados inicialmente fueron excluidos del análisis, ya que uno no era aleatorizado²² y, por lo tanto, no cum-

TABLA 1

Comparabilidad de los distintos ensayos clínicos

Estudio y año	Grupos de tratamiento a comparar	Principales medidas de eficacia	Media de edad (años)	Duración de los síntomas prealeatorizados (días)	TEP o TVP previas (%)	Cirugía, trauma o inmovilización en el último mes (%)	Presencia de cáncer (%)
UPET, 1970	UK (n = 82) Heparina (n = 78)	Angiográficas Gammagráficas Hemodinámicas	< 50/≥ 50 = 46/36 < 50/≥ 50 = 35/43	No consta	12,2 11,5	No consta	No consta
Tibbott, 1974	SK (n = 13) Heparina (n = 17)	Angiográficas Hemodinámicas	51 47	No consta	No consta	76,9 82,3	0 5,9
Ly, 1978	SK (n = 14) Heparina (n = 11)	Angiográficas	51 56	≤ 2/≥ 2 = 11/3 ≤ 2/≥ 2 = 7/4	64,3 63,6	35,7 36,4	7,1 9,1
Marini, 1988	UK (3 días) (n = 10) UK (en bolos) (n = 10) Heparina (n = 10)	Gammagráficas Hemodinámicas	52 60 47	3,5 3,2 3,3	No consta	No consta	No consta
PIOPED, 1990	rt-PA (n = 9) Heparina (n = 4)	Angiográficas Gammagráficas Hemodinámicas	57,7 60,0	Inferior a 7 Inferior a 7	No consta	No consta	No consta
Levine, 1990	rt-PA (n = 33) Heparina (n = 25)	Gammagráficas	61,5 59,6	5,9 5,6	21,2 24	No consta	15,1 32
Dalla-Volta, 1992	rt-PA (n = 20) Heparina (n = 16)	Angiográficas Gammagráficas Hemodinámicas	65,7 63,4	3,1 3,0	40 31,2	40 12,5	0 18,7
Goldhaber, 1993	rt-PA (n = 46) Heparina (n = 55)	Ecocardiográficas Gammagráficas	58 59	≤ 5/≥ 5 = 34/10 ≤ 5/≥ 5 = 43/12	34,8 40	17,4 7,3	13 7,3

UK: urocinasa; SK: estreptocinasa; n = tamaño muestral; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

damente los estudios que trataron con rt-PA (OR = 1,11; IC del 95%: 0,25-4,94) de los que trataron con UK o SK (OR = 0,64; IC del 95%: 0,25-1,68).

Asimismo, el metaanálisis no mostró diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con trombolíticos y el grupo de tratamiento con heparina tanto en lo que se refiere a las recurrencias confirmadas por angiografía o gammagrafía (OR = 0,89; IC del 95%: 0,35-2,29) como en lo que se refiere a la sospecha clínica de recurrencia de TEP (OR = 0,55; IC del 95%: 0,27-1,11) durante el período de hospitalización del paciente (fig. 2).

En cambio, los resultados del metaanálisis mostraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de hemorragia entre los dos grupos de tratamiento (fig. 3), de modo que los pacientes con TEP que recibieron tratamiento fibrinolítico presentaron un riesgo de sufrir una hemorragia más de dos veces superior al de los pacientes que sólo recibieron heparina (OR = 2,62; IC del 95%: 1,56-4,38). Si sólo se consideran las hemorragias mayores, definidas como hemorragias retroperitoneales, intracraneales o cualquier hemorragia abierta que produzca una disminución de la concentración sérica de hemoglobina superior a 2 g/dl o que requiera la transfusión de, como mínimo, 2 concentrados de hematíes, el metaanálisis presentó una OR de 1,87 (IC 95%: 0,97-3,61). En el análisis del subgrupo, se comprobó que la administración de cualquier tipo de agente trombolítico está asociada a una mayor presencia de hemorragias (fig. 4). En el estudio metaanalítico se estimó un riesgo de hemorragia atribuible al tratamiento trombolítico del 13% (IC del 95%: 3-23) (fig. 5).

Los análisis de sensibilidad realizados indicaron que el efecto de los agentes trombolíticos en la TEP no varía sustancialmente en cuanto a tasa de mortalidad (rango de estimación de la OR entre 0,69 y 0,82), recurrencias (rango de estimación de la OR entre 0,62 y 0,97) y hemorragias (rango de estimación de la OR entre 2,3 y 3,3). Igualmente, el sentido de la significación estadística de estos efectos no cambió en ninguno de los análisis de sensibilidad realizados, de forma que en ningún caso el efecto en términos de mortalidad y recurrencias alcanzó el nivel de significación estadística del 0,05 y, en todos los casos, el efecto en cuanto a hemorragias fue estadísticamente significativo.

Discusión

Los resultados de este trabajo indican que el tratamiento trombolítico en la TEP no ha demostrado ser capaz de reducir

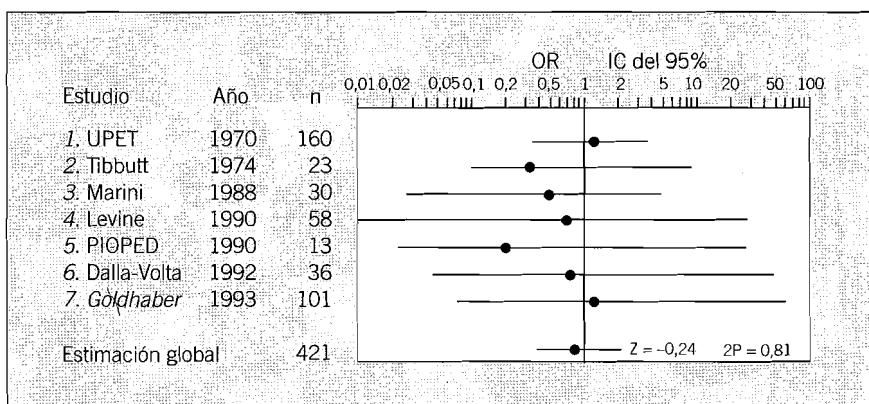


Fig. 2. Asociación entre recurrencia confirmada de tromboembolia pulmonar (TEP) y tratamiento trombolítico. OR: odds ratio; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

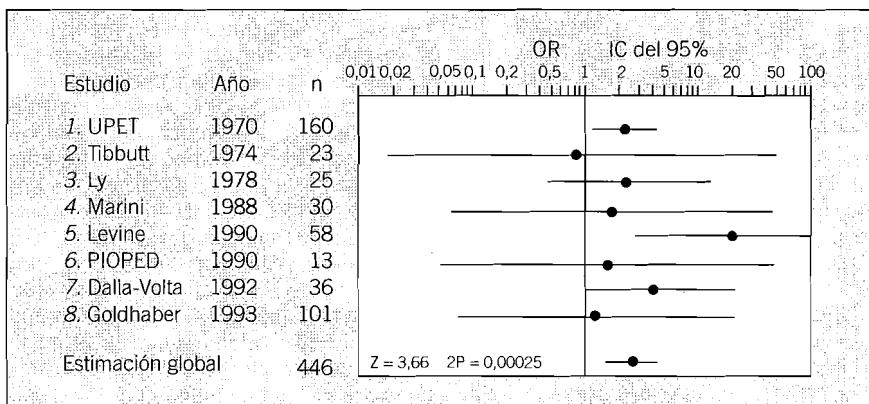


Fig. 3. Asociación entre riesgo de hemorragia y tratamiento trombolítico en pacientes con tromboembolia pulmonar (TEP). OR: odds ratio; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

ni la tasa de mortalidad ni la tasa de recurrencias en el período de hospitalización y, en cambio, aumenta el riesgo de padecer una hemorragia. Estos resultados coinciden con las conclusiones de algunos trabajos de revisión publica-

dos^{10,25,26}, pero a diferencia de éstos este metaanálisis tiene la ventaja de medir la dirección y la magnitud de los efectos combinando, por métodos cuantitativos, formales y explícitos, los resultados de los ensayos controlados y aleatorizados exis-

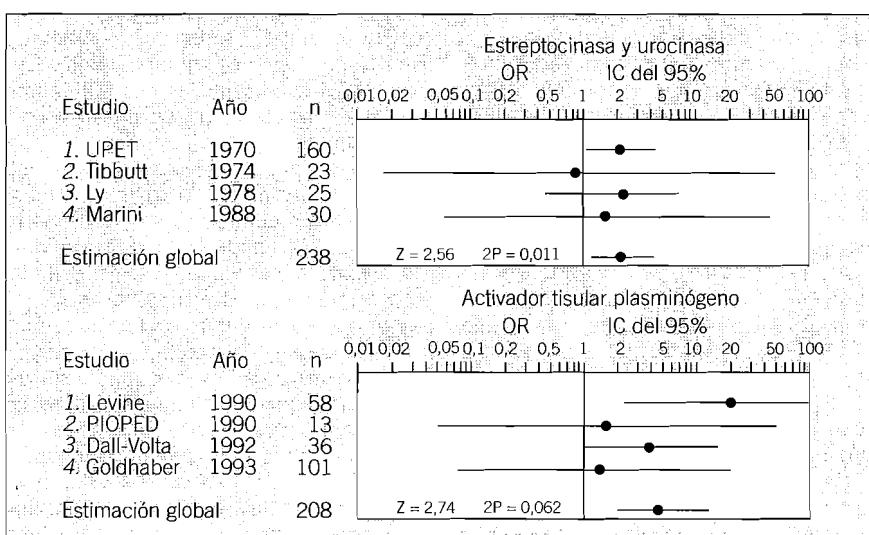


Fig. 4. Asociación entre riesgo de hemorragia y tratamiento trombolítico según el tipo de agente. OR: odds ratio; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

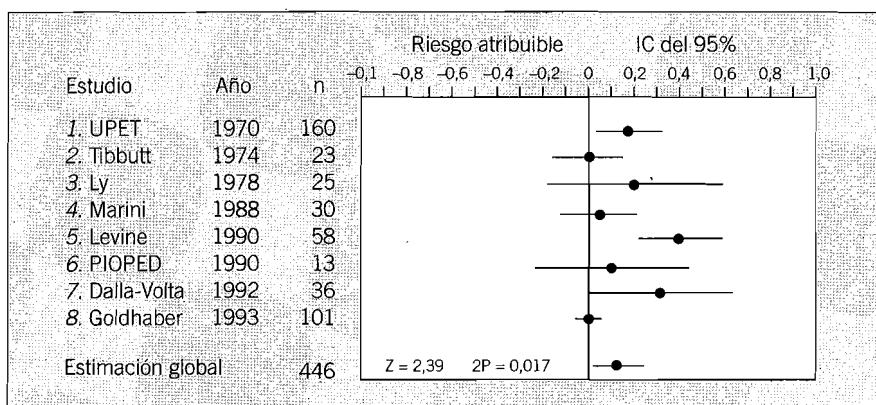


Fig. 5. Riesgo de hemorragia en pacientes con tromboembolia pulmonar (TEP) atribuible al tratamiento trombólítico. IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

tentes. Además, la estabilidad de los resultados de este metaanálisis queda garantizada en los diferentes análisis de sensibilidad. En lo que se refiere a la seguridad de los agentes trombólíticos, la mayor parte de las hemorragias observadas en los estudios analizados estaban relacionadas con la inserción de catéteres u otros procedimientos invasivos necesarios para la obtención de las medidas de eficacia. En la práctica clínica habitual, la mayoría de estos procedimientos se podrían evitar, por lo que se debería esperar una disminución del número de hemorragias asociadas al tratamiento. Los pacientes tratados con agentes trombólíticos presentan un mayor riesgo de padecer una hemorragia mayor que los pacientes del grupo control, aunque este efecto es inferior al observado al considerar todas las hemorragias y no es estadísticamente significativo, probablemente porque el tamaño muestral es insuficiente.

Los ensayos controlados y aleatorizados incluidos en este metaanálisis no consideraron como medida del resultado principal la mortalidad o el número de recurrencias, aunque todos ellos recogieron los principales episodios ocurridos durante el ingreso del paciente en el hospital. Estos estudios no fueron diseñados para probar la hipótesis de que el tratamiento trombólítico disminuye la tasa de recurrencias y la mortalidad de los pacientes con TEP, por lo que el tamaño de la muestra en los estudios individuales no fue establecido para responder a ese objetivo. El estudio metaanalítico realizado permite afrontar el problema asociado a una muestra insuficiente y el bajo poder estadístico que ello conlleva²⁷, pero sus resultados hacen referencia a la fase aguda de la enfermedad, esto es, durante el período de hospitalización del paciente con TEP.

La mayoría de los ensayos controlados y aleatorizados evaluados indican que los agentes trombólíticos aceleran la resolu-

ción del trombo durante las primeras 24 h después de iniciado el tratamiento según algunas medidas angiográficas, gammagráficas o hemodinámicas, pero este efecto desaparece pasado este período de tiempo. El corto tiempo de vida media que tienen este tipo de fármacos y la entrada en funcionamiento de la fibrinólisis fisiológica podrían explicar parcialmente la inmediatez de ese efecto. Por otro lado, los estudios evaluados consideran un período ventana o período de tiempo desde el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento de 3-5 días, lo que parece excesivo si se compara con el período máximo de 3-6 h establecido por el mismo tipo de tratamiento en el infarto agudo de miocardio y el infarto cerebral isquémico^{11,28}. En los casos de TEP más graves y hemodinámicamente comprometidos, el período ventana podría tener una gran importancia en la eficacia del tratamiento y en el pronóstico de la enfermedad²⁹. Aun así, ésta es una hipótesis que debería probarse experimentalmente, ya que los resultados del metaanálisis realizado señalan que no hay una buena correlación entre las medidas gammagráficas hemodinámicas –que podríamos llamar medidas intermedias o sustitutas³⁰– y las medidas del resultado final como la mortalidad.

Por último, a las grandes ventajas del método metaanalítico, como las de dilucidar resultados contradictorios, incrementar la potencia estadística, mejorar la validez externa o aumentar la precisión en la estimación de un determinado efecto²⁷, hay que añadir algunas limitaciones. Entre éstas destaca el sesgo de selección, ya sea a causa de una búsqueda bibliográfica inapropiada o a causa del llamado sesgo de publicación^{31,32}. Este sesgo se refiere a que los estudios con resultados negativos, es decir, aquellos que no han podido probar las hipótesis de trabajo planteadas, tienen una menor probabilidad de ser publicados respecto a los estudios con resultados positivos y, por tan-

to, tendrán una menor probabilidad de ser incorporados en un estudio³³. En el caso del tratamiento trombólítico en la TEP, este posible sesgo de publicación influiría los resultados del metaanálisis realizado en el sentido de no diferencia entre tratamientos, lo que reforzaría los resultados y las conclusiones de este trabajo.

Agradecimiento

Los autores quieren agradecer a la Dra. E. Jovell y a Marta Solé su colaboración en la realización de este trabajo y a los Dres. J.M. Grau, M. Monreal, R. Tresserras y J.V. Pons sus valiosos comentarios y aportaciones al manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-938.
- Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982; 73: 822-826.
- Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1.425-1.426.
- Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An International Multicentre Trial. *Lancet* 1975; 2: 45-51.
- Barritt DW, Jordon SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1.309.
- Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108 (Supl): 312-334.
- Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Büller HR, Cate JWT. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 279-284.
- Porter JM, Taylor LM. Current status of thrombolytic therapy. *J Vasc Surg* 1985; 2: 239-249.
- Goldhaber SZ. Tissue plasminogen activator in acute pulmonary embolism. *Chest* 1989; 95 (Supl): 282-289.
- Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, Hirsh J, Calif RM. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108 (Supl): 291-301.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
- Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1,000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
- Urokinase Pulmonary Embolism Trial Group. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results. A cooperative study. *JAMA* 1970; 214: 2.163-2.172.
- Tibbitt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EWL, Hamill J, Holt JM et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and hepa-

- rin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974; 1: 343-347.
16. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978; 203: 465-470.
 17. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration* 1988; 54: 162-173.
 18. PIOPED Investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 97: 528-533.
 19. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruckshank M, Meech J, Turpie AG et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98: 1.473-1.479.
 20. Dalla-Volta S, Palla A, Santolocandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. *Plasmi-*
 21. *nogen activator Italian multicenter study*, 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 520-526.
 22. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-511.
 23. Miller GAH, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J* 1971; 2: 681-684.
 24. Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health measures. Statistics and strategies for evaluation. *Control Clin Trials* 1991; 12 (Supl): 142-158.
 25. Anderson DR, Levine NN. Thrombolytic therapy for the treatment of acute pulmonary embolism. *Can Med Assoc J* 1992; 146: 1.317-1.324.
 26. Kessler CM. Modern treatment of pulmonary embolism. *Lung* 1990; 168 (Supl): 841-848.
 27. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Am Coll Physicians* 1987; 107: 224-233.
 28. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.581-1.587.
 29. Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for venous thromboembolism. *Baillière's Clin Haematol* 1990; 3: 693-704.
 30. Gotzsche PC, Liberati A, Torri V, Rossetti L. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12: 238-246.
 31. Thacker SB. Meta-analysis. A quantitative approach to research integration. *JAMA* 1988; 259: 1.685-1.689.
 32. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316: 450-455.
 33. Chan SS, Sacks HS, Chalmers TC. The epidemiology of unpublished randomized control trials [resumen]. *Clin Res* 1982; 30: 234.