

Tratamiento ambulatorio de la Trombosis Venosa Profunda de miembros inferiores con Heparina de Bajo Peso Molecular.

Outpatient management of deep venous thrombosis in the lower limbs with LMWH.

M.P. Vela*, J.R. Benito**, D. Damborenea***, G. Iruin****, F. Bardón*, E. Perez*, T. Rodríguez*, A. Del Campo*, J. A. García-Alonso*.

* Unidad de Angiología y Cirugía Vascular, ** Servicio de Urgencias, *** Servicio de Hospitalización a Domicilio, **** Servicio de Hematología. Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

RESUMEN

OBJETIVOS: Desarrollar un protocolo básico de diagnóstico ante la sospecha de Trombosis Venosa Profunda (TVP) en urgencias y establecer criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento ambulatorio con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM).

DISEÑO: Se realizó una búsqueda en Medline desde 1985 a 2002 utilizando como palabras clave: tratamiento ambulatorio, trombosis venosa profunda y heparina de bajo peso molecular. Se evaluaron criterios de inclusión atendiendo a: localización de la TVP, edad, posibilidad de seguimiento y aceptación por parte del paciente. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaban alto riesgo de complicación por retrombosis o sangrado, o síntomas de Embolia Pulmonar (EP) o necesidad de hospitalización por otro motivo.

El protocolo fue aprobado por todos los servicios implicados.

CONCLUSION: Recomendamos atender a unos criterios de inclusión/ exclusión si se plantea el tratamiento ambulatorio de una trombosis venosa profunda además de disponer de un sistema de seguimiento extra-hospitalario del paciente.

PALABRAS CLAVE: tratamiento ambulatorio, trombosis venosa profunda y heparina de bajo peso molecular.

SUMMARY

OBJECTIVES: To develop a basic diagnostic protocol of deep venous thrombosis (DVT) in emergency department and to establish inclusion and exclusion criteria for outpatient management with Low Molecular Weight Heparin (LMWH).

DESIGN: We carried out a search in Medline from 1985 to 2002 using as key words: outpatient and home treatment, deep venous thrombosis and Low Molecular Weight Heparin. We evaluated inclusion criteria paying attention to thrombus location, age, possibility of follow up and non patient's refusal. We excluded those patients at high risk of complications for recurrent thrombosis or bleeding, or symptoms of pulmonary embolism or the need for hospitalisation due to another illness. The protocol was approved for all involved services.

CONCLUSION: We recommend to pay attention to inclusion and exclusion criteria if you are planning outpatient treatment of deep venous thrombosis in addition to have the availability of outpatient follow up system.

KEY WORDS: outpatient and home treatment, deep venous thrombosis and Low Molecular Weight Heparin.

LABURPENA

HELBURUAK: Oinarritzeko diagnostiko-protokolo bat sortzea Tronbosi Benoso Sakon (TBS) baten susmoa dagoenean erabiltzeko, eta inklusio/esklusio irizpide batzuk ezartzea Pisu Molekular Baxuko Heparina (PMBH) bidezko tratamendu ambulatoriorako.

DISEINUA: Bilaketa bat egin zen Medline-n, 1985etik 2002ra, honako termino hauek erabiliz hitz gako modura: tratamendu ambulatorioa, tronbosi benoso sakona eta pisu molekular baxuko heparina.

Inklusio-irizpideei dagokionez, kontuan hartu ziren TBSaren kokapena, adina, segimendurako aukerak eta pazientearen onespina. Kanpoan geratu dira pazienteak: konplikazio-arrisku handia zutenak erretronbosiagatik edo odolusteagatik, Biriketako Enboliaren (BE) sintomak zituztenak edota beste arrazoi bategatik ospitaleratu behar zirenak. Inplikaturiko zerbitzu guztiak onartu zuten protokoloa.

ONDORIOA: Hona hemen gure aholkua: inklusio/esklusio irizpide batzuk kontuan hartzea tronbosi benoso sakonen tratamendu ambulatorioan, eta ospitalez kanpoko sistema bat ezartzea pazientearen segimendurako.

HITZ GAKOAK: tratamendu ambulatorioa, tronbosi benoso sakona eta pisu molekular baxuko heparina.

Correspondencia:

Dr. M.P. Vela
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital de Cruces, Barakaldo
48903 Barakaldo, Bizkaia

Recibido: 30/04/2002

Aceptado: 2/02/2004

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en sus dos manifestaciones, la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) supone de 300.000 a 600.000 ingresos anuales en EEUU y al menos 50.000 muertes al año (1).

En muchos casos la TVP pasa desapercibida y las prevalencias descritas, 160/100.000 habitantes/año, no reflejan la realidad fielmente (2).

Faltan estudios epidemiológicos fiables referidos a nuestro medio aunque, Arnalich publica datos del Ministerio de Sanidad referidos a pacientes ingresados en el 2000 y desde marzo de 2001 existe un registro informatizado de enfermedad tromboembólica "RIETE".

El tratamiento clásico de la TVP implicaba el uso de anticoagulantes, en principio, heparina no fraccionada vía intravenosa (IV) ajustada al tiempo de tromboplastina parcial activada durante un período mínimo de cinco días precisando para ello ingreso hospitalario. Simultáneamente se comenzaba la pauta de anticoagulación oral que se prolonga de tres a seis meses, bajo monitorización periódica del tiempo de protrombina (3).

El objetivo era y es, evitar la extensión y embolización de los trombos venosos en el momento agudo del proceso, prevenir los episodios recurrentes y minimizar en lo posible las secuelas tardías ya que a los cinco años un 23% de pacientes presentará recurrencia y un 16% síndrome postflebitico (4).

La aparición de las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM) supuso una verdadera revolución ya que mejoraban la bio-disponibilidad con una vida media más larga, mejoraban la actividad antitrombótica con una respuesta anticoagulante más predecible y menor actividad antiplaquetaria, la vía de administración era subcutánea y se simplificaron los controles biológicos con lo que mejoraba el confort del paciente.

La heparina actúa uniéndose a la Antitrombina III, inhibiendo fundamentalmente la Trombina (Factor IIa) y el factor X activado (Xa).

Las HBPM, por tener cadenas de menor longitud, forman un complejo binario heparina/AT III que les confiere una acción inhibitoria dos ó tres veces mayor contra el factor Xa que contra la trombina (3).

El resultado es una buena eficacia antitrombótica, con un efecto anticoagulante global disminuido y, por tanto, menor probabilidad de hemorragia.

La primera cuestión que se planteó fue si las nuevas heparinas eran tan eficaces y seguras como ya había demostrado ser la heparina estándar. Según datos de Leizorovicz (5) publicados en 1994, Lensing (6) publicados en 1995 y Dolovich (7) en el 2000 las HBPM son tan eficaces sino más que la heparina estándar IV en el tratamiento de la ETV con un nivel de evidencia I.

Las propiedades farmacológicas de las HBPM a las que hemos aludido plantearon la posibilidad de administrar dosis fijas, ajustadas al peso del paciente, por vía subcutánea a enfermos con TVP aguda y rebajar la monitorización en el laboratorio. Se comenzó así a perfilar la idea de reducir los días de estancia hospitalaria e incluso de desarrollar el tratamiento de forma ambulatoria. Los resultados de ensayos controlados evaluados por la Cochrane Library y publicados en el 2001 sugieren que el tratamiento ambulatorio es coste-efectivo (8).

Por otro lado las HBPM han evolucionado rápidamente, pasamos de usarlas como profilaxis de la ETV a usarlas como tratamiento completo en principio con dos dosis diarias y en la actualidad con dosis única al día de manera ambulatoria.

Debemos aclarar que las distintas heparinas de bajo peso molecular de las que disponemos en el mercado no son intercambiables entre sí, la OMS las considera fármacos individuales y se han de atender a las recomendaciones particulares de cada una de ellas.

Objetivos

En nuestra Unidad de Angiología y Cirugía Vascul ar se propuso como prioridad el desarrollar un protocolo básico de actuación ante la sospecha de TVP y establecer criterios de inclusión / exclusión para el tratamiento ambulatorio con HBPM. Posteriormente dicho documento de trabajo fue consensuado con los equipos implicados: Urgencias, Hospitalización a Domicilio y Hematología.

Entre todos hemos puesto en marcha este proyecto con el ánimo de ofrecer el mejor tratamiento posible a nuestros pacientes en el momento actual sin despreñar el ahorro económico que supone y esperamos poder ofrecer resultados en un futuro próximo.

Factores de riesgo de la ETV

Además de las situaciones clásicas de trombofilia congénita (déficit de proteínas C, S, déficit de antitrombina, mutación del factor V Leiden, mutación 20210 A del gen de la protrombina, hiperhomocisteinemia, anticuerpos antifosfolípido...) se consideran factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa (9):

TABLA 1

1. Edad Mayor de 40 años
2. Inmovilización de mas de 4-5 días
3. Obesidad
4. Antecedentes de TVP o TEP previos
5. Neoplasia, con o sin cirugía añadida
6. Cirugía Mayor
7. Cirugía ortopédica de cadera o rodilla
8. Fractura de pelvis, fémur o tibia
9. Insuficiencia cardiaca ICC, IAM
10. Sepsis posquirúrgica u otras
11. Enfermedad inflamatoria intestinal
12. Varices en MMII
13. Tratamiento con estrógenos, embarazo y puerperio
14. Parálisis de MMII
15. SDM nefrótico, Paraproteinemia, Hemoglobinuria paroxística, Enf. de BehVet... etc.

ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa, THRIFT: Thromboembolic Risk Factors consensus group, TVP: Trombosis Venosa Profunda, TEP: TromboEmbolismo Pulmonar, ICC: Insuficiencia Cardiaca Congestiva, IAM: Infarto Agudo de Miocardio, MMII: Miembros Inferiores, SDM: Síndrome. Factores de riesgo de la ETV. THRFT en BMJ 1992; 305: 567-574.

Diagnóstico de las TVP

Es necesario dejar sentado que el diagnóstico clínico NO es específico ni suficiente. Cuando se hace éste solo se confirma la TVP en menos del 50% de los casos (10). Ante la sospecha clínica de TVP es obligatoria la confirmación objetiva con pruebas diagnósticas.

TABLA 2

Predicción de la probabilidad pre-test para TVP:		
- Cáncer activo (en TTO actual o en los seis meses previos o paliativo)		1 punto
- Parálisis, paresia o inmovilización reciente de los MMII		1 punto
- Encamamiento reciente > de 3 días		1 punto
- Cirugía mayor en el último mes		1 punto
- Dolor localizado sobre el trayecto del sistema venoso profundo		1 punto
- Pierna inflamada en su totalidad		1 punto
- Tumefacción de la pantorrilla sintomática >3 cm (10 cm debajo TT)		1 punto
- Edema indurado confinado a la extremidad sintomática		1 punto
- Aparición de venas superficiales colaterales, no varicosas		1 punto
- Diagnóstico alternativo tan probable o más que la TVP		-2 puntos
En pacientes ambulatorios con pierna sintomática se clasifica el riesgo de TVP en:		
- Riesgo alto	si tiene ≥ 3 puntos	
- Riesgo moderado	si tiene 1 ó 2 puntos	
- Riesgo bajo	si tiene ≤ 0 puntos	

Predicción de la probabilidad pre-test para TVP. Publicado por Wells et al en Lancet 1997; 350: 1795-1798. TTO: Tratamiento, MMII: Miembros Inferiores, TT: Tuberosidad Tibial, TVP: Trombosis Venosa Profunda.

• **Diagnóstico clínico:**

A pesar de las limitaciones del diagnóstico clínico que acabamos de mencionar, el primer paso en la evaluación de un paciente con sospecha de TVP es la historia y exploración física ya que éstas pueden condicionar todo el proceso.

Los pacientes con TVP sintomática suelen presentar dolor, edema, hipersensibilidad en el trayecto del sistema venoso profundo, eritema o cianosis. Estos hallazgos son causados por la obstrucción venosa e inflamación perivascular pero pueden aparecer en tromboflebitis superficiales, celulitis, rotura de quiste de Baker...etc.

El médico ha de decidir si éstos síntomas son más probablemente debidos a una TVP o existe una alternativa diagnóstica mejor. Para ello se recomienda el uso de modelos clínicos estandarizados. El primero de ellos, que intenta determinar la "probabilidad pre-test" de padecer una TVP, fue diseñado y validado por Wells y colaboradores en pacientes no ingresados con sospecha de TVP (11).

Aplicando este método, los pacientes ambulatorios sintomáticos y con al menos un factor de riesgo tiene un 85% de probabilidad de sufrir realmente una TVP, mientras que aquellos que presentan síntomas atípicos sin factores de riesgo añadidos solo tienen un 5% de probabilidad de padecerla (10).

• **Pruebas objetivas:**

En la mayoría de los estudios que se publican la estrategia diagnóstica se basa en la combinación de los modelos clínicos de probabilidad pre-test, ultrasonografía y dímero-D lo que ha reducido bastante la necesidad de realizar flebografías con contraste (12).

Ecografía: En nuestro centro se realiza eco-doppler como primera prueba diagnóstica en pacientes con probabilidad pre-test alta o moderada de sufrir TVP.

Aunque hoy por hoy la Flebografía ascendente sigue siendo el estándar de referencia lo cierto es que el Eco-doppler con /

TABLA 3

Protocolo diagnóstico ante un primer episodio de TVP:		
PROB. PRE-TEST	ECO-DPP	ACTITUD A SEGUIR
Alta	Positivo	Dgto. TVP
Alta	Negativo	Evolución, Anticoagular, Pedir Flebografía.
Media	Positivo	Dgto. TVP
Media	Negativo	Evolución, Anticoagular, Pedir Flebografía.
Baja*	Positivo	Dgto. TVP
Baja	Negativo	Descarta TVP

Protocolo diagnóstico ante un primer episodio de TVP. TVP: Trombosis venosa Profunda, Dgto: Diagnóstico.

sin color es el método diagnóstico más utilizado en la mayoría de los servicios de urgencias con una sensibilidad del 97% (95% CI, 83-100%) y especificidad del 97% (95% CI, 86-100%) en el territorio femoral y poplíteo. En el territorio infrapoplíteo la sensibilidad y especificidad son menores (60%-70%) pero están mejorando junto con la experiencia de los exploradores (13).

Dimero-D: Detecta fragmentos en forma de dímeros de fibrina circulantes en sangre. En general, un resultado positivo no es útil ya que puede estar elevado no solo en procesos tromboticos sino también en infecciones, neoplasias, post-operatorios, embarazo... etc.

Por el contrario, un resultado negativo (habitualmente < 500mg/litro) puede excluir la existencia de TVP con un gran valor predictivo negativo, VPN (14).

Desafortunadamente, los test comercializados que detectan dimero-D varían en sensibilidad y especificidad y los resultados obtenidos no pueden extrapolarse de unos a otros. La sensibilidad mayor (95%) se obtiene con test basados en el método ELISA (enzima-inmunoanálisis): VIDAS D-D, Tinaquant, Fibrinostika...(15).

Los resultados obtenidos en recientes estudios de cohortes sugieren que se puede excluir el diagnóstico de TVP en pacientes ambulatorios que presentan una baja probabilidad pre-test y un resultado negativo de dimero-D (16).

De hecho, en otros centros se realiza determinación de dimero-D como primera prueba diagnóstica en pacientes ambulatorios con probabilidad pre-test baja y si el resultado es negativo no se realiza eco-doppler y se descarta el diagnóstico de TVP.

Flebografía ascendente: Ya hemos mencionado que sigue siendo el estándar de referencia. Dado que es una prueba invasiva y precisa la administración de contraste se reserva para aquellos pacientes con probabilidad pre-test alta o media y eco-doppler negativo (no olvidar la posibilidad de una trombosis de vena iliaca aislada que podría pasar desapercibida en el eco rutinario) y en general en pacientes donde existe discordancia entre clínica y pruebas diagnósticas.

• Diagnóstico de TVP recurrente:

El esquema diagnóstico es similar al expuesto para un primer episodio de TVP, pero nos encontramos con factores que modifican la probabilidad clínica pre-test como son la existencia de SDM postflebitico (ya que a veces es difícil distinguir si los síntomas son debidos a una nueva trombosis o no) y el uso habitual de anticoagulantes.

TABLA 4

Protocolo diagnóstico en TVP recurrente con probabilidad pre-test alta y media:	
1. Eco-dpp (+) y el anterior (+): – Con aumento del trayecto afectado – No se puede determinar la extensión	Recurrencia de TVP Ingreso, Anticoagular, Pedir Flebografía.
2. Eco-dpp (-) – Si Eco-dpp vuelve a ser (-) – Si Eco-dpp (+)	Anticoagular y repetir en 7 días o Flebografía Flebografía Dgto. de TVP

Protocolo diagnóstico en TVP recurrente con probabilidad pre-test alta y media.
Eco-dpp: Eco-doppler, TVP: Trombosis Venosa Profunda, Dgto: Diagnóstico.

En pacientes con probabilidad clínica pre-test baja podemos utilizar la determinación del dimero-D pero, a los inconvenientes que ya hemos señalado anteriormente hay que añadir que no está validado en TVP recurrente.

Si la sospecha clínica sigue siendo alta aunque las pruebas diagnósticas sean discordantes o no puedan realizarse se admite iniciar el tratamiento anticoagulante y si la respuesta es buena estaría a favor de una recurrencia.

Estudios complementarios

Ante la sospecha de TVP es necesario realizar estudios analíticos encaminados a descubrir el teórico origen de la trombosis o si existe alguna enfermedad subyacente.

En Urgencias solicitamos:

- Hemograma, Coagulación, Glucemia, Urea, Creatinina, Iones.
- Rx. Tórax y ECG.

En el momento agudo (Hospitalización a domicilio):

- Perfil general, hepático y renal. LDH y Proteinograma. Colesterol y TG.

- Marcadores Tumorales y Eco Abdomino-pélvico, si procede.

No debemos olvidar:

1. Investigar la existencia de TEP, (gamma-grafía, TAC helicoidal...).

2. Descartar Trombofilia si:

- Primer episodio de TVP con menos de 45 años.

- Trombosis recurrente (mas de un episodio).

- Antecedentes familiares de TVP.

- Localizaciones inusuales de las TVP: mesentérica, porta, renal...

En caso positivo se remite al servicio de hematología para estudio posterior.

3. Descartar Neoplasia en TVP idiopáticas (aquellas en las que no se reconoce un factor de riesgo desencadenante).

El diagnóstico de neoplasia tras TVP en los siguientes dos años se sitúa entre 1,9% y 7,5 % en pacientes de más de sesenta años (17) siendo más frecuente durante el primer año.

Los tipos de cáncer más frecuentes asociados a TVP son los de próstata, páncreas, colon, mama y pulmón (18).

Se deben de investigar entre 13 y 50 pacientes (NNT) con patología venosa tromboembólica para detectar 1 caso de Neoplasia oculta (19).

Aunque siguen existiendo controversias respecto a la necesidad de realizar esta búsqueda, en principio, somos partidarios de ella: Marcadores y eco abdomino-pélvica se han considerado, junto con el servicio de Oncología, pruebas básicas de screening tumoral.

Criterios de inclusión para tratamiento ambulatorio TVP (20)

1. TVP documentada (Eco-dpp/ flebografía) en territorio femoral y/o sural (en general por debajo del ligamento inguinal).

Las TVP ilio-femorales o ilio-cavas son candidatas a ingreso en el hospital.

2. Edad: entre 18 y 75 años.

3. Posibilidad de seguimiento por parte de servicio de Hospitalización a domicilio.

4. Hoja informativa sobre la patología y el tratamiento que se entrega al paciente.

Criterios de exclusión para tratamiento ambulatorio TVP (20)

- *General:*
- Ingreso por otros motivos distintos de la TVP (enf. subyacente grave)
- Embarazo (contraindicación relativa)
- Alergia a la Heparina
- Síntomas locales severos
- Paciente que vive solo o no es posible el seguimiento
- *Alto riesgo potencial de complicaciones: Trombosis recurrente o sangrado:*
- Más de dos episodios tromboembólicos previos (trombofilia)
- Trombofilia hereditaria conocida (déficit AT, prot. Cy S)
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina
- Sangrado:*
- Hemoglobina < 9g/dl al diagnosticar la TVP
- Sangrado activo/ Alto riesgo de hemorragia:
 - Sangrado activo, incluido sangre oculta en heces
 - IRC en las pasadas 6 semanas
 - Cirugía mayor en las pasadas 2 semanas
 - Plaquetas < 75.000/mm cúbico
 - IRC en hemodiálisis (otros, ya con creatinina > 2mg/ml)
 - Insuficiencia hepática y otras patologías con alto índice de hemorragias.
- Signos o síntomas de TEP o reserva cardiopulmonar baja:*
- Sospecha clínica de TEP, disnea o dolor torácico.
- Signos vitales anormales: taqui/bradipnea; temperatura > 38°C; TA < 100mmHg Hipoxemia; Hipercapnia.
- Isquemia o arritmia en ECG

Tratamiento ambulatorio de las TVP (21)

- En general se contemplan dos situaciones:
- 1. Tratamiento extrahospitalario completo.
- 2. Tratamiento con breve estancia hospitalaria (dos días).
- Todas ellas responden a un mismo patrón de tratamiento:
- 1. Analítica en urgencias antes de comenzar el tratamiento.
- 2. Vigilar cifra de plaquetas en analíticas sucesivas.
- 3. Comenzar con HBPM a las dosis recomendadas por vía subcutánea (ver tabla)

TABLA 5

Dosis recomendadas por vía subcutánea (HBPM):		
- Innohep (Tinzaparina)	175 UI anti-Xa/Kg/24 h	
- Fraxiparina (Nadroparina)	171 UI anti-Xa/Kg/24 h	85,5 UI/Kg/12 h
- Fragmin (Dalteparina)	200 UI anti-Xa/Kg/24 h	100 UI/Kg/12 h
- Clexane (Enoxaparina)	150 UI anti-Xa/Kg/24 h	100 UI/Kg/12 h

Dosificación de las distintas HBPM por vía subcutánea. UI anti-Xa: Unidades Internacionales anti factor X activado.

4. Añadir Anticoagulantes Orales (ACO) 3 mg, al quinto día de haber iniciado el tratamiento con HBPM (según protocolo del servicio de Hematología).
5. Mantener al menos dos días de tratamiento superpuesto con HBPM y ACO.
6. Mantener la HBPM hasta alcanzar INR entre 2 y 3 en dos muestras consecutivas.
7. Informar al paciente de los signos de mala evolución: Disnea, dolor torácico, tos, hematemesis, hematuria, melenas, hemorragia nasal, hematomas...etc.
8. Conservar el contacto con el paciente: Servicio de Hospitalización a Domicilio o Urgencias Hospitalarias.
9. No olvidar el estudio de las causas de TVP (Trombofilia y/o Neoplasia).
10. La deambulacion se inicia precozmente (desde el primer, segundo día).
11. Añadir medias de compresión o vendaje elástico desde el primer día.
12. Mantener ACO de tres a seis meses mínimo o indefinidamente según clínica y situación de cada paciente.
13. Seguimiento en consultas externas en 1,3 y 6 meses.

Referencias bibliográficas

1. Meissner MH, Strandness E Jr. Pathophysiology and natural history of acute deep vein thrombosis en Rutherford Vascular Surgery V ed. Saunders 2000 pp 1920-1937.
2. Casals Solé FJ: Trombosis Venosa: Trombosis venosa de extremidades inferiores ed Masson 1999 pp 33-52
3. De Marino P, Díez F, Carpintero LA, Mateo AM, Carrera S, Del Río L, et al. HBPM en el tratamiento de la TVP. *Angiología* 1999; 3: 125-136.
4. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin thromb Hemost* 2002 Jun; 28 Suppl 2: 3-13.
5. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of LMWH and unfractionated heparin in initial treatment of DVT: a meta-analysis. *BMJ* 1994; 309: 299-304.
6. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of DVT with LMWH: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 601-607.
7. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing LMWH with unfractionated heparin in the

- treatment of venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 181-188.
8. Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for DVT (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update software.
9. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) consensus group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *BMJ* 1992; 305: 567-574.
10. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al: Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:1326-1330.
11. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al: Value of assessment of pre-test probability of DVT in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-1798.
12. Hirsh J, Lee AY. How we diagnose and treat DVT. Henderson research centre and the department of medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. *Blood* May 2002 vol 99, Nº 9: 3102-3110.
13. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J: The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected DVT and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044-1049.
14. Elias A, Aptel I, Huc B, Chale JJ, Nguyen F, Cambus JP, et al: D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. *Throm Haemost* 1996; 76: 518-522.
15. Lee AY, Ginsberg JS: Laboratory diagnosis of venous thromboembolism. *Bailliers Clin Haematol* 1998; 11: 587-604.
16. Aschwanden M, Labs KH, Jeanneret C, Gehrig A, Jaeger KA. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of DVT. *J Vasc Surg* 1999; 30: 929-935.
17. Sorensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary DVT or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-1173.
18. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients; which cancers. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1316-1318.
19. Arterburn DE, Richardson WS. Should we look further for cancer in a patient with venous thromboembolism?. *West J Med* 2000; 172: 325-328.
20. Yusen RD, Haraden BM, Gage BF, Woodward RS, Rubin BG, Botney MD. Criteria for outpatient management of proximal lower extremity deep vein thrombosis. *Chest* april 1999; 115: 972-979.
21. Achkar A, Samama MM. Comment traiter en pratique une thrombose veineuse profonde en ambulatoire?. *Journal des Maladies Vasculaires* 1999; 24,1: 58-65.