Documento de Consenso sobre Tratamiento Extrahospitalario de la Trombosis Venosa

Grupo de Trabajo del Capítulo de Flebología
de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular

Coordinador:

J.A. Masegosa-Medina
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital General de Albacete
Albacete

Ponentes:

Dr. J. Álvarez
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Central de Asturias
Oviedo

Dr. M.A. Cairols
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Prínceps d'Espanya
L'Hospitalet de Ll., Barcelona

Dr. P. Carreño
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital de Mataró
Mataró, Barcelona

Dr. F.J. Casals
Servicio de Hematología
Hospital Clínic
Barcelona

Dr. V. Martín-Paredero
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Joan XXIII
Tarragona

Dr. J. Romera
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Prínceps d'Espanya
L'Hospitalet de Ll., Barcelona

Secretaría técnica:

Sra. Y. Solá
Farmacusi
Barcelona

Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, tras la isquemia coronaria y el ictus. La incidencia se cifra alrededor de 160 casos/100.000 habitantes y año.

Desde 1960, y gracias a Barrit y Jordan, sabemos que la heparina es eficaz en el tratamiento de la TVP. El tratamiento clásico de la TVP ha sido mediante ingreso hospitalario para perfusión de heparina sódica intravenosa, y su dosificación se ajusta con controles analíticos del TTPA. En los últimos años, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han desplazado a la heparina no fraccionada (HNF) en el tratamiento de esta enfermedad, tras comprobarse que son igual de seguras y eficaces. Las razones de esta modificación del tratamiento son, entre otras:

- Mayor vida media plasmática de las HBPM.
- Mayor biodisponibilidad.
- Mejor predicción de la respuesta anticoagulante (AC).
- Dosis ajustadas al peso una o dos veces al día.
- Las HBPM no precisan test de laboratorio de control.
- Menor riesgo de trombocitopenia inducida.
- Potencial menor riesgo de osteopenia.

La facilidad en la administración y los innecesarios controles analíticos, salvo en situaciones concretas, han abierto la posibilidad del tratamiento ambulatorio, cuya práctica se ha generalizado tras la publicación de diferentes trabajos que validaban esta modalidad terapéutica.

Si consideramos que el tratamiento domiciliario de la trombosis venosa (TV) es una alternativa válida, que aporta ventajas para el paciente y ahorra recursos a la administración sanitaria, podemos afirmar que no en todos los casos se realiza con el rigor y los requerimientos necesarios, quizás debido a la falta de medios diagnósticos en algunos niveles de la atención sanitaria; también por la saturación de los servicios de urgencias o de las camas hospitalarias, y –por qué no decirlo– quizás también por desconocimiento de algunos profesionales del estado actual del problema.

Creemos que es obligación de las sociedades científicas proporcionar información a los profesionales sobre el estado actual de los conocimientos en determinadas materias, y facilitar guías terapéuticas que permitan la generalización de una buena praxis médica. Esta ha sido la intención que ha motivado la elaboración de este documento de consenso sobre tratamiento extrahospitalario de la TVP por parte del Capítulo de Flebología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV).

El documento se ha diseñado para dar respuesta a cinco preguntas:

- *¿Puede realizarse?* La respuesta sería si esta opción terapéutica es segura y eficaz.
- *¿A quién?* La respuesta nos permitiría conocer los criterios de inclusión y exclusión.
- *¿Con qué?* Situación actual de los conocimientos sobre el tratamiento AC.
- *¿Cómo?* Organización y requisitos necesarios para su puesta en marcha.
- *¿Para qué?* Saber si el paciente se beneficia de ello (estudios de calidad de vida) y si supone un ahorro para el sistema sanitario (estudios económicos).

Para su redacción se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática desde 1996, y se seleccionaron 248 publicaciones, las cuales revisaron los componentes del grupo de consenso. Cada uno de los miembros se encargó de analizar una de las preguntas y propuso un documento provisional que se sometió a discusión, para su corrección y redacción definitiva.

Seguridad y eficacia

Si bien los conceptos de eficacia y seguridad se conocen, su cuantificación varía. Así, la eficacia se mide con la valoración de la presencia de enfermedad tromboembólica recidivante durante el tratamiento; no sólo la recidiva de un evento trombótico en miembros inferiores (MMII), sino también la aparición de un embolismo pulmonar (EP), que en definitiva son dos formas clínicas de expresión de la misma enfermedad. La seguridad se mide en función de la incidencia de mortalidad y complicaciones secundarias al tratamiento, básicamente hemorragias y plaquetopenias.

La seguridad y eficacia del tratamiento ambulatorio de la TVP de los MMII se planteó por primera vez en 1996 en dos grandes ensayos clínicos, Koopman y Levine. Sorprendentemente, desde entonces y a pesar de la gran cantidad de literatura publicada al respecto, con la excepción de un ensayo clínico menor [4], no se han realizado ensayos clínicos bien diseñados y con un número suficiente de pacientes. Por consiguiente, todo lo que sabemos sobre la seguridad y eficacia de esta modalidad terapéutica se basa en estos tres ensayos clínicos. El resto de literatura publicada son metanálisis y trabajos de metodología deficiente que debilitan el poder de sus conclusiones, en general ensayos no controlados.

El problema se agrava cuando, si se analizan estos dos grandes ensayos aleatorios y controlados, encontramos que también adolecen de importantes problemas metodológicos. Los criterios de exclusión son demasiado amplios: en el estudio Koopman, un 31% de exclusiones, y en el de Levine, un 67%. El escaso porcentaje de pacientes que realizaron el tratamiento domiciliario: en el de Koopman, un 36%, y en el de Levine, un 50%. En las dos ramas terapéuticas, ingreso y ambulatorio, el tratamiento se administró inicialmente en algunos casos con el paciente ingresado, y no se tuvo en cuenta la etiología de la trombosis. En el trabajo de Boccalon no se especifica el método de aleatori-

Tabla I. Resultados de eficacia y seguridad (A: ambulatorio; H: hospitalario).

Ensayo clínico	Recurrencias		Muerte 6 meses		Sangrado mayor		Sangrado menor	
	A	H	A	H	A	H	A	H
Koopman	6,9%	8,6%	6,9%	8,1%	0,5%	2,0%	13,4%	7,6%
Levine	5,3%	6,7%	4,5%	6,0%	2,0%	1,2%	2,4%	2,3%
Boccalon	1,0%	1,9%	1,0%	1,0%	1,9%	0,9%	9,9%	8,7%

zación y no se mencionan las exclusiones. Por todo ello, los resultados obtenidos se deben interpretar con cautela, y las conclusiones, con reparos.

Van den Belt, en una revisión para la Cochrane Library en 1999 [53], concluyó que no había diferencias significativas en relación con la eficacia y seguridad entre los dos grupos de tratamiento.

En resumen, la mayoría de los trabajos concluyen que el tratamiento ambulatorio de la TVP de MMII es igual de seguro y efectivo que el tratamiento hospitalario. Sin embargo, debido a la tasa de complicaciones, equiparable en ambos grupos, nos tendríamos que preguntar si el paciente que recibe el tratamiento hospitalario goza de la posibilidad de un tratamiento de las complicaciones, más rápido y adecuado que el ambulatorio. La respuesta de la literatura es que esta situación resulta infrecuente, y, por el contrario, hay un gran número de pacientes que se podrían beneficiar de esta modalidad terapéutica. No obstante, el paciente ambulatorio precisa una supervisión para compensar esta posible desventaja.

Del análisis de los resultados de la literatura se pueden concluir unas recomendaciones que nos permitirían mejorar las condiciones de seguridad y eficacia:

- *Recomendación 1.* Se considerará tratamiento ambulatorio de la TVP de MMII todo aquel que se efectúe totalmente sin ingreso o que éste sea igual o inferior a 48 horas.
- *Recomendación 2.* La asignación de un paciente a una modalidad terapéutica, tratamiento ambulatorio frente a hospitalario, no debería hacerse de forma aleatoria y sí mediante unos criterios preestablecidos y consensuados previamente.
- *Recomendación 3.* No se necesita el *screening* sistemático de TEP en pacientes con TVP.
- *Recomendación 4.* En caso de TVP asociada a TEP clínicamente asintomático, no se contraindica el tratamiento ambulatorio.
- *Recomendación 5.* No se realizará ningún tratamiento ambulatorio de la TVP de MMII si el paciente no es controlado de cerca por el equipo médico correspondiente.

Criterios de inclusión y exclusión

Ante la sospecha clínica de trombosis venosa (TV), podremos comenzar tratamiento, pero la confirmación se realizará, de la forma más precoz posible, mediante eco-Doppler o flebografía. La simple sospecha clínica, apoyada o no en la positividad del dímero D, no nos permite confirmar el diagnóstico. Por tanto, no es adecuado continuar un tratamiento de TV, en régimen ambulatorio o con el paciente ingresado, sin confirmación diagnóstica.

- *Recomendación 6.* El criterio de inclusión para tratamiento domiciliario de TV deberá hacerse tras confirmación diagnóstica mediante eco-Doppler color o flebografía.

Los criterios de exclusión y, por tanto, la necesidad de ingreso para tratamiento, se hacen sobre la base de una serie de razones médicas, institucionales o propias del paciente, que enumeramos a continuación:

1. *Razones médicas de ingreso:*
   - Mal estado clínico general relacionado con su problema básico que aconseje su ingreso.
   - Enfermedad de base que requiera por sí misma hospitalización.
   - Alto riesgo de sangrado.
   - Dolor que necesita de narcóticos intravenosos.
   - Jóvenes menores de 18 años.
   - Insuficiencia renal crónica (acúmulo potencial de HBPM y aumenta el riesgo de sangrado).
   - Peso superior a 120 kg.
   - Flegmasía.
   - Embarazo.
   - Episodios previos de TVP o EP.
   - Uso previo de AC por más de 24-48 horas.
   - Enfermedades hipercoagulantes, trombocitopenias, enfermedades autoinmunes.
2. *Situación de cuidados domiciliarios:*
   - Pacientes en los que es difícil asegurar que cumplan con el tratamiento por motivos culturales o sociales (nivel cultural bajo, ausencia de teléfono, pobre higiene...).
   - Pacientes que viven solos.

Tabla II.

	Enoxiparina	Dalteparina	Tinzaparina	Nadroparina	Bemiparina
Relación anti-Xa/anti-IIa	3,3-5,3 : 1	1,9-3,2 : 1	1,5-2,5 : 1	2,5-4 : 1	8 : 1
Peso molecular	4.500	6.000	6.500	4.300	3.600
Vida media	2,7 h	2,1 h	1,5 h	2,5 h	4,5 h
Biodisponibilidad SC	91%	87%	90%	–	96%
Pico de actividad anti-Xa	3-5 h	3-4 h	4-6 h	3,5 h	2-3 h

Tabla III.

	Enoxiparina	Nadroparina	Dalteparina	Tinzaparina	Bemiparina
Inyección cada 12 h	100 UI (1 mg)/kg	85,5 UI/kg	100 UI/kg		
Inyección cada 24 h	150 UI (1,5 mg)/kg	171 UI/kg	200 UI/kg	175 UI/kg	115 UI/kg

3. *Elección por parte del paciente:*
   – Pacientes que no acepten o no firmen el consentimiento informado. Se debe explicar amplia y detenidamente la enfermedad que padece y sus riesgos.
4. *Logística de los servicios hospitalarios:*
   – Carencia de algún tipo de asistencia domiciliaria.
   – Pacientes que viven a gran distancia.

Tratamiento anticoagulante

– *Recomendación 7.* Cualquiera que sea la antigüedad de una TV, el tratamiento de inicio se realizará con heparina y no con AC orales.
– *Recomendación 8.* El tratamiento de elección de una TV debe realizarse con heparina fraccionada, siempre que no se prevea suprimir este tratamiento extemporáneamente, en cuyo caso se utilizará la HNF en perfusión continua.
– *Recomendación 9.* Todas las HBPM poseen, entre ellas, similar efectividad y seguridad, aunque existen sutiles diferencias que no alcanzan significación estadística.

Las HBPM existentes poseen distintas actividades de la relación anti-Xa/anti-IIa, diferentes vidas medias y alcanzan, a la misma dosis de actividad anti-Xa, distintas actividades anti-Xa en sangre, determinada a las 4 horas de su inyección subcutánea [5]. Teóricamente, y en base biológica, las HBPM que poseen un cociente más elevado tendrían una mejor capacidad antitrombótica y menor capacidad hemorrágica.

– *Recomendación 10.* La dosis de heparina a administrar se calculará sobre la base del peso del paciente.

La actividad anti-Xa que debe alcanzarse a las 4 horas de una inyección subcutánea, se sitúa entre 0,6-1,0 UI anti-Xa, cuando se administra cada 12 h, y entre 1,0-2,0 UI anti-Xa, cuando se realiza una sola inyección al día [25].

Aunque no existen ensayos clínicos de alto grado de fiabilidad que comparen la inyección diaria con la inyección cada 12 h en régimen totalmente ambulatorio [48], nada hace presuponer que no se alcancen similares resultados con las dos pautas de administración.

– *Recomendación 11.* No se necesita monitorizar el efecto de las HBPM (dosificación de la actividad anti-Xa a las 4 horas de la inyección), salvo en casos de obesidad, insuficiencia renal, embarazo o en ancianos, en que podrá adaptarse la dosis a este resultado. En cambio, durante el tratamiento heparínico en ambulatorio, debe monitorizarse la cifra de plaquetas, cada 5-7 días, y vigilar clínicamente al paciente por personal sanitario experto en estos tratamientos.
– *Recomendación 12.* Es fundamental implicar al paciente y su entorno en el conocimiento de la forma de inyección, de la importancia de la monitorización, la dosificación, las interacciones con otros fármacos y las complicaciones que el tratamiento AC pueden provocar. Si el paciente es incapaz de entenderlo y asimilarlo, al igual como sucede con el tratamiento con AC orales, no se aconseja realizar este tratamiento de forma ambulatoria.

– *Recomendación 13.* Al iniciar el tratamiento con AC orales, deberá realizarse conjuntamente con el tratamiento heparínico, en dosis plenas, hasta alcanzar un INR entre 2-3, y, como mínimo, se mantendrán ambos tratamientos durante 2 días consecutivos antes de suprimir la heparina. Cuando se proponga un tratamiento ambulatorio, puede recomendarse iniciarlo a partir del 5.º día después de comenzar el tratamiento heparínico.
– *Recomendación 14.* La duración total del tratamiento con AC de la TV dependerá de la persistencia y la importancia de la causa desencadenante y de la existencia e importancia de las causas predisponentes a su formación, sobre todo de antecedentes de trombosis previas. Se recomienda el estudio de trombofilia al finalizar el tratamiento.

El tratamiento con AC orales se mantendrá durante 6-12 semanas, si la trombosis era distal, tres meses si era proximal y secundaria a una causa que actualmente no existe (intervención quirúrgica, yeso), o entre tres y seis meses si no se conoce la causa. Si el paciente ha realizado una segunda trombosis, presenta cáncer en evolución, deficiencia en antitrombina o anticuerpos anticardiolipina, el tratamiento se prolongará durante un año o de forma indefinida. En otros casos, se individualizará la duración del tratamiento [29].

Estrategia para la realización del tratamiento

No debemos olvidar que la TVP es una enfermedad grave, que requiere:
– Tratamiento y seguimiento adecuados en la fase aguda.
– Investigación etiológica (trombofilias, tumores).
– Profilaxis de la secuela postrombótica.
– Controles periódicos por el angiólogo y cirujano vascular, para evaluación de la insuficiencia venosa residual.

– *Recomendación 15.* Los centros que quieran realizar tratamiento domiciliario de la TVP, deberán protocolizarlo, e incluir todos los estamentos intra y extrahospitalarios que participen en el tratamiento.

Posibilidad de iniciar el tratamiento desde el servicio de urgencias

Es posible iniciar el tratamiento desde el área de urgencias, siempre que se den las siguientes premisas:
1. Confirmación del diagnóstico de TVP con pruebas objetiva (eco-Doppler o flebografía).
2. Valoración por el angiólogo y cirujano vascular. Si no lo hubiese en el centro, lo realizaría el especialista encargado de la atención de las TVP.
3. Realizar en el área de urgencias los estudios básicos: hemograma, coagulación básica, recuento plaquetario, Rx de tórax, ECG, creatinina.
4. Valoración cuidadosa de los criterios de inclusión o exclusión.
5. Conformidad del paciente y la familia (consentimiento informado).
6. Asegurarse de que el paciente, al llegar a su domicilio, va a contar con la cobertura sanitaria adecuada; es decir, visita en 24 h del equipo de atención domiciliaria o atención primaria, con los que se haya coordinado su seguimiento. Se recomienda que la inyección de heparina se administre por el ATS o que se instruya al paciente en su autoinyección.
7. Alta desde el área de urgencias, firmada por el coordinador de las TVP o por el médico responsable de esta patología, que, a su vez, será el encargado de poner en conocimiento del médico de atención primaría la llegada del paciente a su domicilio.
8. Teléfono de contacto.
9. Información clara al paciente y la familia sobre la enfermedad, posibilidades de tratamiento, pautas a seguir en su domicilio, forma de administrar la medicación, signos de alarma de las complicaciones y actitud a seguir ante ellas.
10. Fecha de revisión por el angiólogo y cirujano vascular o facultativo encargado de su seguimiento.
11. Administrar la primera dosis de HBPM en el área de urgencias.

– *Recomendación 16.* No debe iniciarse el tratamiento extrahospitalario desde el servicio de urgencias si no se dispone de esta estructura. Puede realizarse un ingreso corto (24-48 h), hasta cumplir todas estas recomendaciones.

Aspectos económicos y de calidad de vida

Es lógico suponer que el tratamiento domiciliario de la TVP supone un ahorro económico importante respecto al tratamiento hospitalario. Este hecho se documenta ampliamente en la literatura.

Los resultados del ensayo de Koopman presentan un 64% de ahorro en los pacientes tratados con HBPM, en comparación con los tratados con HNF, principalmente debidos a los menores costos del hospital.

De forma similar, una evaluación de los pacientes incluidos en el ensayo de Levine mostró una economía del 57%. Los autores manifiestan que esta es una estimación conservadora de la potencial reducción de costos.

En un estudio realizado en Canadá [41], el tratamiento domiciliario supuso un ahorro del 57% al finalizar los tres meses del mismo.

En un estudio sueco [37], se trataron 434 pacientes con TVP en el hospital durante tres días, antes del alta para tratamiento domiciliario; en este estudio se constata una reducción del coste en régimen ambulatorio del 34,5%.

Yurkowski [61] valora el gasto hospitalario en unos 4.300 dólares por paciente, y el gasto ambulatorio, en 2.600 dólares, lo que supone un ahorro por paciente de 1.700 dólares tratado ambulatoriamente; por su parte, Groce [23] valora este ahorro en unos 2.315 dólares por paciente.

Muy pocos estudios informan de la satisfacción de los pacientes. En el de Conner de 1999 [11], el 79% estaba contento de tratarse en su casa, el 12% habría preferido el hospital, y el 9% no tenía ninguna preferencia.

Harrison [24] efectúa un estudio de cohortes para valorar, además de la seguridad y eficacia, el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento, mediante la contestación de un cuestionario de calidad de vida. El resultado fue que el 91% de los pacientes estaban satisfechos con el tratamiento domiciliario, el 44% se conformaban con la autoinyección de HBPM y el 92% estaban satisfechos con el seguimiento realizado durante el tratamiento.

En el ensayo de Koopman se hicieron encuestas de calidad de vida en más del 80% de ambos grupos del ensayo, antes de la asignación al azar, al final del tratamiento, a las 12 y a las 24 semanas. Dos de seis criterios (actividad física y funcionamiento social) mostraron una ventaja significativa en los participantes del grupo de tratamiento domiciliario al finalizar el tratamiento con heparina, pero no antes o después.

La evidencia limitada sugiere que el tratamiento en el domicilio es eficaz con relación a los costos y es probable que lo prefieran los pacientes.

Resulta difícil que se lleven a cabo ensayos adicionales grandes que comparen estos tratamientos. Por consiguiente, es probable que el tratamiento domiciliario se transforme en el estándar, y la investigación adicional se dirija a resolver problemas prácticos.

Aunque no se han realizado nuevos ensayos en los últimos años acerca de la efectividad del tratamiento domiciliario de la TVP, el entusiasmo con que se ha adoptado hace probable que el tratamiento domiciliario sea el régimen preferido por la mayoría de los pacientes.

La revisión bibliográfica pone de manifiesto que existen muchos estudios económicos, pero pocos de calidad de vida, lo que debería motivar la autocrítica de los médicos y de las administraciones sanitarias.

Bibliografía

1. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. Lancet 1960; 1: 1309-12
2. Becker RC, Berkowitz SD. Hemostatic aspects of cardiovascular medicine. In Kitechens, Alving, Kissler, eds. Consultative hemostasis and thrombosis. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 279-310.
3. Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. Arch Intern Med 2000; 160: 1769-73.
4. Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Dumoulin A. Treatment of deep venous thrombosis at home: evolution from ideas to medical practice. Bull Acad Natl Med 1998; 182:101-15.
5. Boneu B. Low molecular weight heparins Are they superior to unfractionated heparins to prevent and to treat deep vein thrombosis. Thromb Research 2000; 100: 113-20.
6. Borrellas X, Monasterio J, Piera LL, et al. Heparinas de bajo peso molecular en la insuficiencia renal. In Rocha, Díaz, Alegría, eds. Heparinas de bajo peso molecular. Barcelona: Acción Médica; 2001. p. 159-67.
7. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, De Rijk M, Jagt H, Ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med 1992; 327: 1485-9.
8. Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? Health Econ 2001; 10: 179-84.
9. Casals FJ. Trombosis venosa. Barcelona: Masson. p. 107-38.
10. Cockroft DW, Gault MN. Prediction of creatinin clearence from serum creatinin. Nephron 1976; 16: 31-41.
11. Conner C, et al. Innohep User's meeting. Windsor; 1999.
12. Couturaud F, Julian JA, Kearon K. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism. Thromb Haemost 2001; 86: 980-4.
13. Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, Wenzel E, D'Azemar P, Sagnard L. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. Thromb Haemost 1998; 79: 897-901.
14. 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. Arch Int Med 2000; 160: 181-8.
15. DUTENOX Study Group. Markers of hemostatic system activation in acute deep vein thrombosis evolution during the first days of heparin treatment. Thromb Haemost 1993; 70: 909-14.
16. Fiessinger H. Thrombose au quotidien. 2001.
17. Fiessinger JN, López-Fernández N, Gatterer E, Granqvist S, Kher A, Olsson CG, et al. Once-daily subcutaneous dalteparin, a low molecular weight heparin, for the initial treatment of acute deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1996; 76: 195-9.
18. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis. A meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Intern Med 1999; 130: 800-9.
19. Gould MK, Dembitzer AD, Sanders G, Garber AM. Low mo-

lecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep vein thrombosis. A cost effectiveness analysis. Ann Intern Med 1999; 130: 789-99.
20. Grau E, Real E, Pastor E, Viciano V, Aguiló J. Home treatment of deep vein thrombosis: a two-years experience of a single institution. Haematologica 1998; 83: 438-1.
21. Grau E, Tenias JM, Real E, Medrano J, Ferrer R, Pastor E, et al. Home treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin: long-term incidence of recurrent venous thromboembolism. Am J Hematol 2001; 67: 10-4.
22. Griffin J. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. London: Office of Health Economics; 1996.
23. Groce JB. Patient outcomes and cost analysis associated with an outpatient deep venous thrombosis treatment program. Pharmacotherapy 1998; 6: S18.
24. Harrison L, McGinnis J, Crowther M, Ginsberg J, Hirsh J. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. Arch Intern Med 1998; 158: 2001-3.
25. Hirsh J, Lee AYY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. Blood 2002; 99: 3102-10.
26. Holst J, Lindblatd B, Bergqvist D, Garre K, Nielsen H, Hedner U, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low molecular weight heparin (tinzaparin, logiparin). An experimental investigation in healhty volunteers. Blood Coagul Fibrinolysis 1994; 5: 795-803.
27. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continous intravenous heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. N Engl J Med 1992; 326: 975-82.
28. Huse DM, Cummins G, Taylor DC, Russell MW. Outpatient treatment of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin: an economic evaluation. Am J Manag Care 2002; 8 (Suppl.1): S10-6.
29. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2001;119 (Suppl. 1): S176-93.
30. Kakkar VV, Gebska M, Kadziola Z, et al. Objective assesment of acute and long term treatment with unfractionated heparin and low molecular weight heparin in acute deep vein thrombosis. Paris: XVIII Congress International Society Thrombosis and Haemostasis; 2001 [Abs. b 254].
31. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, Van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 682-7.
32. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. Thromb Haemost 2000; 83: 209-11.
33. Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, Jego C, Talard P, Bouchiat C, et al. Low molecular weight heparins. A guide to their optimum use in pregnancy. Drugs 2002; 62: 463-77.
34. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administred primarily at home with unfractinated heparin administred in the hospital for proximal deep-vein-thrombosis. N Engl J Med 1996; 334: 677-82.
35. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP. Comparison of efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta analysis. BMJ 1994; 309: 299-304.
36. Lensing AWA, Prins M, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparins. A meta analysis. Arch Intern Med 1995; 155: 601-7.
37. Lindmarker P. Use of low-molecular-weight heparin (dalteaorin), once daily, for the treatment of deep vein thrombosis: a feasibility and health economic study in an outpatient setting. Swedish venous thrombosis Dalteparin Trial Group. J Intern Med 1996; 240: 395-401.
38. Lindmarker P. Can all patients with deep vein thrombosis receive own molecular weight heparin in an outpatient setting? Haemostasis 1999; 29: 84-8.
39. Miles J, et al. Presentation to American Thoracic Society; 1998
40. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxiparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. Ann Int Med 2001; 134: 191-202.
41. O'Brien B, Levine M, Willan A, Goeree R, Haley S, Blackhouse G, et al. Economic evaluation of outpatient treatment with low-molecular-weight heparin for proximal vein thrombosis. Arch Intern Med 1999; 159: 2298-304.
42. O'Shaugnessy DF, et al. Outpatient management of deep vein thrombosis. J Acc Emerg Med 1998; 15: 292-3.
43. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed deep vein thrombosis. A prospective study. Arch Int Med 1997; 157: 305-8.
44. Palareti G, Legnani C, Lee A, Manotti C, Hirsh J, D'Angelo A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. Thromb Haemost 2000; 84: 805-10.
45. Partsch H, Kechavarz B, Mostbeck A, Kohn H, Lipp C. Frequency of pulmonary embolism in patients who have iliofemoral deep vein thrombosis and are treated with once-or twice daily low molecular weight heparin. J Vasc Surg 1996; 24: 774-82.
46. Rocha E, Martínez-González MA, Montes R, Panizo C. Do the low molecular wight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. Haematologica 2000; 85: 935-42.
47. Rodger M, Bredeson C, Wells PS, Beck J, Kearns B, Huebsch LB. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin in treatment of deep vein thrombosis. CMAJ 1998; 159: 931-8.
48. Schraibman IG, Milne AA, Royle EM. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. Cochrane review. Cochrane Library Issue 2; 2002.
49. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Engl J Med 1997; 337: 657-62.

50. Ting SB, Ziegenbein RW, Gan TE, Catalano JV, Monagle P, Silvers J, et al. Dalteparin for deep venous thrombosis: a hospital-in-the-home program. Med J Aust 1998; 168: 272-6.
51. Turpie AGG. Looking forward in the treatment of deep-vein thrombosis. Semin Hematol 2001; 38 (Suppl 5): 49-57.
52. Van den Belt AG, Bossuyt PM, Prins MH, Gallus AS, Buller HR. Replacing inpatient care by outpatient care in the treatment of deep venous thrombosis –an economic evaluation. TASMAN Study Group. Thromb Haemost 1998; 79: 259-63.
53. Van den Belt AG, et al. Oxford: The Cochrane Library; 1999.
54. Van der Heijden JF, Prins M, Buller HR. For the initial treatment of venous thromboembolism: are low molecular weight heparin compounds the same? Thromb Res 2000; 100: 121-30.
55. Van der Heijden JF, Prins M, Buller HR. Low molecular weight heparins: are they interchangeable? Haemostasis 2000; 30 (Suppl 2): 148-57.
56. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997; 350: 1795-8.
57. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, Forgie MA, Goudie D, Morrow B, et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. Arch Int Med 1998; 158: 1809-12.
58. Wells PS. Outpatient treatment of patients with deep-vein thrombosis or pulmonary embolism. Curr Opn Pulm Med 2001; 7: 360-4.
59. Wimperis JZ, et al. Br J Haematol 1998; 101.
60. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Formation of heparin induced thrombocytopenia IgG without thrombocytopenia: analysis of clinical trial. Blood 1995; 86 (Suppl 1): 537.
61. Yurkowski P. Issues in developing an outpatient deep venous thrombosis treatment program: university hospital experience. Pharmacotherapy 1998; 18: S165-9.