



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Tromboembolismo venoso
Data 18 febbraio 2006 alle 15:52:00
Autore R. Rossi

Ressa:
E' la volta del tromboembolismo venoso. Che cosa si intende esattamente?

Rossi:
Con il termine tromboembolismo venoso (TEV) si intendono due quadri patologici: la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP).
La TVP è l'occlusione da parte di un trombo di un vaso venoso profondo, di solito a livello degli arti inferiori. L'EP è una complicazione della TVP dovuta ad un distacco di un frammento del trombo (embolo) che va ad ostruire uno o più vasi arteriosi del circolo polmonare.
L'incidenza del TEV varia a seconda delle casistiche e delle popolazioni esaminate; è più comune negli anziani (ma può colpire a qualsiasi età) con una frequenza attorno all'1 per 1000/anno. Si può calcolare (casistica personale) che un MMG assista mediamente 10-12 soggetti con pregressa diagnosi di TVP o EP.

Ressa:
Parlaci dei fattori di rischio.

Rossi:
I rischi più noti sono l'immobilizzazione e gli interventi di chirurgia maggiore (ortopedica, addominale, ginecologica). Ricordo però che anche condizioni di tipo medico costituiscono un rischio per TVP: neoplasie, scompenso cardiaco, trombofilia, gravidanza, uso di contraccettivi orali. Infine da non dimenticare i traumi agli arti inferiori e l'anamnesi positiva per TEV.
Ressa:
Qual è il ruolo del MMG in questa patologia?

Rossi:
Il MMG riveste un ruolo importante per vari motivi:
1.nella fase diagnostica perché è il primo a cui si rivolge il malato con sospetto TEV
2.nel follow-up dopo l'episodio acuto per la gestione della terapia anticoagulante orale
3.nell'individuare i soggetti da sottoporre a profilassi.

Ressa:
Tuttavia diagnosticare una TVP non è facile perché in circa il 50% dei casi può essere asintomatica e i segni clinici sono spesso ingannevoli e/o presenti anche in altre patologie.

Rossi:
Sì, le difficoltà diagnostiche ci sono, purtroppo, e i segni clinici possono essere fuorvianti. I principali sono il dolore al polpaccio o all'arto che si accentua con la deambulazione e la compressione e l'edema o la tumefazione del piede, del polpaccio o dell'intero arto inferiore, a seconda della sede distale (poplitea) o prossimale (cava o iliaco-femorale) dell'occlusione.
Da ricordare però che la TVP può essere del tutto asintomatica ed esordire improvvisamente con una EP.
E' stato proposto [1] uno score per stimare la probabilità di TVP sulla base dei segni clinici.
Lo riporto nella tabella 2, pur sapendo che l'amico Ressa odia tali metodi anglosassoni.

Ressa:
Buttala! Per questa volta chiudo un occhio, anche perché di questi criteri di Wells ormai ne parlano anche al bar.

Rossi:
In verità il metodo è stato validato in vari studi clinici ma presenta alcune difficoltà, soprattutto per quanto riguarda l'individuazione di possibili diagnosi alternative. La cosa funziona in questo modo: si dà un punto per ognuno di questi segni o sintomi: paralisi, paresi o recente ingessatura di un arto inferiore, cancro in atto, recente allettamento (> 3giorni) o chirurgia maggiore nelle 4 settimane precedenti, dolorabilità lungo il sistema venoso profondo, edema di tutto l'arto inferiore, gonfiore del polpaccio > 3 cm del controlaterale, edema improntabile, circolo venoso collaterale superficiale (non varici), pregressa TVP. Si sottraggono invece 2 punti se una diagnosi alternativa verosimile come quella di TVP. Punteggi fino a 2 indicano bassa probabilità di TVP, superiori a 2 indicano alta probabilità di TVP.
Comunque i criteri di Wells possono costituire un utile ausilio diagnostico ma non mi stancherò mai di dire quanto sia importante valutare il paziente.
Ressa:
Meno male!

Rossi:
Recentemente ho visto una paziente di 70 anni sottoposta a intervento artroscopico di meniscetomia. Di solito in questi casi gli ortopedici consigliano una profilassi eparinica anche se l'intervento non è considerato di chirurgia maggiore, per motivi medico-legali in parte ma anche perché è stato dimostrato che gli eventi tromboembolici venosi sintomatici dopo artroscopia del ginocchio possono arrivare al 7% [2], mentre quelli asintomatici possono arrivare fino al 12% pur in profilassi eparinica [3]. Nel caso in questione però la paziente aveva avuto in passato due episodi di emorragia retinica da aspirina ed aveva rifiutato la profilassi. Alcuni giorni dopo la dimissione compare edema localizzato al piede e alla



parte distale della gamba: aveva una TVP complicatasi dopo due giorni con EP. Secondo i criteri di Wells aveva un punteggio di +1 se consideriamo solo l'edema o al massimo + 2 se consideriamo, con un po' di buona volontà, chirurgia maggiore l'intervento in artroscopia. Perciò la sua probabilità di avere una TVP era considerata bassa, ma la realtà si incarica di far giustizia dei nostri tentativi di ingabbiarla in schemi troppo rigidi.

Ressa:

Procediamo. Come comportarsi nei pazienti con sospetta TVP? Rossi:

Possiamo suggerire un comportamento di massima che ha dimostrato la sua validità in uno studio randomizzato [4]. In pratica se ci troviamo di fronte ad una probabilità bassa di TVP e il D-dimero è negativo possiamo chiudere il discorso, se invece il D-dimero è positivo meglio fare un eco-doppler venoso. In caso invece di probabilità elevata è consigliabile eseguire subito un eco-doppler che potrà confermare il sospetto se positivo; se però fosse negativo e il D-dimero fosse invece positivo si consiglia di ripetere l'eco-doppler dopo 5-7 giorni.

Un'analisi di 12 studi suggerisce che tale algoritmo può essere applicato con sufficiente sicurezza [16].

La negatività del D-dimero può escludere quindi con buona sicurezza una TVP [17].

A mio avviso, nel caso di probabilità clinica elevata, eco-doppler negativo ma D-dimero positivo, è opportuno iniziare comunque la somministrazione di eparina a basso peso molecolare a dosi terapeutiche in attesa di eseguire un secondo controllo strumentale dopo 5-7 giorni.

Stessa cosa se i segni clinici sono suggestivi e non è possibile avere subito a disposizione D-dimero ed eco-doppler. Ressa:

Giusto, ricordo che l'ecodoppler può essere falsamente negativo nelle prime 48 ore.

Nei trattati si legge anche di TVP degli arti superiori. Puoi dirci qualcosa?

Rossi:

Le TVP degli arti superiori sono rare (2-5% dei casi) e si verificano di solito in portatori di cateteri venosi centrali mentre le forme spontanee sono dovute a compressione a livello costo-clavicolare della succlavia (sindrome dello stretto toracico superiore). Anche se generalmente sono considerate benigne possono complicarsi con EP o con edema cronico del braccio.

Ressa:

E le TVP cavali inferiori?

Rossi:

La TVP della vena cava inferiore porta ad edema conclamato bilaterale degli arti inferiori e dei genitali esterni, ascite, disturbi della minzione e della defecazione e spesso è causata da patologia neoplastica del retroperitoneo o renale. La diagnosi si basa soprattutto sulla TAC spirale con mdc (angio-TAC) o sulla RMN.

Ressa:

Parlaci della prognosi. Rossi:

La prognosi della TVP dipende dalla localizzazione: quella prossimale comporta una frequenza elevata di EP, quelle distali hanno una prognosi più benigna però nel 20-30% dei casi il trombo può risalire alla vena femorale nel giro di alcuni giorni e complicarsi con un'EP.

Due parole infine per le tromboflebiti superficiali, infiammazioni delle vene superficiali che si diagnosticano abbastanza facilmente perché la vena sede del processo si presenta come un cordone duro e dolente.

Le tromboflebiti superficiali non si complicano con embolie e necessitano solo di una terapia antinfiammatoria e antidolorifica oltre che elastocompressiva. Tuttavia talora, soprattutto se sono estese o prossimali, possono complicarsi con una TVP. In questi casi può essere giustificato un trattamento eparinico a dosi medie per alcune settimane [18,26].

Ressa:

Passiamo a parlare delle complicanze acute della TVP che sono: l'EP e la phlegmasia cerulea dolens.

Rossi:

L'embolia polmonare è un'evenienza grave in cui il ruolo del MMG è limitato al riconoscimento precoce dei sintomi: tachicardia, tachipnea (più che dispnea), dolore toracico, tosse o emottisi in un paziente con TVP o con condizioni di rischio per tale patologia devono subito indurre al sospetto e al ricovero.

Ressa:

E' soprattutto l'associazione tra tachipnea e tachicardia inspiegabile ad essere sospetta. Rossi:

La gravità clinica dell'EP varia da forme massive con instabilità emodinamica ed ipossiemia a forme che decorrono in modo asintomatico o quasi. E' stato dimostrato che nel 50% dei casi di TVP sono presenti segni scintigrafici di EP asintomatica [5]. Non si conosce la reale importanza delle EP clinicamente silenti ma si pensa che in alcuni casi esse possano provocare quadri tardivi di ipertensione polmonare o insufficienza respiratoria restrittiva.

La diagnosi di EP può essere sospettata se l'ecocardiogramma mostra una dilatazione delle sezioni destre nelle forme più gravi ma per essere confermata necessita della scintigrafia polmonare o dell'angiografia. Ultimamente sono entrati nell'uso comune la TAC spirale e la risonanza magnetica.

Caso personale:

Un giovane di 28 anni, non mio paziente, mi chiama a domicilio perché da una settimana presenta febbre, dolore toracico e difficoltà di respiro. Il suo medico curante l'aveva all'inizio trattato con terapia sintomatica pensando ad una virosi respiratoria; non vedendo alcun beneficio il ragazzo era andato in PS dove gli avevano fatto una radiografia del torace documentando delle chiazze sfumate ad una base polmonare. La diagnosi automatica è di broncopolmonite con conseguente prescrizione di chinolonico, terapia avvalorata dal medico curante. Quando entro nella stanza vedo che il paziente è molto sudato, sofferente, anche se ora sfebbrato, gli atti respiratori sono frequenti ma superficiali. Mi



riferisce che, a causa della mancanza di respiro, riesce a fatica a coprire la distanza che separa la camera da letto dal bagno. Visito il paziente ma non riscontro nulla di patologico a parte una tachicardia sui 120 bpm, la pressione è normale.

Sto per consigliare di continuare con la terapia prescritta dal PS, ma il quadro non mi convince, soprattutto non mi convince l'aspetto molto sofferente e quella impossibilità di coprire pochi metri per la mancanza di fiato. A pensarci non ho mai visto una broncopolmonite così.

Decido di approfondire l'anamnesi e chiedo di cosa abbia sofferto in passato. La madre mi riferisce che è sempre stato bene salvo verso i 20 anni quando ha avuto una "flebite" ad una gamba curata dal medico precedente (non quello attuale) con terapia imprecisata per una decina di giorni. Chiedo se avesse a suo tempo eseguito un ecodoppler o se avesse fatto una terapia anticoagulante. La risposta è negativa. Scatta subito il ricovero che conferma il sospetto di embolia polmonare grave.

Ressa:

Probabilmente aveva qualche difetto genetico della coagulazione, tipo carenza di proteina C o S anticoagulanti. Per me gli hai salvato la pellaccia! Rossi:

La phlegmasia cerulea dolens si realizza per una grave compressione del circolo arterioso dell'arto interessato con conseguente gangrena e necessità di amputazione.

Caso personale:

Mi chiama a domicilio un'anziana donna (78 anni) con un edema importante alla caviglia e in parte al polpaccio, associato a dolore. L'anamnesi è negativa per condizioni predisponenti, comunque richiedo un ecodoppler urgente che non risulta dirimente e la paziente viene dimessa dal PS in quanto il quadro viene interpretato di origine artritica. Dopo due giorni la paziente richiede una nuova visita e questa volta decido per il ricovero che si riesce ad ottenere dopo notevole insistenza del figlio. Tuttavia la paziente rimane ricoverata in reparto ortopedico per altri 2 giorni finché, per il peggiorare dell'edema e del dolore, viene eseguito un ecodoppler che mostra una TVP a livello femorale. Dopo una decina di giorni bisogna amputare la gamba al di sotto del ginocchio per una phlegmasia cerulea dolens.

Ressa:

Brutta storia.

Rossi:

La sindrome post-trombotica è una complicanza cronica della TVP caratterizzata da edema, ridotto trofismo dei tessuti, discromie ed alterazioni cutanee che possono comparire a carico dell'arto interessato. L'uso precoce e regolare della elastocompressione ne riduce la frequenza di comparsa [6,15].

Ressa:

Parliamo della terapia della TVP. Rossi:

Si avvale della somministrazione di eparina a dosi terapeutiche, ovviamente; già dal primo giorno si associa il warfarin monitorando l'INR e la conta piastrine (per possibile trombocitopenia da eparina).

L'eparina va sospesa dopo il secondo giorno di raggiungimento dell'INR ideale (tra 2 e 3).

In genere sono necessari 5-6 giorni perché il warfarin manifesti l'effetto voluto.

Fino a qualche anno fa si ospedalizzava il paziente perché la terapia eparinica richiedeva un monitoraggio continuo dell'aPTT e spesso la via infusiva.

La possibilità di disporre delle eparine a basso peso molecolare (EBPM o LMWH) ha cambiato in qualche modo il trattamento della TVP. Le EBPM sono altrettanto efficaci e sicure, e probabilmente gravate da minori complicanze emorragiche [7]. Sono più costose dell'eparina non frazionata ma hanno il vantaggio di poter essere somministrate per via sottocutanea 1-2 volte al giorno in dosi fisse peso-dipendenti e, di solito, non richiedono il monitoraggio dell'aPTT. Vi sono evidenze derivanti da numerosi lavori che è possibile trattare la TVP a domicilio con le EBPM in modo sicuro e senza che vi sia un aumento degli eventi tromboembolici rispetto a pazienti ospedalizzati.

Tuttavia non è semplice dare delle raccomandazioni circa il trattamento domiciliare della TVP. Anzitutto bisogna ricordare che la terapia antitrombotica riduce ma non annulla la possibilità di un'EP e bisogna essere sicuri che il paziente abbia ben capito il possibile rischio.

Ressa:

Giusta precisazione, spesso ignorata anche dai medici e se succede è categorica la necessità di studiare, a distanza dalla fine della terapia, il profilo coagulativo del paziente.

L'ultimo caso che ho visto è una signora 70 enne con embolia polmonare dopo un'artroprotesi dell'anca, aveva una carenza di proteina S, stranamente 3 gravidanze non l'avevano evidenziata clinicamente; lo studio dei consanguinei è stato utile per allertarli in caso di situazioni cliniche a rischio. Rossi:

Inoltre è necessario un controllo medico quotidiano del paziente che va seguito almeno per i primi 7-10 giorni onde evidenziare segni iniziali di EP o di estensione del trombo segnalata soprattutto dal peggioramento dell'edema. E' necessario inoltre lavorare in un contesto con una buona organizzazione dei servizi di assistenza domiciliare perché per i primi giorni bisogna controllare l'INR e la conta piastrinica e in seguito, come previsto in scheda tecnica, l'emocromo. Bisogna poi sincerarsi che il paziente sia in grado di praticarsi l'iniezione di EBPM (o abbia qualcuno in grado di farlo) e sia assicurata l'assunzione corretta del warfarin.

La scelta dei pazienti da trattare a domicilio deve quindi essere accurata.

Suggerisco alcune situazioni che devono sconsigliare il trattamento a domicilio: alcolisti o pazienti che non danno affidamento di aderenza al trattamento, coesistenza di patologie che richiedono il ricovero, sospetto clinico di neoplasia occulta, segni o sintomi sospetti di embolia polmonare (attenzione all'abbinamento tachipnea-tachicardia), pazienti a rischio emorragico, anziani che vivono soli, notevoli problemi logistici, difficoltà di monitorare la terapia.

Ressa:



Parlaci delle altre misure terapeutiche.

Rossi:

Sono la elastocompressione e il posizionamento di filtri cavali.

I filtri cavali vengono presi in considerazione se si è verificata un'EP nonostante warfarin oppure se il trattamento antitrombotico è controindicato per elevato rischio emorragico.

Di solito i filtri cavali vengono lasciati in sede per 3 mesi, ma sembra che il vantaggio a breve termine sia annullato da una percentuale di recidive più elevata nel lungo periodo [12].

Ressa: Per quanto tempo deve essere protratta la terapia con warfarin?

Rossi:

Non ci sono risposte sicure. Le linee guida consigliano 3 mesi nei casi di TVP distale, 6 mesi nella TVP prossimale e nell'EP. Altri consigliano 3 mesi se la TVP è dovuta a cause transitorie, 6-12 mesi (o anche più) in caso di EP o di TVP idiopatica o se primo episodio da anticorpi antifosfolipidi.

Nei casi ricorrenti va esclusa una neoplasia occulta e va valutata l'opportunità di una terapia protratta per alcuni anni o addirittura sine die.

Uno studio [9] ha dimostrato che prolungando la TAO (con INR 1,5-2) fino a 2 anni, si riducono le recidive con rischi emorragici trascurabili. Sembra che prolungando la terapia con warfarin si riduca il rischio di recidiva ma gli ulteriori benefici diminuiscono progressivamente con la durata del trattamento [19].

Bisogna inoltre considerare che diverso è il rischio di recidiva nel caso l'evento trombotico sia stato causato da un fattore favorente (intervento chirurgico, trauma, fratture, ecc.) o se la TEV è apparentemente idiopatica. In uno studio [10], dopo 2 anni dall'evento, il rischio di recidiva era assente in chi aveva avuto un TEV post-chirurgico mentre era del 19,4% in coloro in cui la trombosi era apparentemente idiopatica. Nello stesso studio si poté determinare che la ricerca di un' eventuale trombofilia non permetteva di predire il rischio di recidiva. A questo scopo era più utile la storia clinica: globalmente i soggetti con TEV idiopatica avevano un rischio di recidiva di quasi il 20% contro un rischio di circa l'8% dei soggetti con TEV secondaria.

Ressa:

Sottolineo quanto hai appena detto: nelle TVP apparentemente idiopatiche il rischio di recidiva è più elevato mentre sembra essere minimo quando vi è stato un evento scatenante.

Rossi:

Un altro studio [11] ha invece esaminato il rischio di recidiva in relazione ai livelli di D-dimero, misurati 3 settimane dopo la sospensione della TAO: chi aveva valori inferiori a 250 mg/dL presentava un rischio di recidiva inferiore del 60% rispetto a chi aveva valori superiori. Questo dato è confermato anche da uno studio più recente [23] in cui si è dimostrato che dopo un episodio di tromboembolismo venoso valori di D-dimero alterati ad un mese dalla sospensione dell'anticoagulazione sono associati ad un aumento del rischio di recidiva ma che tale rischio si può ridurre riassumendo la TAO.

Sul rischio di recidiva sembra pesare anche il sesso del paziente: gli uomini hanno un rischio maggiore delle donne [20,21].

In un altro studio [22] è stato confermato che il sesso maschile, un primo episodio di trombosi venosa profonda idiopatica e i contraccettivi orali sono i maggiori fattori di rischio per le ricorrenze, mentre poco importanti appaiono le anomalie di laboratorio a carattere trombofilico (con l'esclusione degli anticorpi antifosfolipidi che non sono stati valutati dallo studio e che forse potrebbe valere la pena di richiedere).

Si rende necessario quindi stratificare i pazienti in base al loro rischio, considerando una terapia prolungata nei soggetti a rischio maggiore: TEV apparentemente idiopatiche, episodi recidivanti, soggetti costretti all'immobilità per importanti patologie, pazienti oncologici, sesso maschile, uso di contraccettivi orali. Nell'algoritmo decisionale si potrebbe prevedere anche il dosaggio del D-dimero e forse degli anticorpi antifosfolipidi.

Da ricordare infine che nelle forme recidivanti bisogna escludere una sottostante neoplasia.

Ressa:

E nei casi in cui il warfarin è controindicato?

Rossi:

Nei casi in cui il warfarin sia controindicato (per esempio in gravidanza) si usa un'EBPM.

Ressa:

Fatto in una paziente che si presentò, gravida, in studio, con una coscia tumefatta, le feci fare al volo un prelievo (che dimostrò un deficit di proteina S).

Proseguì l'eparina per tutta la gravidanza e gliela prescrissi per tutta la durata della seconda, da lì a pochi anni di distanza.

Sono nati due bei poponi, uno si chiama Giuseppe.

Rossi: Consideriamo che durante la gravidanza vi è una fisiologica diminuzione della proteina S per cui il dato va ricontrollato a distanza dal parto.

Un problema aperto sono i pazienti che durante la terapia con warfarin manifestano un'emorragia. In questi casi bisogna valutare il rischio embolico con il pericolo emorragico.

In alcuni casi si può ricorrere all'EBPM che probabilmente ha un rischio di sanguinamenti inferiore rispetto al warfarin.

La paziente con EP dopo intervento di meniscectomia di cui riferivo all'inizio, dopo 10-12 giorni di warfarin, manifestò una nuova emorragia retinica; d'altra parte il rischio di sospendere il trattamento antitrombotico era troppo elevato. Si è quindi scelto di somministrare una EBPM a dosi terapeutiche e il trattamento dovrà durare 6 mesi (tenendo presente che dopo il 4° mese di terapia eparinica vi è rischio di osteoporosi).

Ressa:

Parlaci, per favore, della profilassi.



Rossi:

Si attua in tutte quelle situazioni in cui vi è un aumentato rischio di TEV: interventi chirurgici ortopedici, addominali o ginecologici, traumi, allettamento prolungato per cause mediche (scompenso cardiaco, stroke, neoplasie, ustioni, sepsi, ecc.).

La profilassi si effettua con EBPM a dosi profilattiche. In ogni caso la durata non è codificata: dopo interventi di ortopedia maggiore si usa trattare in genere per 30-40 giorni o comunque fino alla deambulazione, dopo interventi di chirurgia addominale o ginecologica la profilassi viene di solito protratta fino alla mobilizzazione del paziente. Ricordo che durante la somministrazione di EBPM è necessario controllare periodicamente l'emocromo per una possibile, anche se rara, piastrinopenia. Nonostante esistano linee guida che raccomandano in quali pazienti effettuare la profilassi stratificando il rischio in base al tipo di intervento e alla situazione clinica, si sta assistendo all'utilizzo della profilassi anche in situazioni a rischio basso, soprattutto per motivi medico-legali.

Non è raro assistere a prescrizione di EBPM in soggetti giovani con distorsioni tibio-tarsiche immobilizzati per 10-15 giorni o di fratture isolate distali della gamba e del piede. Il rischio è sicuramente molto basso ma è difficile per il MMG sottrarsi alla prescrizione.

Mi viene in mente una battuta che mi disse un vecchio MMG prima di andare in pensione: "Una volta quando uno moriva era la volontà di Dio, ora è perché il medico ha sbagliato".

Alcuni [13] prevedono come profilassi anche l'aspirina sulla base dei risultati di uno studio [14], peraltro criticato, in cui l'asa veniva usato in pazienti sottoposti a artroprotesi d'anca. In realtà quasi tutti sono concordi nel definire l'eparina il gold standard della profilassi.

Ressa:

Ci sono novità dalle linee guida?

Rossi:

Recentemente sono state pubblicate linee guida sia per la diagnosi che per il trattamento del TEV [24,25] che, in pratica, riprendono quanto abbiamo detto finora: quindi nulla di nuovo sotto il sole.

Ressa:

Ricordo personale di mio padre, morto per embolia polmonare massiva, dopo 3 giorni da un'adenomiectomia prostatica a cielo aperto; la profilassi eparinica non si usava ancora; il paziente si teneva a letto.

Mi sono macerato per anni perché, dopo pochi mesi dal suo decesso, si cominciò a parlarne, adesso si dà spesso a vanvera, allora non si dava "anche perché il rischio di sanguinamento in questi interventi è alto".

Riposi in pace. APPENDICE 1. IL SIGNIFICATO DEL D-DIMERO

Il D-dimero deriva dalla degradazione della fibrina e quindi trovarlo elevato indica che vi è stata la formazione di un trombo con conseguente lisi. Il D-dimero ha una elevata sensibilità* perciò individua quasi sempre i malati ma una specificità* più bassa quindi vi possono essere molti falsi positivi. Infatti può essere positivo in varie situazioni come recenti traumi o interventi chirurgici, infezioni, tumori e nella gravidanza. Anche l'età avanzata può costituire una causa di aumento. Il maggior valore del test è quindi quando è negativo perché esclude con buona sicurezza un TEV. Diventa importante perciò scegliere il valore di normalità. Se si usa il metodo ELISA il valore normale è < 0,5 ng/mL.

* Per i concetti di sensibilità e specificità di un test si rimanda al capitolo della parte generale che tratta la statistica

BIBLIOGRAFIA

1. Wells PS et al. Lancet 1995; 345:1326
2. Poulsen KA et al. Arthroscopy 1993; 9:570
3. Obernoster A. JAMA 1999; 282:431
4. Wells PS et al. N Engl J Med 2003; 349:1227
5. Huisman et al. Chest 1989; 95:498
6. Brabdjies et al. Lancet 1997; 349:759
7. Van den Belt AGM et al. In Cochrane Library, Issue 1. Oxford Software, 2002
8. Schraibman IG et al. In Cochrane Library, Issue 1. Oxford Software, 2002
9. Ridker PM et al. Studio PREVENT. N Engl J Med 2003; 348:1425
10. Baglin T et al. Lancet 2003; 362: 523
11. Eichinger S et al. JAMA 2003 ; 290:1071.
12. Decousus H et al. N Engl J Med 1998; 338:409
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: www.sign.ac.uk/fulltext/62/
14. Studio PEP. Lancet 2000; 355:1288
15. Prandoni P et al. Ann Intern Med 2004; 141:249
16. Fancher TL et al. BMJ 2004; 329:821-824
17. Rathbun SW et al. Ann Intern Med 2004; 141:839-845
18. Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. Arch Intern Med 2003 Jul 28; 163: 1657-63
19. Ost D et al. Duration of Anticoagulation Following Venous Thromboembolism. A Meta-analysis. JAMA 2005 Aug 10; 294:706-715.
20. Kyrle PA et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. N Engl J Med 2004 Jun 17; 350: 2558-2563
21. McRae S et al. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. Lancet 2006, 368:371-378
22. Christiansen SC et al. Thrombophilia, Clinical Factors, and Recurrent Venous Thrombotic Events . JAMA. 2005;293:2352-2361.



23. Palareti G. for the PROLONG Investigators. D-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. *N Engl J Med* 2006 Oct 26; 355:1780-1789
24. Qaseem A et al. Current Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians *Ann Fam Med* 2007 Jan/Feb;5:57-62.
25. Snow V et al. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med* 2007 Feb 6; 146: 204-240.
26. Di Nisio M et al. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Volume 2, 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD004982.pub3. John Wiley & Sons, Ltd