

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

---

FACULTAD DE MEDICINA



Evolución del manejo clínico de pacientes  
diagnosticados de trombosis venosa profunda  
aguda sintomática: 2001 a 2014

Raquel Morillo Guerrero

- TESIS DOCTORAL -

2018



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. D. David Jiménez Castro por su gran apoyo y motivación. Gracias David por tu inestimable guía, docencia y estímulo, tanto a nivel profesional como personal y por la confianza ofrecida.

A la Dra. Dña. Remedios Otero Candelera por todo lo que me ha enseñado como neumóloga y por estar siempre ahí, a pesar de la distancia.

Agradezco a todos mis compañeros su apoyo personal y humano, con quien he compartido proyectos e ilusiones durante todos estos años.

Y en especial quería agradecer a mis padres todo el esfuerzo que han realizado, por estar siempre a mi lado y por enseñarme que ninguna meta parezca inalcanzable. A mis hermanos, familia, José Mari y Martina, porque sin vosotros nada de lo que soy o donde estoy sería posible.

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>10</b>
1.1. Generalidades .....	11
1.2. Fisiopatología y factores de riesgo.....	13
1.3. Dimensión del problema sociosanitario.....	21
1.3.1. Epidemiología .....	21
1.3.2. Costes sociosanitarios .....	24
1.4. Diagnóstico.....	26
1.5. Tratamiento .....	35
1.6. Complicaciones .....	47
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>52</b>
2.1. Hipótesis conceptual .....	53
2.2. Hipótesis operativa .....	53
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>54</b>
3.1. Objetivo principal .....	55
3.2. Objetivos secundarios .....	55
<b>4. MATERIAL.....</b>	<b>56</b>
4.1. Diseño del estudio .....	57
4.2. Ámbito del estudio. Registro RIETE .....	58
4.3. Período del estudio.....	59
4.4. Sujetos del estudio .....	60
4.5. Métodos diagnósticos.....	61
4.6. Variables y episodios analizados .....	62
4.7. Definiciones .....	66
4.8. Tratamiento .....	68

4.9. Control de calidad.....	69
4.10. Análisis estadístico .....	70
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>72</b>
5.1. Descripción general de la población de estudio.....	73
5.2. Características clínicas.....	75
5.3. Tendencias temporales en la estancia hospitalaria y en el manejo farmacológico .....	79
5.4. Tendencias temporales en la mortalidad.....	83
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>91</b>
6.1. La trombosis venosa profunda como problema sanitario.....	92
6.2. Tendencias temporales en la estancia hospitalaria y en el manejo farmacológico .....	94
6.3. Tendencias en mortalidad .....	103
6.4. Tendencias en recurrencias y en sangrados.....	105
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>107</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>109</b>

## ABREVIATURAS

**TVP:** trombosis venosa profunda

**TEP:** tromboembolia pulmonar

**MMII:** miembros inferiores

**EDEV:** enfermedad tromboembólica venosa

**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**SPT:** síndrome postrombótico

**HPTEC:** hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

**RR:** riesgo relativo

**IC:** intervalo de confianza

**DD:** dímero D

**CUS:** ultrasonografía de compresión

**TC:** tomografía computarizada

**ARM:** angiorresonancia magnética

**HBPM:** heparina de bajo peso molecular

**HNF:** heparina no fraccionada

**s.c.:** subcutánea

**i.v.:** intravenosa

**TIH:** trombocitopenia inducida por heparina

**AVK:** antagonistas de la vitamina K

**ACODs:** anticoagulantes orales de acción directa

**HR:** hazard ratio

**TDC:** trombolisis dirigida por catéter

**FVCI:** filtro de vena cava inferior

**RIETE:** Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica

**TVS:** trombosis venosa superficial

**Sat O2:** Saturación de la hemoglobina por el O<sub>2</sub>

**BNP:** péptido natriurético atrial

**AngioTC:** angiotomografía computarizada

**INR:** International Normalized Ratio

**GI:** gastrointestinal

**lpm:** latidos por minuto

## ABSTRACT

**Background:** A comprehensive evaluation of temporal trends in the treatment of patients who have deep vein thrombosis (DVT) may assist with identification of modifiable factors that contribute to short-term outcomes.

**Methods:** We assessed temporal trends in length of hospital stay and use of pharmacological and interventional therapies among 26,695 adults with DVT enrolled in the RIETE registry between 2001 and 2014. We also examined temporal trends in risk-adjusted rates of all-cause, PE-related, and bleeding-related death to 30-days after diagnosis.

**Results:** The mean length of hospital stay decreased from 9.0 days in 2001-2005 to 7.6 days in 2010-2014 ( $P < 0.01$ ). For initial DVT treatment, the use of low-molecular weight-heparin decreased from 98% to 90% ( $P < 0.01$ ). Direct oral anticoagulants use increased from 0.5% in 2010 to 13.4% in 2014 ( $P < 0.001$ ). Risk-adjusted rates of 30-day all-cause mortality decreased from 3.9% in 2001-2005 to 2.7% in 2010-2014 (adjusted rate ratio per year, 0.84; 95% confidence interval [CI], 0.74 to 0.96;  $P < 0.01$ ). VTE-related mortality showed a non-statistically significant downward trend (adjusted rate ratio per year, 0.70; 95% CI, 0.44 to 1.10;  $P = 0.13$ ), whereas 30-day bleeding-related mortality significantly decreased from 0.5% in 2001-2005 to 0.1% in 2010-2014 (adjusted rate ratio per year, 0.55; 95% CI, 0.40 to 0.77;  $P < 0.01$ ).

**Conclusions:** This international registry-based temporal analysis identified reductions in length of stay for adults hospitalized for DVT. The study also



found a decreasing trend in adjusted rates of all-cause and bleeding-related mortality.

# **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1. Generalidades

La trombosis venosa se define como la ocupación de la luz venosa por un trombo. Desde un punto de vista conceptual, la afectación de cualquier territorio venoso podría incluirse dentro de este concepto. Sin embargo, entre el 90% y el 95% de los trombos venosos se originan en el sistema venoso profundo de las extremidades inferiores, mientras que la trombosis venosa profunda (**TVP**) de los miembros superiores supone de un 1 a un 4% de todos los casos<sup>1</sup>. El porcentaje restante corresponde a localizaciones inusuales, como son los senos venosos cerebrales, venas de la retina, venas de la circulación espleno-portal, venas mesentéricas y venas renales.

La tromboembolia pulmonar (**TEP**) ha sido considerada como la principal complicación de la TVP de los miembros inferiores (**MMII**). Estudios necrópsicos y clínicos han demostrado que aproximadamente el 90% de las TEP proceden del sistema venoso profundo de los MMII<sup>2,3</sup>. Igualmente se ha objetivado que aproximadamente en el 80% de las TEP sintomáticas hay TVP asociada<sup>4</sup>, y que aproximadamente la mitad de los pacientes con TVP sintomática tienen TEP, en la mayoría de las ocasiones silente<sup>5</sup>. Debido a esta estrecha relación, a que comparten mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo comunes, y a que se tratan de forma similar, ambas entidades se incluyen bajo la denominación de enfermedad tromboembólica venosa (**EDEV**).

La EDEV se produce por un desequilibrio entre los factores protrombóticos y antitrombóticos fisiológicos, que se resume mediante el modelo

fisiopatológico propuesto por Rudolf Virchow en 1856, basado en la existencia de tres determinantes patogénicos fundamentales: estasis venosa, daño endotelial e hipercoagulabilidad<sup>6</sup>. Estas tres circunstancias, aisladas o en asociación, condicionan la aparición de la enfermedad.

La sintomatología local y los signos exploratorios asociados a la TVP son causados por la obstrucción del sistema venoso y los fenómenos inflamatorios que se desencadenan en el lecho vascular, en el sistema valvular y en los tejidos perivasculares<sup>7</sup>. La intensidad del cuadro clínico va a depender de la extensión de la trombosis y del grado de oclusión venosa, de la suficiencia de la circulación colateral y de la inflamación asociada<sup>8</sup>.

La TVP de los MMII se suelen categorizar anatómicamente en dos subtipos:

- Distal, cuando la trombosis se encuentra confinada a las venas profundas de la pantorrilla.
- Proximal, cuando la trombosis afecta al territorio venoso poplíteo, femoral o ilíaco.

Esta división anatómica es apropiada en la práctica clínica, ya que la TVP proximal tiene, entre otros predictores, peor pronóstico en términos de síndrome posttrombótico y de desarrollar una TEP que la TVP distal<sup>9</sup>.

## 1.2. Fisiopatología y factores de riesgo

El primer caso registrado en la literatura médica de una TVP de MMII se encuentra en el tratado médico hindú *Sushruta Samhita*, escrito en el siglo VI a. C.<sup>10</sup>. En él se describe el caso de un paciente con “una pierna hinchada y dolorosa difícil de tratar”. Sin embargo, la primera descripción médica no se realizaría hasta el año 1676<sup>11</sup>. Richard Wiseman detalló el caso de una paciente que, tras un parto dificultoso, desarrolló dolor y edema en la pierna derecha, que fue progresando hasta la cadera. Este caso ilustra dos nociones fundamentales en la fisiopatología de la TVP de los MMII. La primera es el concepto de propagación proximal; y la segunda, la formación del trombo como resultado de una alteración sistémica de la sangre circulante. Sin embargo, no sería hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando se producirían los principales avances en el conocimiento de esta enfermedad con los trabajos de Rudolf Virchow<sup>11</sup>.

La **lesión del endotelio** venoso da lugar a la activación de las plaquetas y a la exposición al torrente sanguíneo del factor tisular. El factor tisular pone en marcha la cascada de la coagulación, y con ello, la formación del trombo venoso.

Por otro lado, la contracción de los músculos de la pantorrilla y las válvulas endovenosas evitan el reflujo antigraavitatorio de la sangre y facilitan el retorno venoso de la misma desde los MMII. Por lo tanto, todas las situaciones de inmovilidad prolongada favorecen la **estasis venosa**.

Finalmente, el término “**estado de hipercoagulabilidad**” se refiere a una amplia serie de condiciones, tanto hereditarias como adquiridas, que favorecen la activación del sistema de coagulación y el desarrollo de episodios tromboembólicos. Incluye cambios transitorios o permanentes de la coagulación, hereditarios o adquiridos que predisponen a la trombosis.

Una clasificación más actual es dividir a los factores de riesgo en dos categorías: hereditarios o adquiridos. Los adquiridos incluyen factores asociados al estilo de vida, comorbilidades y procedimientos médicos o quirúrgicos. Los factores adquiridos pueden ser a su vez divididos en desencadenantes o no desencadenantes, según la presencia de unos u otros se catalogan los episodios de ETEV como provocados (en presencia de factores desencadenantes) y no provocados o también llamados idiopáticos. La naturaleza de los factores desencadenantes reside en la capacidad de aumentar el riesgo trombótico durante un periodo de tiempo limitado. Al contrario de los no desencadenantes, en los que el riesgo permanece de forma indefinida. Esta distinción es importante dado que informa de la duración del tratamiento anticoagulante, aunque en muchas ocasiones sus límites pueden resultar confusos. Además, cuando los factores desencadenantes se combinan con los no desencadenantes, presentan un mayor riesgo de ETEV que el correspondiente a cada factor por separado<sup>12</sup>.

Los factores de riesgo que clásicamente se han asociado a la ETEV se muestran en la **Tabla 1**<sup>13,14</sup>. Globalmente, los factores de riesgo adquiridos son más frecuentes que la trombofilia hereditaria. Entre los factores de riesgo

adquiridos se encuentran la edad avanzada, el cáncer, la inmovilización, trauma o cirugía reciente, la hospitalización, o el embarazo y puerperio<sup>13,15</sup>. El uso de anticonceptivos orales<sup>16</sup> y los tratamientos hormonales sustitutivos aumentan también el riesgo de ETEV, al igual que los vuelos de larga duración<sup>17</sup>.

Los enfermos con intervenciones quirúrgicas mayores, particularmente los sometidos a cirugía ortopédica, neurocirugía y los politraumatizados son los que presentan un riesgo mayor de trombosis<sup>18,19,20, 21</sup>. En un estudio de 716 pacientes ingresados en una unidad de traumatología, la TVP de MMII se encontró en el 58% de los pacientes tras la realización de flebografía; el 18% tenían TVP proximal<sup>22</sup>. Las intervenciones ortopédicas asociadas a un alto riesgo de ETEV son la fractura de cadera y la artroplastia con reemplazo total de cadera y rodilla<sup>23</sup>. Antes de 1980, cuando no se realizaba trombotprofilaxis en este tipo de pacientes, las tasas de ETEV después de una cirugía de cadera eran de un 15-30%<sup>24</sup>. En la era moderna, con el uso generalizado de trombotprofilaxis farmacológica en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, la incidencia de ETEV en el postoperatorio inmediato ha disminuido significativamente, siendo aproximadamente de un 2,7%<sup>25</sup>.

La asociación entre la ETEV y el cáncer fue descrita por primera vez en 1865 por Armand Trousseau<sup>26</sup>. Los pacientes con cáncer a menudo tienen un estado de hipercoagulabilidad, debido a la producción de sustancias con actividad procoagulante. Desde entonces, numerosos estudios han confirmado que todas las neoplasias aumentan el riesgo de ETEV. El riesgo

de trombosis venosa en estos pacientes es de 1,7 a 6,7 veces superior<sup>27</sup>, dependiendo del tipo de tumor (especialmente elevado en los adenocarcinomas: tumores de páncreas, pulmón, próstata, colon y recto, ovario y mama)<sup>28</sup>, del grado de extensión de la enfermedad neoplásica<sup>29</sup>, del tiempo tras su diagnóstico (mayor riesgo en los seis primeros meses)<sup>27</sup> y de las intervenciones que se realizan al paciente oncológico: quimioterapia<sup>30</sup>, terapias coadyuvantes<sup>31</sup> o inserción de catéteres venosos<sup>32</sup>. Aproximadamente el 20% de los pacientes con TVP sintomática tienen un tumor maligno activo conocido<sup>33,34</sup> y un 8-12% de los pacientes con ETEV “supuestamente” idiopática serán diagnosticados de un cáncer en los dos primeros años de seguimiento<sup>35</sup>.

La ETEV también es una complicación común de los pacientes hospitalizados por patologías médicas agudas (como el infarto cerebral, la insuficiencia cardíaca o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica)<sup>36</sup>. En Europa y América del Norte, la ETEV se produjo en el 14,9% de los pacientes hospitalizados por enfermedad aguda sin tromboprofilaxis, de los cuales un 4,9% tenían TVP proximal<sup>37</sup>.

Los factores genéticos que predisponen al desarrollo de enfermedad tromboembólica se han agrupado con el término de trombofilias hereditarias<sup>38</sup>. La frecuencia de trombofilias hereditarias es significativamente mayor en pacientes consecutivos no seleccionados con trombosis venosa que en sujetos sanos<sup>39,40</sup>. Este término incluye la mutación G1691A del gen del factor V (factor V Leiden), la mutación G20210A del gen de la protrombina



(factor II) y la mutación homocigoto C677T en el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa. Otras causas menos frecuentes de trombofilia incluyen los déficits de antitrombina, de proteína C y de proteína S, las disfibrinogenemias, la homocistinuria homocigota y las concentraciones elevadas de factor VIII determinadas por los grupos sanguíneos A o B.

Estudios recientes han demostrado que el factor V Leiden es un claro factor de riesgo para el desarrollo de TVP pero no para el desarrollo de TEP<sup>41</sup>. Quizá la presencia de este defecto de coagulación hace al trombo más adherente a la pared vascular e impide su migración; además, se ha comprobado que los pacientes con factor V Leiden presentan una prevalencia mucho menor de trombosis en el territorio iliofemoral que aquellos con factor V normal. Aunque estos hallazgos no permiten cuestionar el concepto de enfermedad tromboembólica como entidad única, ponen de manifiesto que se trata de una enfermedad con amplia variedad de manifestaciones clínicas, moduladas parcialmente por factores genéticos<sup>17</sup>.

Una historia familiar de ETEV sugiere alguna trombofilia hereditaria subyacente, sobre todo, si los familiares son de primer grado. Este factor es causante del 16 al 30% de los casos de TVP de MMII, con un aumento del riesgo estimado entre 2,4 y 4,5 veces<sup>42</sup>. Los antecedentes personales de ETEV se asocian a un incremento del riesgo de 1,7 a 6,8 veces, sobre todo, durante el primer año tras el evento<sup>42</sup>. En un estudio de cohorte prospectivo de pacientes ambulatorios, el riesgo de recurrencia después de un episodio agudo de trombosis venosa fue de un 18, 25 y 30% a los 2, 5 y 8 años,

respectivamente<sup>43</sup>. En un estudio epidemiológico, una historia previa de ETEV multiplicaba por 7,9 el riesgo relativo de recurrencia de ETEV<sup>44</sup>.

Otros factores que predisponen a ETEV son, la presencia de niveles elevados de anticuerpos antifosfolípido<sup>45</sup>, la hiperhomocisteinemia leve a moderada<sup>46</sup> (de causa genética o secundaria a déficit de ácido fólico, déficit de B<sub>12</sub>, déficit de B<sub>6</sub>, insuficiencia renal e hipotiroidismo) y algunas enfermedades mieloproliferativas crónicas como la policitemia. Los factores clásicos de riesgo aterotrombótico como el tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus no aumentan el riesgo de trombosis venosa<sup>47</sup>.

La ETEV en general y la TVP en particular se pueden encuadrar dentro de un modelo multicausal en el que interactúan múltiples factores. Cada individuo tiene un riesgo protrombótico considerado como “basal”, que se incrementa con la aparición de uno o varios factores desencadenantes. Por lo tanto, aquellos pacientes con un episodio de trombosis en ausencia de otros factores de riesgo conocidos (es decir, con una ETEV idiopática), o en asociación con factores de riesgo permanentes (por ejemplo, cáncer) tienen una mayor tasa de recurrencia que los que tienen factores de riesgo de duración limitada reversible (por ejemplo, cirugía mayor reciente, inmovilización)<sup>48,49</sup>.

**Tabla 1. Factores de riesgo de ETEV**

	Riesgo relativo	Riesgo atribuible (%)	Prevalencia (%)
<b>Estasis</b>			
Inmovilización y otras causas de estasis*	11	15	2
Edad avanzada	1.6	-	-
Trombosis previa	8	-	-
Cirugía	6	16	4
Traumas y quemaduras	-	-	-
Vuelos transatlánticos	4	-	-
<b>Lesión endotelial</b>			
Cirugía	6	16	4
Traumas y quemaduras	-	-	-
<b>Hipercoagulabilidad adquirida</b>			
Neoplasias	7	10	2-3
Embarazo	4	10	5
Puerperio	14	12	1
Terapia hormonal sustitutiva	4	40-50	25-40
Lupus eritematoso y anticuerpos antifosfolípido	-	-	-
Síndrome nefrótico	-	-	-
Enfermedades mieloproliferativas	-	-	-
Trombocitopenia inducida por heparina	-	-	-
<b>Hipercoagulabilidad hereditaria</b>			
Resistencia proteína C	3-7	-	3-4

Mutación gen protrombina	2-3	-	2
Hiperhomocistinemia	3-4		5
Déficit proteína C	5-12	-	0.2-0.4
Déficit proteína S	4-11	-	0.1
Déficit antitrombina	15-20	-	0.02
Factor VIII	6	-	11

\*Obesidad, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**EPOC**), shock, férulas o vendajes, venas varicosas.

### **1.3. Dimensión del problema sociosanitario**

#### **1.3.1. Epidemiología**

La ETEV, referida tanto a la TVP como a la TEP, es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente después del infarto agudo de miocardio y el ictus<sup>45</sup>. Se asocia a una morbimortalidad significativa y entre las complicaciones a largo plazo destacan el síndrome postrombótico (**SPT**)<sup>50</sup> y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (**HPTEC**)<sup>51</sup>.

Es difícil conocer la epidemiología de la ETEV, ya que en ocasiones los pacientes pueden permanecer asintomáticos, o su diagnóstico puede ser un hallazgo incidental. Asimismo las fuentes de información utilizadas han sido muy heterogéneas, lo que dificulta la comparación y extrapolación de los resultados (pacientes postquirúrgicos, ingresos médicos, autopsias, altas hospitalarias...). Por si esto fuera poco, los estudios han utilizado diferentes técnicas diagnósticas (pletismografía, gammagrafía, flebografía, ecografía...), presentando cada una de ellas una sensibilidad y especificidad diferentes. Estudios realizados en Estados Unidos estiman una incidencia anual entre 7,1 y 10,4 casos de ETEV por cada 10.000 habitantes y año<sup>52</sup>. En Europa, estas cifras oscilan entre 9,4 y 24,3 casos por cada 10.000 habitantes y año<sup>53,54</sup>. Los estudios realizados en España señalan una incidencia de 6,3 a 12,4 casos de ETEV por cada 10.000 habitantes y año<sup>55,56</sup>. En todos ellos, la mayor parte de los episodios corresponden a trombosis venosas profundas de MMII.

La edad del paciente es un factor clave en la incidencia de este proceso. La

enfermedad es virtualmente desconocida en niños e inusual en adolescentes. Se registra un pico de incidencia máximo en la década de los 70 años<sup>45,57</sup>. En un estudio realizado en Worcester (Massachusetts, Estados Unidos) se encontró una incidencia anual de 17 por cada 100.000 personas y año para edades comprendidas entre 40-49 años, aumentando esta incidencia a 232 por cada 100.000 personas y año para edades entre los 70-79 años<sup>58</sup>. Otros estudios también han encontrado un incremento exponencial de la incidencia de ETEV con la edad (riesgo relativo (**RR**) de 1,7 [intervalo de confianza (**IC**) del 95% 1,5 a 2,0] por cada década de vida después de los 55 años)<sup>59</sup>.

En cuanto al sexo, la incidencia de ETEV es mayor en varones que en mujeres<sup>60</sup>, con un incremento de esta diferencia en los mayores de 40 años<sup>45</sup>, ya que en edades jóvenes las mujeres tienen el riesgo sobreañadido del embarazo, puerperio y la toma de anticonceptivos orales. No obstante, algunos estudios necrópsicos no han encontrado diferencias en la incidencia de enfermedad tromboembólica en función de esta variable<sup>61,62</sup>.

Por otro lado, la frecuencia geográfica muestra una gran dispersión, sin claros factores que expliquen este hecho (Boston, 23,8%; Japón, 0,8%; Praga, 14%; Malmo, 6%; Yalta, 2%)<sup>63,64</sup>. Se ha descrito una mayor incidencia de ETEV en primavera y otoño, así como con el descenso de la presión atmosférica<sup>65</sup>, aunque parecen ser datos puramente anecdóticos. La relación entre la contaminación atmosférica y la mortalidad por enfermedad cardiovascular y respiratoria ha sido demostrada en numerosos estudios en los últimos años<sup>66,67</sup>. Bacarelli et al estudiaron la relación entre el grado de

contaminación ambiental y la ETEV; evaluaron el efecto del material particulado en 871 pacientes diagnosticados de TVP y 1200 individuos sanos, y concluyeron que el aumento del mismo en el año previo se asociaba a un aumento del riesgo de aparición de TVP<sup>68</sup>. Los mismos autores confirmaron posteriormente que el riesgo de desarrollar TVP era mayor en las personas residentes en los lugares más cercanos a las zonas de mayor tráfico rodado<sup>69</sup>.

Por lo tanto, la ETEV supone un grave problema sociosanitario que condiciona una elevada morbimortalidad en la mayoría de los países. En concreto, los datos españoles y la extrapolación de los datos publicados en Estados Unidos y Gran Bretaña nos permiten estimar para España unas cifras de incidencia de TVP de unos 500.000 casos anuales, de los que unos 60.000 evolucionarían a TEP, generando unos 50.000 ingresos hospitalarios. Aproximadamente 40 pacientes desarrollarían HPTEC y se producirían unas 19.000 muertes anuales, la gran mayoría sin llegar a diagnosticarse en vida<sup>70</sup>.

### **1.3.2. Costes sociosanitarios**

La TVP y sus complicaciones más importantes, la muerte por TEP, la recurrencia tromboembólica venosa y el SPT se asocian a un gasto sanitario muy elevado<sup>71,72</sup>. En España la ETEV supuso un gasto anual de más de 70.000 millones de pesetas en el año 1992<sup>73</sup>, y fue responsable de un 2,5% de las bajas laborales totales en nuestro medio y de una media de 40 días de incapacidad laboral transitoria<sup>74</sup>. En un estudio realizado en 2002 por la Sociedad Española de Medicina Interna se estimó el coste económico de la ETEV a nivel nacional<sup>75</sup>. Considerando fundamentalmente los costes directos (es decir aquellos que se derivan de la asistencia sanitaria tanto en hospital como el seguimiento en atención primaria) el coste sanitario anual de la ETEV se estimó en 66,5 millones de euros. Esta cifra supone un incremento anual medio del 8,4% en el periodo 1999-2002. La TEP suponía el 67,7% del coste (45 millones de euros) y la TVP el 33,3% restante (21,4 millones de euros). La gran parte de este coste se deriva de la atención hospitalaria (90%: 60 millones de euros), y la atención primaria tan sólo supone el 10% (6,7 millones de euros).

En otros estudios realizados sobre muestras de países occidentales (Estados Unidos, Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido) y Japón, se ha estimado un gasto para prevenir o tratar la ETEV de 1.300 millones de dólares, con cerca de 1,2 millones anuales de casos y 52,7 millones de individuos subsidiarios de tromboprofilaxis. En este sentido, la asistencia ambulatoria o el tratamiento por unidades de hospitalización a domicilio permitiría un importante ahorro de costes. Un estudio realizado en España



calculó un ahorro de 1.680 euros/paciente por diez días de tratamiento ambulatorio, frente a la hospitalización convencional<sup>76</sup>.

## 1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la TVP, y de su complicación más temida, la TEP, es difícil puesto que presenta síntomas comunes a otras enfermedades cardiorrespiratorias. En ocasiones cursa sin síntomas y con frecuencia afecta a pacientes previamente enfermos, lo que dificulta aún más su diagnóstico. De forma aislada, los síntomas y signos clínicos no permiten realizar el diagnóstico de TVP con certeza, al variar la sensibilidad de la exploración física entre el 60 y el 96%, y su especificidad entre el 20 y el 72%. Aún más, el diagnóstico de ETEV sólo se confirma en el 85% de los pacientes con alta probabilidad clínica de ETEV. Al contrario, se diagnostica una TVP en el 5% de pacientes asintomáticos sin ningún factor desencadenante<sup>77</sup>. En los pacientes con TEP aguda sintomática, aproximadamente la mitad tienen una TVP confirmada mediante ecografía de MMII; de ellos, sólo la mitad presenta clínica sugestiva de TVP en los MMII<sup>78</sup>.

Debido a estas dificultades diagnósticas, los profesionales sanitarios han dirigido su esfuerzo hacia la elaboración de modelos clínicos predictivos para facilitar su identificación. La adhesión a estos algoritmos diagnósticos mejora el pronóstico de los pacientes con sospecha de ETEV<sup>79</sup>.

En 1981, Vine et al<sup>80</sup> analizaron la relación de diferentes variables procedentes de la historia clínica con la presencia o ausencia flebográfica de TVP. Encontraron 9 variables asociadas a un mayor riesgo de padecer TVP y 4 variables asociadas a un menor riesgo. Sin embargo, su aplicación era bastante compleja en aquellos tiempos ya que precisaba de un programa

informático para calcular la probabilidad de la enfermedad. Landefeld et al<sup>81</sup> comunicaron en 1990 el primer modelo clínico que estratificaba en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) la probabilidad de presentar una TVP de MMII de localización proximal. Tres años después, Nypaver et al<sup>82</sup> publicaron que la concurrencia de tres predictores clínicos se asociaba a una baja probabilidad de un resultado ecográfico positivo en pacientes con sospecha de TVP de MMII.

No sería hasta 1995, con la publicación del primer modelo de Wells et al<sup>83</sup>, cuando se generaliza esta herramienta en el manejo diagnóstico del paciente con sospecha clínica de TVP. La combinación de la presencia o ausencia de 12 predictores clínicos y de un diagnóstico alternativo, clasifica a los pacientes en tres grupos en función de la probabilidad (baja, intermedia y alta) de padecer una TVP. Debido a lo complejo de su aplicación, fue simplificado dos años después, manteniéndose los tres grupos de probabilidad pero con solo 9 predictores clínicos<sup>84</sup>. En el año 2003 se modificaron algunas variables, siendo lo más relevante la inclusión de los antecedentes documentados de TVP previa que, hasta entonces, había sido considerado como un criterio de exclusión. De esta forma, el modelo quedó compuesto por 10 predictores clínicos<sup>85</sup>. Aunque en las tres versiones se mantuvieron los tres grupos de probabilidad, un ensayo clínico<sup>86</sup> publicado ese mismo año los reduce a dos: “TVP improbable” y “TVP probable”, a fin de mejorar su aplicación práctica y eliminar la incertidumbre que generaban los pacientes incluidos en el grupo de probabilidad intermedia (**Tabla 2**). Sin embargo, a pesar de que la aplicación del modelo de Wells permitía adoptar

actitudes diagnósticas (demorar el estudio de imagen en pacientes con baja probabilidad) y terapéuticas (iniciar el tratamiento anticoagulante en pacientes con alta probabilidad)<sup>87</sup>, es insuficiente *per se* para establecer un diagnóstico definitivo de TVP en los pacientes con “TVP probable” (27,9% [IC 95%: 23,9-31,8%] de casos confirmados con pruebas de imagen) o para excluir dicho diagnóstico en los pacientes con “TVP improbable” (5,5% [IC 95%: 3,8%-7,6%] de casos confirmados con pruebas de imagen), por lo que sigue siendo necesaria la realización de pruebas de imagen para confirmar o excluir con seguridad dicho diagnóstico.

El dímero D (**DD**) es un producto de degradación de la fibrina, y resulta útil en el algoritmo diagnóstico de los pacientes con ETEV<sup>88</sup>. La elevación de los niveles de DD refleja un aumento de la fibrinólisis sobre fibrina formada y estabilizada. Aunque es una prueba muy sensible (valor predictivo negativo de 98%), se ha de tener en cuenta que su especificidad es baja, y sus niveles pueden aumentar con la edad, traumatismos, inmovilización, obesidad y otras causas en ausencia de TVP<sup>89,90</sup>. Diferentes estudios han validado la utilidad de una determinación negativa de DD (combinada con una probabilidad clínica baja o intermedia de TVP) para descartar la presencia de la enfermedad. Se trata de una estrategia segura, coste-efectiva y recomendada por todas las guías de práctica clínica<sup>91,92</sup>.

En cuanto a las técnicas de imagen, en los últimos años han ido ganando terreno las exploraciones ecográficas para el diagnóstico de la TVP, ya que son técnicas sensibles, simples y con menos riesgo de complicaciones que la

flebografía venosa (que tradicionalmente había sido considerada como el *estándar oro*<sup>93</sup>). Aunque la flebografía ascendente es el método diagnóstico más exacto para definir la localización y extensión del trombo venoso, y la prueba más sensible para el diagnóstico de las TVP asintomáticas y distales, se asocia a efectos adversos como reacciones al contraste, necrosis cutánea, dolor local, así como complicaciones en pacientes con insuficiencia renal<sup>94</sup>. Por estos motivos, la ultrasonografía de compresión (**CUS**) es actualmente el nuevo estándar diagnóstico de la TVP<sup>93,95</sup>. Es una prueba no invasiva, rápida y que permite exploraciones seriadas. Presenta una alta sensibilidad (90%) y especificidad (94%) para pacientes sintomáticos con sospecha de TVP proximal<sup>96</sup>, y es particularmente útil para confirmar la progresión de los pequeños trombos de la pantorrilla hacia las venas poplíteas y femorales. Entre sus limitaciones<sup>95</sup> destaca la baja sensibilidad para la detección de la trombosis distal (40-70%) y la dificultad para distinguir la trombosis aguda de la crónica. Para superar estos inconvenientes se ha introducido la eco-doppler dúplex color, que ha demostrado una gran exactitud en el diagnóstico de las TVP (con independencia de su localización) y en la diferenciación entre un trombo agudo y otro crónico<sup>95,97,98</sup>.

Otras pruebas de imagen disponibles son la tomografía computarizada (**TC**), que presenta el inconveniente del contraste intravenoso y la radiación. Por el contrario, posee la ventaja de poder realizar una combinación flebografía-TC y escáner pulmonar, que permite un diagnóstico conjunto de TVP y TEP<sup>99</sup>. La angiorresonancia magnética (**ARM**) es otra prueba complementaria que presenta la ventaja sobre el TC de no ser invasiva y de no precisar contraste

intravenoso; sin embargo es una prueba costosa y no está disponible en todos los centros<sup>96</sup>. La pletismografía de impedancia fue otro método diagnóstico que se utilizó durante muchos años, pero que actualmente se encuentra en desuso<sup>100</sup>.

En definitiva, en pacientes con sospecha de una primera TVP de MMII, la combinación de una escala de probabilidad clínica con la determinación del DD y la realización de una CUS ha permitido desarrollar una estrategia diagnóstica coste-efectiva, que permite identificar con mayor eficacia y seguridad a estos pacientes<sup>91</sup> (**Figura 1-3**).

**Tabla 2. Modelo de Wells de 10 predictores simplificado**

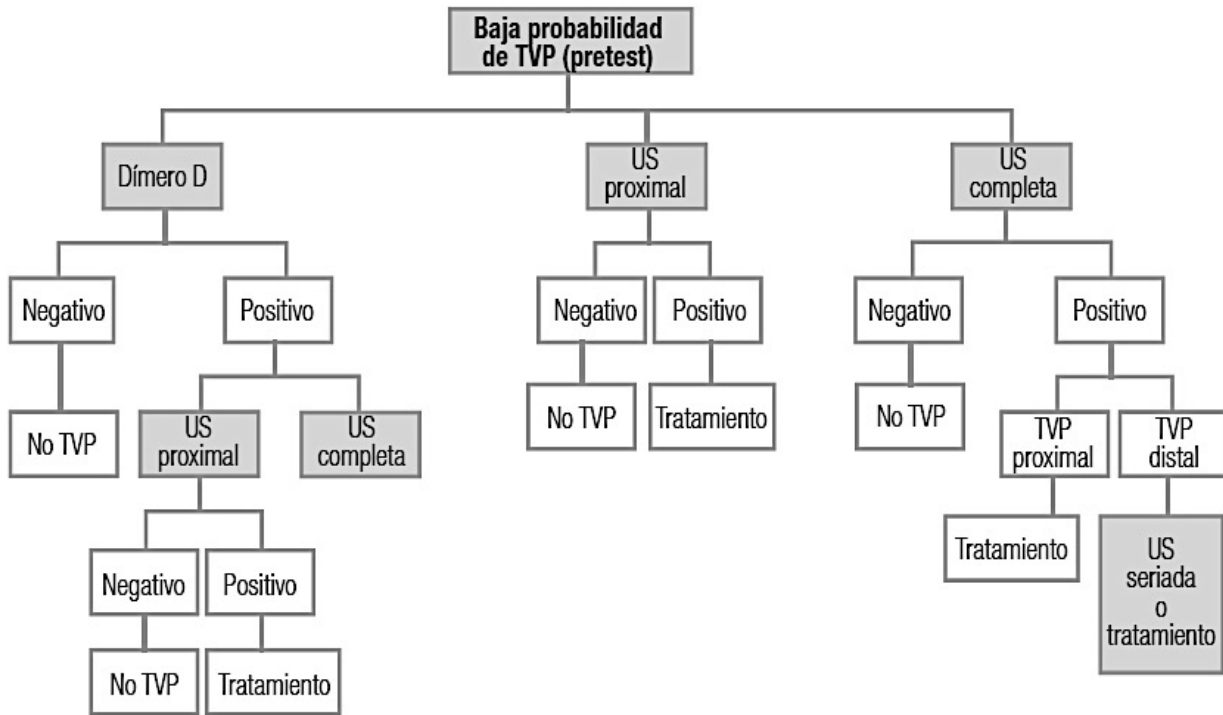
<b>Predictores</b>	<b>Puntuación</b>
Cáncer activo (6 meses previos)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de los MMII	1
Encamamiento reciente (> 3 días) o cirugía mayor (< 12 semanas) que requiera anestesia general o regional	1
Dolor localizado en el territorio del sistema venoso profundo	1
Hinchazón de toda la pierna	1
Hinchazón de la pantorrilla > 3 cm comparada con el miembro asintomático (media 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema con fóvea (limitado al miembro sintomático)	1
Venas colaterales superficiales (no varicosas)	1
TVP previa documentada	1
Diagnóstico alternativo al menos igual de probable que el de TVP	-2

<b>Modelo clínico</b>	
<b>TVP IMPROBABLE</b>	<b>&lt; 1 PUNTO</b>
<b>TVP PROBABLE</b>	<b>≥ 2 PUNTOS</b>

**Abreviaturas:** MMII, miembros inferiores; TVP, trombosis venosa profunda.

**Figura 1. Recomendaciones para la evaluación de una supuesta primera TVP de los MMII con una probabilidad pretest baja**

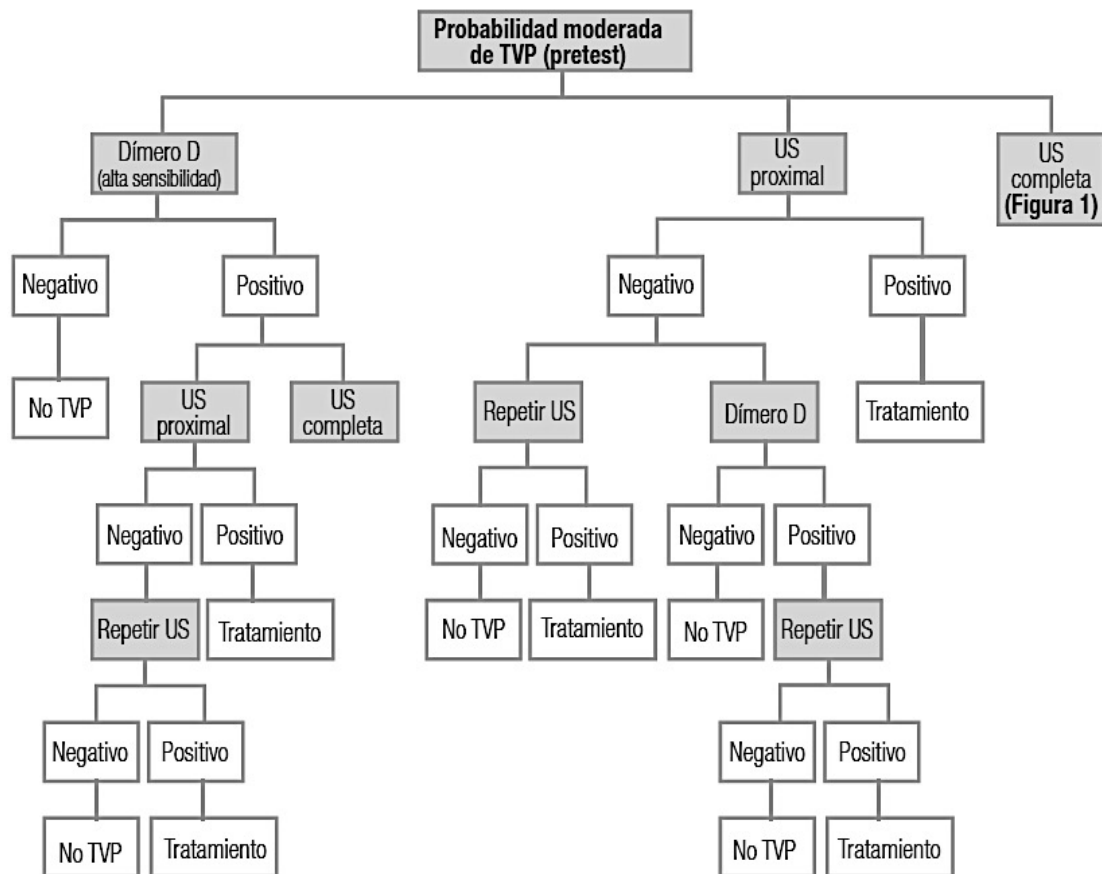


**Abreviaturas:** TVP, trombosis venosa profunda; MMII, miembros inferiores; US, ultrasonidos.

En la figura se muestran tres estrategias posibles. La flebografía está descartada en esta situación. La estrategia de comenzar con la determinación del DD de mediana o alta sensibilidad, en lugar de comenzar directamente por la US proximal o completa (de toda la extremidad) evita la práctica sistemática de la US.



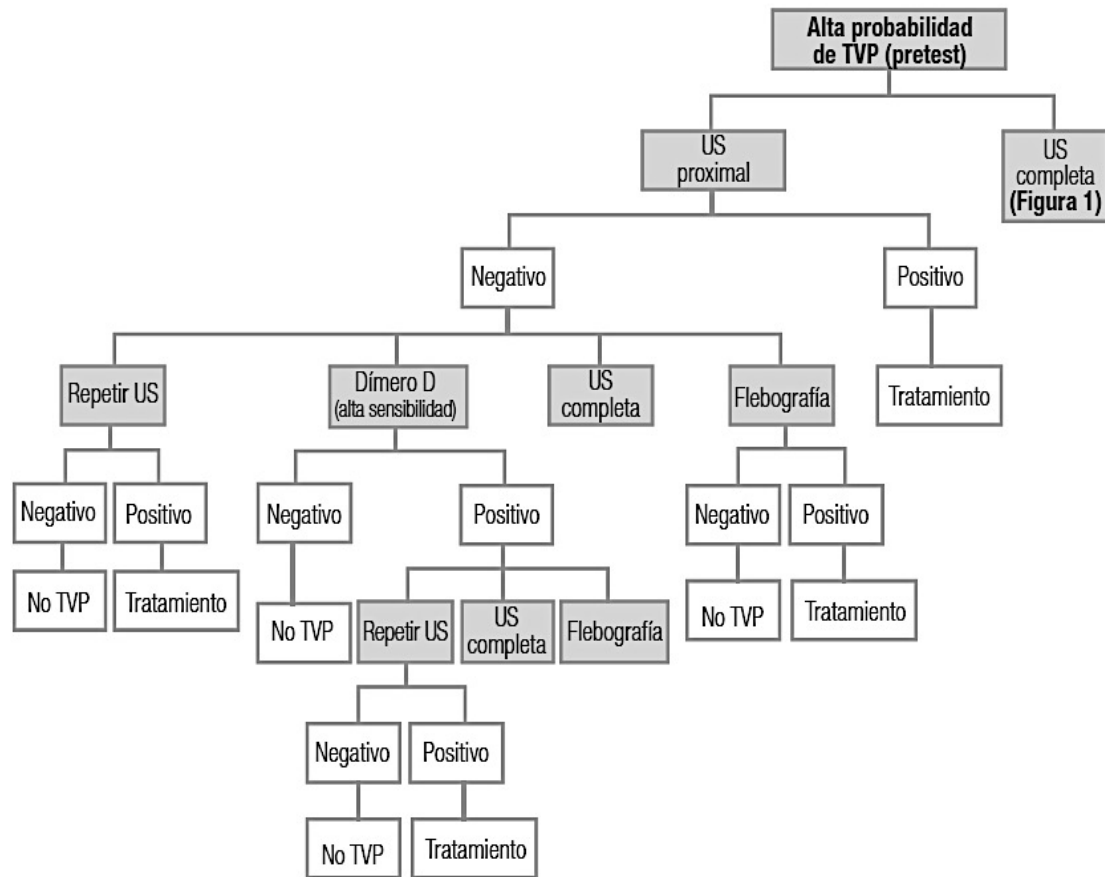
**Figura 2. Recomendaciones para la evaluación de una supuesta primera TVP de los MMII con una probabilidad pretest moderada**



**Abreviaturas:** TVP, trombosis venosa profunda; MMII, miembros inferiores; US, ultrasonidos.

En la figura se muestran tres estrategias posibles. La flebografía está descartada en esta situación. La estrategia de iniciar con el empleo del DD de mediana o alta sensibilidad, en lugar de comenzar directamente por la US proximal o completa (de toda la extremidad) evita la práctica sistemática de la US.

**Figura 3. Recomendaciones para la evaluación de una supuesta primera TVP de los MMII con una probabilidad pretest alta**



**Abreviaturas:** TVP, trombosis venosa profunda; MMII, miembros inferiores; US, ultrasonidos.

En la figura se muestran dos estrategias posibles. La flebografía está descartada en esta situación. La estrategia con el empleo de la US a nivel proximal evita la práctica sistemática de la US completa. En última instancia, la flebografía puede estar indicada.

## 1.5. Tratamiento

A lo largo de los años, el tratamiento anticoagulante ha sufrido importantes modificaciones, tanto en la duración como en las diferentes alternativas terapéuticas. Aunque es imposible tener cifras contrastadas, el conocimiento intuitivo y empírico nos dice que en las últimas seis décadas los anticoagulantes han salvado muchas vidas, siendo en la actualidad millones los pacientes en todo el mundo que utilizan estos fármacos para la prevención o el tratamiento de una gran variedad de problemas cardiovasculares<sup>101</sup>.

El descubrimiento de los anticoagulantes se inició en 1916, cuando J. Mc Lean aisló accidentalmente unos extractos de hígado de perro que mostraron acción anticoagulante in vitro. En 1918, Howell demostró la acción anticoagulante in vivo, denominándola heparina por su origen hepático. Pero no fue hasta 20 años más tarde, cuando J.E. Jorpes identificó este compuesto y su estructura química<sup>102,103</sup>. En 1941 Campbell y colaboradores aislaron y caracterizaron el agente hemorrágico 3,3'-metilenobis-(4-hidroxycumarina), que más tarde se conocería como dicumarol o hidroxycumarina. Posteriormente se desarrollaron los anticoagulantes sintéticos basados en la estructura molecular del dicumarol, con la finalidad de utilizarlos como venenos contra roedores, hasta que en 1948 se obtuvo la warfarina, aprobándose su uso clínico en humanos en 1954<sup>104</sup>.

El primer y único ensayo aleatorizado que comparó el tratamiento anticoagulante frente a placebo en pacientes con TVP o TEP sintomáticos,

publicado en 1960 por Barritt y Jordan<sup>105</sup>, demostró que el tratamiento anticoagulante reducía marcadamente la TEP recurrente y, en menor medida, la mortalidad.

Según las guías de práctica clínica, actualmente la terapia anticoagulante de la TVP se puede dividir en dos fases<sup>106</sup>. La primera es el tratamiento de la fase aguda del episodio, que suele durar unos 5 a 7 días aproximadamente, donde se recomienda el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (**HBPM**), fondaparinux o heparina no fraccionada (**HNF**) subcutánea (**s.c.**) o intravenosa (**i.v.**). Los ensayos aleatorizados que han comparado HBPM s.c. frente a HNF s.c. en el tratamiento inicial de la TVP sugieren que con ambos tratamientos la incidencia de mortalidad, recurrencia de ETEV y hemorragias mayores son similares. Aunque la HBPM tiene el inconveniente del mayor coste, presenta importantes ventajas como son su posología (se puede administrar una vez al día), tienen un menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (**TIH**) y hay mucha más experiencia de su uso (en nuestro medio, se utiliza en más del 95% de los casos)<sup>107</sup>.

En cuanto al tratamiento con fondaparinux, el ensayo Matisse-TVP<sup>108</sup> comparó su uso frente a la HBPM para el tratamiento a corto plazo de la TVP y encontró una frecuencia similar de mortalidad, recurrencias trombóticas y hemorragias mayores (calidad de la evidencia moderada debido a la imprecisión del ensayo). No existe ningún estudio que haya comparado fondaparinux frente a la HNF.

Por otro lado, hay diversos ensayos que han comparado la administración

ambulatoria de HBPM frente a la HNF i.v. administrada en el hospital<sup>109,110</sup>. Sus resultados sugieren que el tratamiento domiciliario mejora la calidad de vida de los pacientes, sin aumentar la mortalidad, la recurrencia de ETEV o las hemorragias mayores. Todas las evaluaciones económicas que han analizado el tratamiento ambulatorio de la TVP, aunque tienen puntos débiles, concluyen que es significativamente más económico que el tratamiento a nivel hospitalario<sup>111</sup>. En un estudio reciente se objetivó que el tratamiento ambulatorio de la TVP reduce las recurrencias trombóticas y las tasas de sangrado, cuando se compara con la hospitalización convencional<sup>112</sup>.

La segunda fase hace referencia al tratamiento a largo plazo y tiene la finalidad de prevenir nuevos episodios de ETEV. La duración mínima de esta fase es de 3 meses. Pasado este tiempo, la decisión de mantener la anticoagulación depende del riesgo de recurrencia, del riesgo de sangrado y de las preferencias del paciente<sup>113</sup>. Los datos de los que disponemos en la actualidad sugieren que el riesgo de recurrencia tras la suspensión del tratamiento está determinado por dos factores fundamentalmente, que son la eficacia del tratamiento del episodio agudo y el riesgo individual de recurrencia.

El factor más importante que condiciona el riesgo individual de recurrencia es la presencia o ausencia de un factor de riesgo desencadenante reversible. Entre los casos de ETEV provocada, el cáncer se asocia al mayor riesgo de recurrencia, seguido por un factor desencadenante no quirúrgico, mientras

que el riesgo es muy bajo si el factor desencadenantes es una cirugía mayor.

Actualmente no hay escalas de riesgo hemorrágico suficientemente validadas en pacientes anticoagulados por un episodio de ETEV. El Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (**RIETE**) derivó una escala de predicción de riesgo hemorrágico durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante a partir de 19.274 pacientes con diagnóstico de TVP o TEP<sup>114</sup> (**Tabla 3**). En función del peso de cada una de las variables de la escala, los pacientes son clasificados en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto. El porcentaje de sangrados mayores en la cohorte de validación interna fue del 0,1; 2,8 y 6,2%, respectivamente. A partir del tercer mes de tratamiento anticoagulante la evidencia es más limitada. La 9ª edición del American College of Chest Physicians<sup>106</sup> propone una escala de riesgo hemorrágico a partir de una serie de variables que se han asociado a sangrados en la literatura. Según este modelo, el riesgo de sangrado mayor es bajo (0,3%) en ausencia de cualquier factor de riesgo, moderado (0,6%) en presencia de un factor de riesgo, y alto ( $\geq 2,5\%$ ) si hay 2 o más factores de riesgo. Este modelo aún no ha sido validado en una cohorte externa de pacientes con ETEV (**Tabla 4**).

**Tabla 3. Escala RIETE de riesgo hemorrágico en pacientes con ETEV durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante<sup>a,b</sup>**

<b>Condición</b>	<b>Puntos</b>
Hemorragia mayor reciente (< 15 días previo a ETEV)	2
Creatinina > 1.2 mg/dL	1.5
Anemia (Hb < 13 g/dL en varones o < 12 g/dL en mujeres)	1.5
Cáncer	1
Presentación clínica como TEP (vs. TVP)	1
Edad > 75 años	1

<b>Total puntos</b>	<b>Sangrado mayor (%)</b>	<b>Nivel de riesgo</b>
0	0.1	<b>BAJO</b>
1	1.4	
1.5-2	2.2	
2.5-3	4.4	<b>MODERADO</b>
3.5-4	4.2	
4.5-5	4,9	
5.5-6	11	<b>ALTO</b>
>6	20	

**RIETE:** Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica.

<sup>a</sup>Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008 Jul;100(1):26-31. doi: 10.1160/TH08-03-0193.

<sup>b</sup>Guijarro, Ricardo et al. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *European Journal of Internal Medicine* , Volume 19 , Issue 6 , 443 - 446.

**Tabla 4. Escala ACCP de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados más de 3 meses por ETEV**

<b>Factores de riesgo<sup>a</sup></b>			
Edad > 65 años			
Edad > 75 años			
Hemorragia previa			
Cáncer			
Cáncer metastásico			
Insuficiencia renal			
Insuficiencia hepática			
Trombocitopenia			
Ictus previo			
Diabetes			
Anemia			
Tratamiento antiplaquetario			
Mal control del tratamiento anticoagulante <sup>b</sup>			
Comorbilidad y capacidad funcional reducida			
Cirugía reciente			
Caídas frecuentes			
Abuso alcohol			
<b>Riesgo absoluto estimado de hemorragia mayor (%)</b>			
<b>Categorización riesgo hemorrágico<sup>c</sup></b>	<b>Riesgo bajo (0 factor riesgo)</b>	<b>Riesgo moderado (1 factor riesgo)</b>	<b>Riesgo alto (&gt;2 factores riesgo)</b>
Anticoagulación 0-3 meses			
-Riesgo basal (%)	0.6	1,2	4.8
-Aumento de riesgo (%)	1.0	2.0	8.0
-Riesgo total (%)	1.6	3.2	12.8
Anticoagulación tras los 3 primeros meses:			
-Riesgo basal (%/año)	0.3	0.6	2.5
-Aumento de riesgo (%/año)	0.5	1.0	4.0
-Riesgo total (%)	0.8	1.6	6.5

**ACCP:** American College of Chest Physicians.

<sup>a</sup> El aumento del sangrado asociado con un factor de riesgo variará con: 1) la gravedad del



factor de riesgo (p. ej., la localización y extensión de la enfermedad metastásica, el recuento de plaquetas, etc.); 2) la relación temporal (p. ej., el intervalo desde la cirugía o de un episodio hemorrágico previo); y 3) la eficacia de la corrección de una causa previa de hemorragia (p. ej., hemorragia gastrointestinal alta).

<sup>b</sup> Es importante para la anticoagulación parenteral (p. ej., los primeros días), pero menos importante para la anticoagulación a largo plazo o extendida.

<sup>c</sup> Aunque hay evidencia de que el riesgo hemorrágico aumenta con la prevalencia de los factores de riesgo, este esquema de categorización no ha sido validado. Más aun, un único factor de riesgo, cuando es grave, puede provocar un riesgo de sangrado alto (p. ej., cirugía mayor en los 2 últimos días, trombocitopenia intensa, etc.). Fuente: adaptado de C. Kearon et al.<sup>106</sup>

El tratamiento a largo plazo de la mayoría de pacientes con ETEV se ha realizado habitualmente con los antagonistas de la vitamina K (**AVK**) (warfarina y/o acenocumarol). Aunque los AVK son eficaces y relativamente seguros, presentan algunas limitaciones, como son su inicio de acción lenta (2-5 días), un elevado grado de variabilidad intra e interindividual, o una ventana terapéutica estrecha, que obliga a que sea necesaria la monitorización analítica periódica.

El progreso de la farmacología en la búsqueda del anticoagulante ideal para reemplazar a los AVK ha sido lento<sup>115,116</sup>. Inicialmente se desarrolló ximelagatrán, un inhibidor de la trombina que tuvo que ser retirado debido a su toxicidad hepática<sup>116</sup>. Posteriormente se han evaluado y aprobado para su comercialización otros anticoagulantes orales (los llamados anticoagulantes orales de acción directa [**ACODs**]), con un inicio de acción rápido y una diana específica y directa anti-Xa o anti-IIa, vida media relativamente corta, y un efecto predecible que hace innecesaria su monitorización rutinaria<sup>117</sup>. Los recientes avances en este campo han hecho que algunos se refieran a esta

época como «la nueva era de los anticoagulantes».

En la actualidad existen tres inhibidores directos del factor X activado (rivaroxaban, apixaban y edoxaban) y un inhibidor directo de la trombina (dabigatran).

**Dabigatran etexilato** es un profármaco que se une de modo univalente y reversible al factor IIa (trombina), con una vida media de 12-17 horas. Los ensayos clínicos RECOVER y RECOVER II, que incluyeron 5.107 pacientes con TVP y/o TEP (31%) tratados con HBPM o HNF durante los primeros 5 a 11 días, compararon la eficacia y seguridad de dabigatran 150 mg 2 veces al día con warfarina durante 6 meses<sup>118</sup>. Los resultados de estos estudios demostraron no inferioridad para las recurrencias tromboticas (hazard ratio [HR] 1,09, IC 95% 0,76-1,57) y para los sangrados graves (HR 0,73, IC 95% 0,48-1,11), y una reducción significativa del 30% de todos los sangrados (HR 0,70, IC 95% 0,61-0,79).

**Rivaroxaban** es un inhibidor selectivo del factor Xa con una vida media de 7-11 horas. En el análisis conjunto de 2 ensayos clínicos que evaluaron rivaroxaban para el tratamiento agudo y a largo plazo (durante los primeros 3, 6 o 12 meses) de la TVP y de la TEP (58%), rivaroxaban se asoció a una eficacia similar a la del tratamiento estándar (anticoagulación parenteral solapada y seguida de AVK) (HR 0,87; IC 95% 0,66-1,19) y a una reducción a la mitad de las hemorragias graves (HR 0,54, IC 95% 0,37-0,79)<sup>119</sup>. Se administra por vía oral (sin necesidad de anticoagulación parenteral previa) a dosis de 15 mg 2 veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez

al día.

**Apixaban** es un inhibidor selectivo del factor Xa, con una vida media entre 8 y 15 horas. El ensayo AMPLIFY evaluó la eficacia y seguridad de apixaban para el tratamiento de 5.395 pacientes con TVP o TEP (34%) durante los 6 primeros meses después del evento trombótico<sup>120</sup>. Comparado con el tratamiento estándar, apixaban demostró una eficacia similar (riesgo relativo [RR] 0,84; IC 95% 0,60-1,18), y una reducción estadísticamente significativa de las hemorragias graves (RR 0,31; IC 95% 0,17-0,55) y de las hemorragias no graves clínicamente relevantes (RR 0,48; IC 95% 0,38-0,60). Se administra por vía oral (sin necesidad de anticoagulación parenteral previa) a dosis de 10 mg 2 veces al día los primeros 7 días seguido de 5 mg 2 veces al día. Para el tratamiento extendido (es decir, más allá de los 3-6 primeros meses) se recomienda una dosis de 2,5 mg 2 veces al día.

**Edoxaban** es otro inhibidor selectivo del factor Xa, con una vida media de 9-11 horas. El ensayo clínico Hokusai-VTE, que aleatorizó 4.921 pacientes con TVP y 3.319 con TEP que habían recibido heparina durante una mediana de 7 días, comparó la eficacia y seguridad de edoxaban 60 mg al día (30 mg para pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 50 mL, peso de 60 Kg o menos, o uso concomitante de inhibidores potentes de la glicoproteína P) con warfarina durante 3 a 12 meses<sup>121</sup>. Edoxaban no fue inferior a warfarina para el evento primario de eficacia (incidencia de recurrencia trombótica fatal o no fatal) (HR 0,89; IC 95% 0,70-1,13). La incidencia de sangrados graves o sangrados no graves clínicamente relevantes fue significativamente menor en

el grupo que recibió edoxaban (HR 0,81; IC 95% 0,71-0,94).

**Betrixaban** es un inhibidor directo del factor Xa con una vida media de 15 horas. Actualmente se encuentra en fase de investigación clínica, para las indicaciones de prevención y tratamiento de la ETEV.

En conclusión, los resultados de los ensayos clínicos y de los metaanálisis demuestran la no inferioridad de los ACODs frente a los AVK en términos de eficacia, con un perfil de seguridad probablemente superior.

Además del tratamiento anticoagulante convencional, existen otras estrategias de tratamiento destinadas a la recanalización precoz del trombo, como son la trombolisis dirigida por catéter (**TDC**), el tratamiento trombolítico sistémico y la trombectomía venosa quirúrgica. Algunos estudios sugieren que estos tratamiento podrían disminuir el riesgo de SPT<sup>122</sup>.

La TDC facilita la lisis del trombo más rápidamente y con dosis más bajas que la trombolisis sistémica, con lo que se reduce el riesgo de hemorragias mayores. Aunque lo más habitual es la lisis parcial del trombo<sup>123,124</sup>, esta intervención podría reducir la incidencia de trombosis recurrentes y de SPT. Un único estudio clínico aleatorizado sugiere que la TDC puede reducir el SPT y mejorar la calidad de vida sin aumentar de forma importante el riesgo de sangrado de los pacientes<sup>125</sup>. Además de la necesidad de experiencia y de recursos considerables, la calidad de la evidencia es baja, y el uso rutinario de la TDC requiere más estudios controlados.

Una revisión sistemática y metaanálisis analizaron la mortalidad, recurrencia tromboembólica venosa, hemorragias mayores y SPT cuando se utilizaba la trombolisis sistémica<sup>126</sup>. Los resultados aportan datos que sugieren que la trombolisis sistémica tiene potencial para reducir la incidencia de SPT a expensas de un aumento importante de hemorragias mayores, pero la calidad de esta evidencia es baja por presentar imprecisiones y riesgo de sesgo.

Un pequeño ensayo clínico aleatorizado comparó la trombectomía venosa iliofemoral seguida de anticoagulación frente a la anticoagulación aislada<sup>127</sup>. Los resultados a los 6 meses, 5 y 10 años sugieren una mejoría en la permeabilidad venosa estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) y posiblemente una reducción en el reflujo venoso y en las secuelas post-trombóticas en comparación con el tratamiento anticoagulante convencional, aunque las diferencias no fueron significativas en este aspecto.

Un único ensayo evaluó la inserción permanente de un filtro de vena cava inferior (**FVCI**), añadido al tratamiento anticoagulante de pacientes con TVP aguda y alto riesgo de TEP. Los resultados de este ensayo indican que la inserción de un filtro aumenta el riesgo de TVP recurrente, reduce el riesgo de TEP, sin cambios en la frecuencia combinada de TVP y TEP, el riesgo de SPT o la mortalidad por todas las causas. Por este motivo, esta terapia se reserva para los pacientes con ETEV y contraindicación absoluta para la anticoagulación<sup>128</sup>.

En el momento actual se recomienda la deambulación precoz de los pacientes con TVP aguda sintomática. Los resultados de un metaanálisis sugieren que la deambulación precoz disminuye la incidencia de SPT y mejora la calidad de vida de estos pacientes<sup>129</sup>. Todos los avances en el arsenal terapéutico han facilitado el alta precoz y el tratamiento ambulatorio de un importante porcentaje de pacientes con TVP aguda sintomática<sup>119-121,130-132</sup>.

## 1.6. Complicaciones

El SPT es una de las complicaciones más frecuentes de la TVP, con un alto impacto en la calidad de vida del paciente que lo presenta y un alto coste económico para la sociedad<sup>133</sup>. Ocurre como consecuencia de una hipertensión venosa, con una reducción del retorno venoso y de la perfusión muscular de los gemelos, alteración de la microcirculación y aumento de la permeabilidad tisular, lo que explica la mayoría de los síntomas y signos del SPT<sup>134</sup>.

Sin embargo, no se conocen con exactitud la incidencia real de la enfermedad y los factores de riesgo que propician su desarrollo. La incidencia del SPT varía según las series consultadas y oscila entre el 17,3% y el 22,8% (en el primer y segundo año, respectivamente)<sup>43</sup> y el 80%<sup>135</sup>. Esta variación en la incidencia de SPT depende esencialmente de las características de los pacientes seleccionados, del tiempo transcurrido desde la TVP y de los criterios diagnósticos utilizados.

Los factores que predisponen al desarrollo de un SPT no están bien identificados, y existe cierta controversia en cuanto a la validez pronóstica de los mismos<sup>136</sup>. La recurrencia de la TVP ipsilateral<sup>9,137,138</sup> y la localización de la trombosis (proximal o distal) han sido identificados como los factores de riesgo con más peso en el desarrollo de este síndrome<sup>139,140</sup>.

Tras la realización del ensayo clínico SOX<sup>141</sup> y según las últimas recomendaciones de las guías CHEST<sup>113</sup>, no se recomienda el uso de

medias de compresión de forma rutinaria para prevenir el SPT. Esta recomendación está focalizada en la prevención de las complicaciones crónicas que produce el SPT y no en el tratamiento de los síntomas.

Otra consideración a tener en cuenta, es la recurrencia de la TVP. El riesgo de recurrencia parece mayor si el acontecimiento inicial ha sido idiopático, o se asocia a factores de riesgo persistentes, como el cáncer, en vez de a un factor de riesgo transitorio, como la cirugía.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, se ha objetivado que a pesar de emplear una anticoagulación inicial efectiva, existe un 3,6% aproximadamente de riesgo de recurrencia precoz dentro de los tres primeros meses y una vez suspendido la anticoagulación el riesgo no disminuye a través del tiempo desde el evento inicial. Prandoni et al<sup>43</sup>, siguieron a 355 pacientes consecutivos con TVP durante un período de 5 a 8 años, objetivando unas tasas de recurrencias tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, de un 17,5%, un 24,6% y un 30,3% a los dos, cinco y ocho años respectivamente. Además en este estudio, el RR de un evento recurrente fue de 1,72 entre los pacientes con cáncer y de 0,36 entre los pacientes con TVP postquirúrgica. Olof Hansson et al<sup>142</sup>, también objetivó una tasa de recurrencia tras un primer episodio de TVP de un 7% después del primer año y de un 21,5% a los 5 años de seguimiento. Tras un segundo evento de TVP, se observó una recurrencia de un 7,6% y un 27,9%, al año y a los 5 años respectivamente. Al realizar el análisis multivariante, se encontraron que los factores predictores independientes para incrementar el



riesgo de recurrencia fueron la trombosis venosa proximal (RR 2,40; IC 95% 1,48- 3,88;  $p < 0,001$ ), el cáncer (RR 1,97; IC 95% 1,20- 3,93;  $p < 0,001$ ) y tener una historia previa de ETEV (RR 1,71; IC 95% 1,16- 2,52;  $p < 0,01$ ). Schulman et al<sup>143</sup>, aleatorizaron a 898 pacientes con un primer evento de TVP o TEP a recibir tratamiento anticoagulante oral durante 6 semanas o 6 meses. Encontraron que la tasa de recurrencia a los 2 años era del 18,1% entre los pacientes que recibieron terapia anticoagulante durante 6 semanas (IC 95% 14,5-21,6) y del 9,5% entre los pacientes tratados durante 6 meses (IC 95% 6,8-12,2).

Por otro lado, White et al<sup>144</sup> y Beyth et al<sup>137</sup>, objetivaron una mayor tasa de recidiva entre los pacientes más jóvenes. En el primer estudio, analizaron la rehospitalización por recurrencia tromboembólica venosa durante los 6 primeros meses en una cohorte de casi 37.000 pacientes hospitalizados por TVP. Encontraron como factores de riesgo la edad (OR, 0,85 cada 10 años: IC 95% 0,84-0,86), la malignidad (OR 1,58; IC 95% 1,46-1,68), la cirugía en los 3 primeros meses (OR 0,84; IC 95% 0,78-0,90), hospitalización por múltiples causas en los 3 primeros meses (OR 0,46; IC 95% 0,32-0,60), la demencia (OR 0,38; IC 95% 0,26-0,49), y una estancia hospitalaria de larga duración (OR 1,06 cada día adicional; IC 95% 1,04-1,08). En el segundo estudio, se siguió a 124 pacientes con un primer evento o recurrencia de TVP durante 6 a 8 años, encontrando una tasa de recurrencia más elevada entre los pacientes más jóvenes, menores de 65 años ( $p < 0,01$ ).

También existen diferencias relacionadas con el sexo, objetivándose mayores

tasas de recurrencias en sujetos varones que en mujeres. En un estudio publicado por Rodger MA et al en 2008<sup>145</sup>, se observó que los hombres tras suspender la anticoagulación, presentaron un 19% de recurrencias durante un seguimiento medio de 72 semanas (riesgo anual 13,7%; IC 95% 10,8%-17,0%) en comparación con el 8,9% de las mujeres durante un seguimiento medio de 84 semanas (riesgo anual de 5,5%, IC 95% 3,7%-7,8%) ( $p < 0,001$ ). Además si los varones presentaban síntomas post-trombóticos, como son la hiperpigmentación de la pierna, edema o enrojecimiento tenían un riesgo muy elevado de recurrencia (24% de riesgo anual). Otro estudio que también observó estos resultados, fue el realizado por McRae S et al en 2006<sup>146</sup>, donde las mujeres presentaron un 12% de recurrencia a los 3 años frente al 22% de eventos recurrentes que se objetivaron en los hombres.

En cuanto a la mortalidad, y en concreto en los casos no tratados, la TVP pueden seguirse de TEP fatal a los pocos días del evento inicial en el 11% de los casos aproximadamente<sup>105</sup>. Con el tratamiento convencional anticoagulante, estos eventos fatales pueden ser reducidos de una manera considerable<sup>147,148</sup> y producir la muerte aproximadamente en el 5% de la población general<sup>149</sup>. Aunque algunos pacientes fallecen a pesar de un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado, la mortalidad es cuatro a seis veces mayor en los casos en los que el diagnóstico no es sospechado.

Sin embargo, los resultados de mortalidad por todas las causas son muy dispares según las series consultadas. En un estudio realizado por Prandoni et al publicado en 1995<sup>150</sup> detectan tan sólo una mortalidad de un 4%,

probablemente debido a que excluyeron del control clínico a los pacientes con escasa expectativa de vida. Mientras que en series como las publicadas en 2006 por Bellmunt-Montoya S. et al<sup>50</sup> se evidenció una mortalidad del 31,4%. Incluso, existen series publicadas con cifras de mortalidad mayores, como son la de Beyth, con un 39% a los cinco años de control clínico, sobre todo de causa neoplásica y cardiovascular<sup>137</sup> siendo similar a otros trabajos, como el de Meissner et al<sup>151</sup> con una proporción del 30-35%. Stein PD et al<sup>152</sup> publicaron en 2017 las tendencias de mortalidad intrahospitalaria de pacientes con un diagnóstico primario de TVP desde 2003 a 2012. Se objetivó un descenso de la mortalidad hospitalaria por todas las causas del 1,3% en 2003 al 0,6% en 2012, así como un aumento de la mortalidad con la edad del 0,1% en las personas de 18-20 años al 1,5% en las mayores de 80 años.

Estas discrepancias en los resultados de mortalidad y supervivencia en los pacientes con TVP, puede ser debido a la mejora en la práctica clínica (mejor detección, identificación y estratificación de los pacientes). Por lo que un examen sistemático y exhaustivo de las tendencias a largo plazo en la mortalidad es de suma importancia para la planificación sanitaria y el establecimiento de prioridades, con el objetivo de identificar aquellos factores modificables que puedan contribuir a dichas tendencias de mejora<sup>153</sup>. Sin embargo, son muy limitados los estudios que describan las tendencias de cambio en las tasas de mortalidad para la TVP aguda<sup>154,155</sup>.

## **2. HIPÓTESIS**

La hipótesis de la presente tesis doctoral es:

### **2.1. Hipótesis conceptual**

Los avances producidos en el manejo de los pacientes con TVP aguda han mejorado la supervivencia precoz de estos pacientes.

### **2.2. Hipótesis operativa**

Se ha producido una disminución relativa de al menos un 25% de la mortalidad por cualquier causa a 30 días de los pacientes con TVP aguda.

### **3. OBJETIVOS**

Podemos resumir nuestros objetivos en los siguientes puntos:

### **3.1. Objetivo principal**

1. Evaluar las tendencias de mortalidad precoz por todas las causas y por la propia ETEV en los pacientes diagnosticados de TVP aguda sintomática.

### **3.2. Objetivos secundarios**

1. Evaluar las tendencias de recurrencia trombótica y de sangrado precoces en los pacientes diagnosticados de TVP aguda sintomática.
2. Evaluar las tendencias de duración de la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados por TVP aguda sintomática.
3. Evaluar las tendencias de uso de las terapias farmacológicas e intervencionistas para los pacientes con TVP aguda sintomática.

## **4. MATERIAL**



#### **4.1. Diseño del estudio**

Se ha realizado un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo, de una cohorte de pacientes con TVP proximal del registro **RIETE**, con un seguimiento de 1 mes desde la fecha del diagnóstico. Todos los pacientes dieron su consentimiento verbal o por escrito para la participación en el registro de conformidad con los requisitos de cada uno de los Comités Éticos locales.

## **4.2. Ámbito del estudio. Registro RIETE**

El registro RIETE se inició en marzo del 2001 para recoger información de la vida real sobre las características clínicas, los tratamientos empleados y los resultados de salud de los pacientes con ETEV (TVP, TEP y/o trombosis venosa superficial [TVS]), con especial atención a aquellos pacientes que son habitualmente excluidos de los ensayos clínicos (insuficiencia renal grave, fallo hepático, sangrado mayor reciente, embarazo, cáncer diseminado o pacientes ancianos, entre otros). A fecha 30 de junio de 2017, RIETE es un registro internacional en el que participan 207 investigadores en 179 hospitales de 24 países (España, Francia, Italia, Israel, Brasil, República de Macedonia, Estados Unidos, Portugal, Nicaragua, Letonia, Israel, Grecia, Alemania, República Checa, República de Ecuador, Canadá, Bélgica, Principado de Andorra y Argentina), con un reclutamiento de 72.107 pacientes consecutivos con un evento tromboembólico venoso agudo sintomático confirmado mediante pruebas objetivas<sup>156,157</sup>. RIETE está registrado en Clinicaltrials.gov (NCT: 02832245), y se puede obtener información detallada sobre el registro en su página web: <https://www.riete.org/>.

### **4.3. Período del estudio**

El período de estudio para la inclusión de pacientes abarca desde el 1 de enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2014. No obstante, se estudia información relevante del seguimiento de los pacientes hasta abril de 2015 que ofrece datos clínicos y epidemiológicos de interés.

#### **4.4. Sujetos del estudio**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados consecutivamente de TVP aguda sintomática en los hospitales participantes en RIETE, y que habían firmado previamente el consentimiento informado.

Se excluyeron los pacientes 1) con TEP sintomática concomitante; 2) TVP de miembros superiores; 3) incluidos en un ensayo clínico para el tratamiento de la ETEV; 4) procedentes de hospitales con menos de 3 años de participación en RIETE; o 5) procedentes de hospitales con reclutamiento bajo (menos de 30 casos durante el período de estudio).

#### **4.5. Métodos diagnósticos**

La confirmación de TVP se realizó por métodos objetivos. Mediante venografía de contraste, el diagnóstico se realizó por la presencia de un defecto de llenado intraluminal en el sistema venoso profundo de miembros inferiores<sup>158,159</sup>. El diagnóstico de la TVP mediante pletismografía de impedancia se realizó mediante la demostración de un vaciado venoso retrasado<sup>100,160,161</sup>. La confirmación diagnóstica de TVP mediante tomografía computerizada con contraste intravenoso requirió la demostración de un defecto de llenado intraluminal<sup>162,163</sup>.

El único criterio para el diagnóstico de TVP<sup>164</sup> de MMII mediante ecografía fue la falta de compresibilidad de la vena, que ha demostrado una sensibilidad del 91% y una especificidad del 99% en pacientes sintomáticos. Otros criterios, como la visualización de ecos en el interior de la vena, el aumento de diámetro de la misma o la falta de flujo no fueron usados de manera aislada para el diagnóstico.

#### 4.6. Variables y episodios analizados

El registro RIETE incluye información sobre características demográficas, factores de riesgo para ETEV, comorbilidades, medicación concomitante, pruebas analíticas y de imagen, tratamientos del episodio de ETEV y seguimiento clínico durante un mínimo de 3 meses. Entre otras, destacan las siguientes variables:

1. Edad
2. Sexo
3. Talla
4. Peso
5. Enfermedades asociadas
  - EPOC
  - Insuficiencia cardiaca congestiva
  - Enfermedad hepática
  - Enfermedades renales
  - Enfermedades neurológicas
  - Enfermedades gastrointestinales
  - Enfermedades cardiovasculares
6. Puntuación según la escala de Wells<sup>165</sup>
7. Tromboprofilaxis previa
8. Hemorragia previa
9. Fecha diagnóstico
10. Variables exploratorias
  - Frecuencia cardiaca

- Tensión arterial
- Frecuencia respiratoria
- Temperatura
- Saturación de la hemoglobina por el O<sub>2</sub> [**Sat O<sub>2</sub>**])

11. Pruebas diagnósticas

- Ecografía miembros inferiores
- Tomografía computerizada
- Pletismografía de impedancia
- Venografía de contraste

12. Resultados analíticos:

- Hemograma (hemoglobina, leucocitos, plaquetas)
- Bioquímica (creatinina, troponina, péptido natriurético atrial [**BNP**])
- Hemostasia (INR, dímero D, fibrinógeno)

13. Factores de riesgo

- Idiopático
- Inmovilización
- Cirugía
- Cáncer
- Terapia hormonal
- Embarazo, puerperio
- Viajes prolongados
- Antecedentes trombóticos venosos

14. Síntomas

- TEP: disnea, dolor torácico, síncope, hemoptisis, estado mental

alterado

-TVP: edema, tumefacción, dolor, cordón venoso

15. Duración síntomas

16. Tratamiento

-HNF

-HBPM

-Anticoagulantes orales

-Fibrinólisis

-Filtro de vena cava inferior

-Tromboendarterectomía

-Intubación orotraqueal

-Drogas vasoactivas

-Reanimación cardiopulmonar

17. Duración de la estancia hospitalaria

18. Recurrencias tromboembólicas a 3 meses

19. Sangrados mayores a 3 meses

20. Mortalidad a 3 meses

Definimos como **parámetro de valoración principal** la mortalidad por todas las causas durante el mes posterior al diagnóstico. Se definió la muerte *definitiva* por ETEV a aquella confirmada por autopsia, o que siguió a un episodio de ETEV grave o a una recurrencia tromboembólica objetivamente confirmada. Se definió la muerte *probable* por ETEV a aquella que se produjo de forma brusca o inesperada, en ausencia de un diagnóstico alternativo.



**Secundariamente** se consideró como evento de mal pronóstico la recurrencia tromboembólica sintomática confirmada por métodos objetivos en el mes posterior al diagnóstico. Siempre que fue posible, los pacientes en los que se sospechó una recurrencia fueron sometidos a la misma prueba de imagen que se utilizó para confirmar el diagnóstico. La definición de eventos trombóticos recurrentes se realizó mediante ecografía de miembros inferiores que demostrara un nuevo segmento venoso no compresible, o un incremento de 4 mm o más en el diámetro de un trombo previo; o un defecto de perfusión en una gammagrafía que afectara como mínimo al 75% de un segmento pulmonar en un paciente con síntomas torácicos de reciente aparición; o la presencia de un defecto intraluminal en el angioTC de tórax de un paciente con síntomas torácicos de reciente aparición.

Dado que la mayor parte de las complicaciones asociadas a la ETEV ocurren en los primeros días después de iniciar el tratamiento, también analizamos las tasas de mortalidad en la primera semana después del diagnóstico de la TVP.

#### 4.7. Definiciones

Las definiciones empleadas para este estudio fueron las siguientes:

**Trombopprofilaxis:** utilización de un método farmacológico (HNF, HBPM, fondaparinux, acenocumarol) de profilaxis en las 6 semanas anteriores al diagnóstico de TEP.

**Hemorragia previa:** aquella clínicamente significativa que se produjo en el mes anterior al diagnóstico de TEP.

**Inmovilización médica:** pacientes no quirúrgicos encamados durante 4 o más días por una enfermedad médica en los dos meses anteriores al diagnóstico de TEP.

**Cirugía:** definida como aquella cirugía mayor en los dos meses anteriores al diagnóstico de TEP.

**Cáncer:** se consideró en los pacientes con una neoplasia activa o tratada en el año previo al diagnóstico de TEP.

**Recurrencia tromboembólica:** la TVP recurrente se define como la detección de un nuevo segmento venoso no compresible o un incremento de 4 mm o más en el diámetro de un trombo en la ecografía de MMII<sup>166</sup>. La TEP recurrente se define como la presencia de un defecto intraluminal en la angiotomografía computarizada (**angioTC**) de tórax en un paciente con

síntomas torácicos de reciente aparición; o la aparición de un defecto de perfusión de más de un 75% de un segmento en la gammagrafía V/Q en un paciente con síntomas torácicos de reciente aparición.

**Sangrado mayor:** Se definirá como aquel sangrado<sup>156</sup>:

- Fatal
- Amenazante para la vida
- Requiere cirugía
- Produce anemia de 2 g/dL de hemoglobina
- Requiere la transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes
- Afecta a algún órgano crítico

#### **4.8. Tratamiento**

El registro RIETE no impone ningún tratamiento específico para los pacientes incluidos (es decir, se realizó de acuerdo con las prácticas locales de cada centro). De manera general, los pacientes fueron tratados con HBPM a dosis ajustadas al peso del paciente cada 12 o 24 horas durante un mínimo de cinco días. Habitualmente, se inició la administración de AVK junto con la HBPM entre el primer y el tercer día de tratamiento y la HBPM se interrumpió cuando el International Normalized Ratio (**INR**) era estable y superior a 2.0. Los pacientes con TEP secundaria a neoplasia activa fueron tratados normalmente con HBPM durante los primeros 3 a 6 meses de terapia anticoagulante. La duración de la anticoagulación oral se ajustó a los consensos internacionalmente aceptados. La monitorización de los niveles de INR se realizó de acuerdo con las prácticas locales de cada centro.

#### **4.9. Control de calidad**

Para asegurar la validez de la información introducida en la base de datos, monitores especialmente adiestrados realizaron visitas periódicas a cada hospital participante y compararon la información de 25 a 50 registros de pacientes elegidos al azar con la información introducida en el registro. Para la evaluación de la calidad de datos, los monitores evaluaron 4.100 casos al azar de todos los hospitales participantes que incluyeron 1.230.000 mediciones. Estos análisis mostraron una fiabilidad del 95% en la información introducida en el registro. RIETE también utiliza la vigilancia electrónica periódica de los datos para detectar inconsistencias o errores, e intenta resolver las discrepancias poniéndose en contacto con los coordinadores locales.

#### **4.10. Análisis estadístico**

Realizamos los análisis estadísticos para 3 períodos de tiempo: 2001-2005, 2006-2009 y 2010-2014. Para evaluar los cambios temporales en las características basales de los pacientes para cada período analizado, usamos la prueba de Mantel-Haenszel para las variables categóricas y regresión lineal para las variables continuas. Utilizamos la prueba de tendencias de Cochran-Armitage para determinar la significación estadística de los cambios en las variables de resultado categóricas, y la prueba no paramétrica de Cuzick para las variables de resultado continuas.

Para evaluar los cambios en las variables de resultado durante el período de estudio, se construyeron modelos de regresión multivariable para la cohorte global. Estos modelos se ajustaron por la edad, sexo, enfermedades concomitantes (cáncer, inmovilización, EPOC , enfermedad cardíaca crónica), signos vitales (frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica), y los resultados de las pruebas de laboratorio (niveles de creatinina y de hemoglobina). Estos modelos tuvieron en cuenta la agrupación de pacientes por hospitales. El período de tiempo se incluyó como variable categórica independiente, con el período 2001-2005 como referencia. Las tasas de mortalidad ajustadas representan la mortalidad estimada para cada período si las características de los pacientes fueran idénticas a las del período de referencia.

Para confirmar que las tendencias de mortalidad eran independientes de la duración de la participación de cada centro en RIETE, ajustamos los modelos por el número de años de participación del hospital en el registro. También

analizamos si los resultados diferían en función del grupo de edad ( $\geq 65$  años versus  $< 65$  años) y por la localización del tratamiento (hospitalizado versus ambulatorio), mediante la inclusión de su interacción con el periodo temporal en el modelo. Para excluir la posibilidad de que nuestros hallazgos fueran la consecuencia de la incorporación progresiva al registro de hospitales con mejores resultados, repetimos los análisis solo para aquellos pacientes que pertenecían a hospitales con 5 o más años de participación en el registro.

En el momento del diagnóstico de la TVP, se disponía de la información para todas las covariables y resultados, a excepción de la frecuencia cardíaca (9,8% perdido), la tensión arterial sistólica (7,0% perdido), y los niveles de creatinina (1,9% perdido). Se asumió que esta información se había perdido de forma aleatoria y se estimó con el uso de imputación múltiple<sup>167</sup>.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con un nivel de significación de 0,05, utilizando pruebas bilaterales o con un intervalo de confianza bilateral del 95%. Para el análisis estadístico, empleamos el programa STATA, versión 13,1 (STATA Corp.).

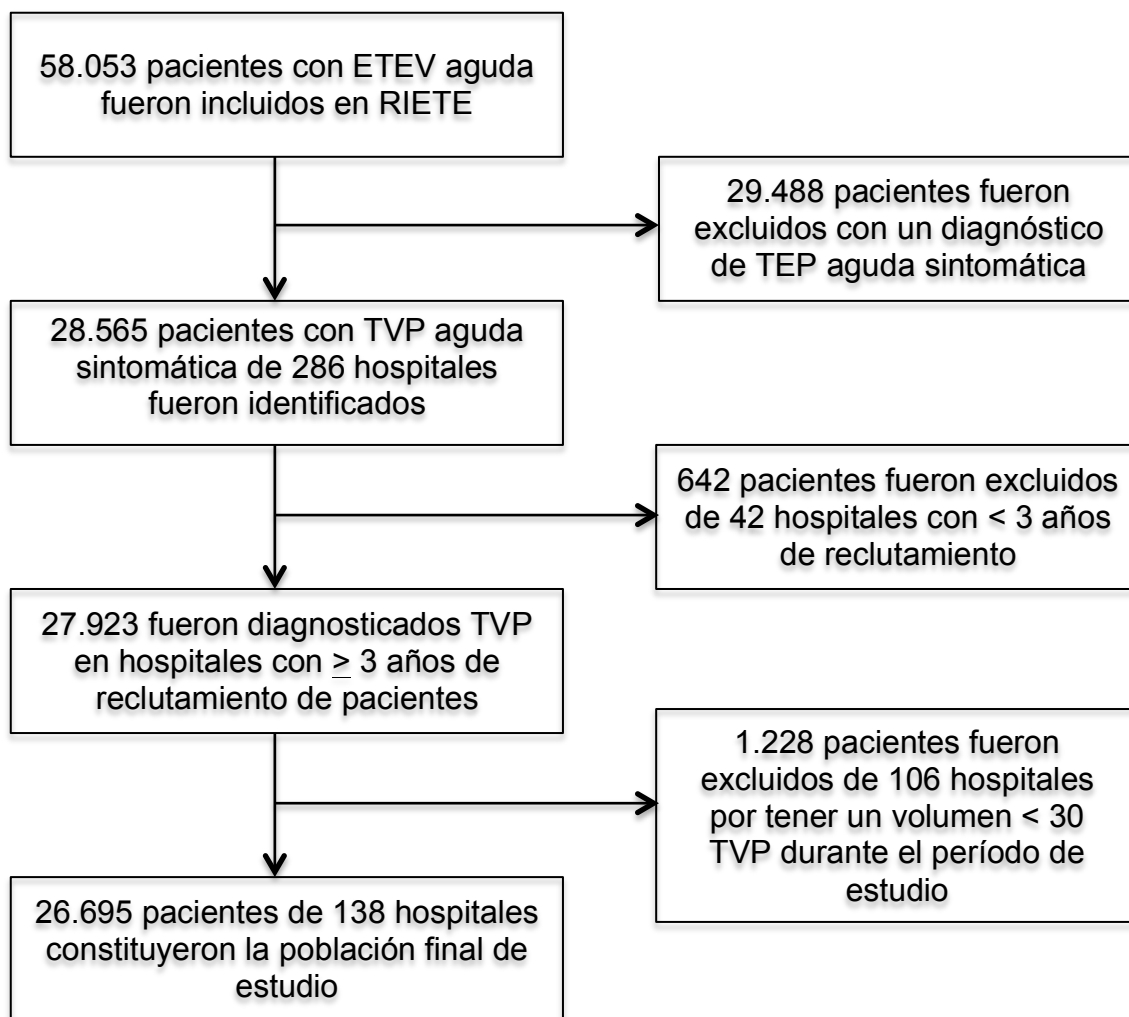
## **5. RESULTADOS**



### **5.1. Descripción general de la población de estudio**

Entre el 1 de enero del 2001 y el 31 de diciembre del 2014 se identificaron en el registro internacional RIETE 58.053 pacientes con ETEV procedentes de 286 hospitales. Tras excluir 29.488 pacientes con un diagnóstico de TEP aguda sintomática se identificaron 28.565 pacientes con diagnóstico de TVP aguda. Se excluyeron 642 pacientes de 42 hospitales con una duración de reclutamiento inferior a 3 años, y también 1.228 pacientes de 106 hospitales con un volumen de reclutamiento bajo (menos de 30 TVP). Finalmente, el estudio incluyó un total de 26.695 pacientes con TVP aguda sintomática de 138 hospitales participantes (**Figura 4**).

**Figura 4. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio**



**Abreviaturas:** ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; RIETE, Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica; TEP, tromboembolia pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda.

## 5.2. Características clínicas

La tasa de reclutamiento de los hospitales participantes se mantuvo relativamente constante para los tres períodos del estudio, con la inclusión de aproximadamente 8.500 pacientes con TVP en cada uno de ellos.

La **Tabla 5** muestra las características clínicas basales de todos los pacientes para cada uno de los tres períodos analizados. Los pacientes incluidos en el período 2010-2014 fueron significativamente más jóvenes que los pacientes incluidos en los dos períodos anteriores (edad media de 64 años en el periodo 2010-2014;  $p < 0,01$ ). Por otro lado, la distribución por sexos se mantuvo estable (47% de mujeres en el período 2001-2005 y un 50% en 2010-2014;  $p = 0,63$ ). Se produjo un incremento del porcentaje de pacientes obesos (de 74 kg en el primer periodo a 76 kg en el último periodo temporal;  $p < 0,01$ ). La proporción de pacientes con cáncer (21,5% en el período 2001-2005 versus 23,3% en el período 2010-2014;  $p < 0,001$ ) y con insuficiencia cardíaca congestiva (4% en el período 2001-2005 versus 4,8% en el período 2010-2014;  $p < 0,001$ ) aumentó con el tiempo de forma estadísticamente significativa, mientras que no hubo cambios significativos en los antecedentes de ETEV (16,6% en el período 2001-2005 versus 16% en el período 2010-2014;  $p = 0,60$ ), historia de cirugía (11,3% en el período 2001-2005 versus 10,2% en el período 2010-2014;  $p = 0,28$ ) en el mes previo, enfermedad pulmonar crónica (8,9% en el período 2001-2005 versus 8,7% en el período 2010-2014;  $p = 0,46$ ) o sangrados mayores recientes (2,1% en el período 2001-2005 versus 1,8% en el período 2010-2014;  $p = 0,26$ ). Por el contrario,

se produjo una disminución del porcentaje de pacientes inmovilizados (de 26% en el período 2001-2005 a 22% en 2010-2014;  $p < 0,001$ ).

En relación con los signos vitales en el momento del diagnóstico de la TVP, la frecuencia cardíaca (81,2 latidos por minuto (**lpm**) en el período 2001-2005 versus 80,9 lpm en el período 2010-2014;  $p = 0,48$ ) y la tensión arterial sistólica media (132,7 mm Hg en el período 2001-2005 versus 132 mm Hg en el período 2010-2014;  $p = 0,17$ ) no variaron. En cambio, la proporción de pacientes con tensión arterial sistólica  $< 100$  mm Hg aumentó significativamente (de 7,3% en 2001-2005 a 9% en 2010-2014;  $p < 0,01$ ). En lo relativo a las determinaciones analíticas, la proporción de los pacientes con niveles de creatinina elevados (es decir, creatinina  $> 2$  mg/dL) se incrementaron del 11,3% (IC al 95% 10,6 a 12,0%) al 15,9% (IC al 95% 15,1 a 16,7%) ( $p < 0,001$ ), mientras que los niveles medios de hemoglobina no se modificaron significativamente a lo largo de este periodo temporal (12,95 g/dL en 2001-2005 versus 12,94 g/dL en 2010-2014;  $p = 0,83$  para la tendencia) (**Tabla 5**).

**Tabla 5. Tendencias en las características basales de los pacientes con trombosis venosa profunda\***

<b>Características</b>	<b>Períodos de estudio</b>			<b>p para la tendencia</b>
	<b>2001-2005 (N = 8.780)</b>	<b>2006-2009 (N = 8.626)</b>	<b>2010-2014 (N = 9.289)</b>	
<b>Características clínicas,</b>				
Edad, años (media $\pm$ DE)	64.4 $\pm$ 17.2	63.4 $\pm$ 18.2	62.5 $\pm$ 18.5	<0.01
Edad > 80 años, n (%)	1.391 (15.8)	1.583 (18.4)	1.683 (18.1)	<0.001
Sexo varón, n (%)	4.618 (52.6)	4.470 (51.8)	4.685 (50.4)	0.63
Peso, kilogramos (media $\pm$ DE)	73.7 $\pm$ 14.2	74.5 $\pm$ 15.2	75.8 $\pm$ 16.4	<0.01
<b>Factores de riesgo para ETEV,</b>				
Historia de ETEV, n (%)	1.457 (16.6)	1.397 (16.2)	1.488 (16.0)	0.60
Cáncer, n (%) †	1.889 (21.5)	1.856 (21.5)	2.165 (23.3)	<0.001
Cirugía reciente, n (%) ‡	993 (11.3)	859 (10.0)	944 (10.2)	0.28
Inmovilización prolongada, n (%) §	2.322 (26.4)	2.058 (23.9)	2.062 (22.2)	<0.001
<b>Comorbilidades,</b>				
Enfermedad pulmonar crónica, n (%)	779 (8.9)	672 (7.8)	809 (8.7)	0.46
Insuficiencia cardiaca congestiva, n (%)	352 (4.0)	369 (4.3)	448 (4.8)	<0.001
Sangrado mayor reciente, n (%)	187 (2.1)	164 (1.9)	166 (1.8)	0.26
<b>Síntomas y signos clínicos de presentación,</b>				
Frecuencia cardiaca, latidos (media $\pm$ DE)	81.2 $\pm$ 14.5	80.8 $\pm$ 14.5	80.9 $\pm$ 15.1	0.48
Frecuencia cardiaca $\geq$ 110 latidos/min, n (%)	293 (3.3)	263 (3.0)	308 (3.3)	0.54
Presión arterial sistólica, mmHg (media $\pm$ DE)	132.7 $\pm$ 20.9	132.7 $\pm$ 21.1	132.0 $\pm$ 20.7	0.17
Presión arterial sistólica < 100 mm Hg, n (%)	533 (7.3)	683 (7.9)	711 (9.0)	<0.01
<b>Hallazgos de laboratorio,</b>				
Niveles de creatinina anormales (> 2 mg/dL)	982 (11.3)	1210 (14.6)	1410 (15.9)	<0.001
Hemoglobina, g/dL (media $\pm$ DE)	12.95 $\pm$ 2.04	12.89 $\pm$ 2.09	12.94 $\pm$ 3.68	0.83
<b>Estancia hospitalaria,</b>				
Duración del ingreso, días (media $\pm$ DE)	8.98 $\pm$ 6.73	8.30 $\pm$ 9.28	7.56 $\pm$ 7.87	<0.01

\* Con fines ilustrativos, las tendencias en las características basales son presentadas en tres periodos de tiempo (2001–2005, 2006–2009 y 2010–2014).

El valor de la p para la tendencia hace referencia a los cambios temporales en estas características por periodo temporal.

**Abreviaturas:** DE, desviación estándar; ETEV, enfermedad tromboembólica venosa.

† Tratamiento activo o bajo tratamiento en el último año.

‡ En el mes previo.

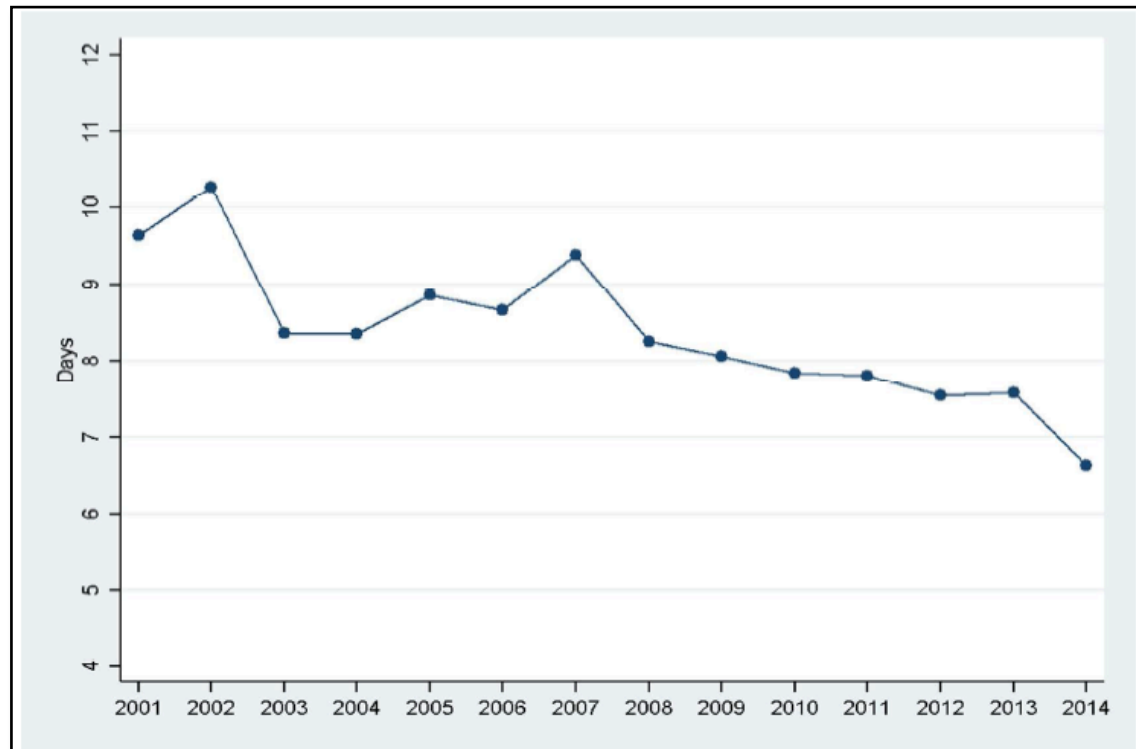
§ Definida como aquella que se produce en pacientes no quirúrgicos (por ejemplo, reposo absoluto en cama) durante  $\geq 4$  días en el mes previo al diagnóstico de la ETEV.

### **5.3. Tendencias temporales en la estancia hospitalaria y en el manejo farmacológico**

En el período de tiempo de 2001-2005, el 24,6% (IC al 95% 23,5 a 25,7%) de los pacientes fueron manejados como pacientes ambulatorios; 35,8% (IC al 95%, 34,6 a 37%) entre 2006-2009; y 51,3% (IC al 95% 50,1 a 52,5%) entre 2010-2014 ( $p < 0,001$  para la tendencia). En cuanto a los pacientes hospitalizados, la duración media de la estancia hospitalaria se redujo un día y medio aproximadamente, es decir pasó de 9 días (IC al 95%, 8,2 a 9,8 días) en 2001-2005 a 7,6 días (IC del 95%, 7,3 a 7,8 días) (reducción relativa del 16%,  $p < 0,01$ ) (**Figura 5**). En lo referente a los tratamientos intrahospitalarios, el uso de HNF no cambió significativamente durante los tres períodos de tiempo (3,2% en el período 2001-2005 y 3,5% en 2010-2014), pero se produjo una reducción significativa en el uso de HBPM (98% en 2001-2005 versus 90% en 2010-2014;  $p < 0,01$  para la tendencia), probablemente explicado por el aumento del uso de los ACODs, que se incrementó de un 0,5% en 2010 a un 13,4% en 2014 ( $p < 0,001$  para la tendencia). El uso de tratamiento fibrinolítico local, se incrementó de 0,2% en 2001-2005 a un 4,7% en 2010-2014 ( $p < 0,001$  para la tendencia), al igual que la inserción de FVCI que aumentó de un 1,5% a un 2,5% ( $p < 0,01$  para la tendencia) (**Figura 5**).

**Figura 5. Tendencias temporales para la A) duración de la estancia, B) uso de fármacos anticoagulantes, y C) uso de trombolisis y de filtros de vena cava inferior**

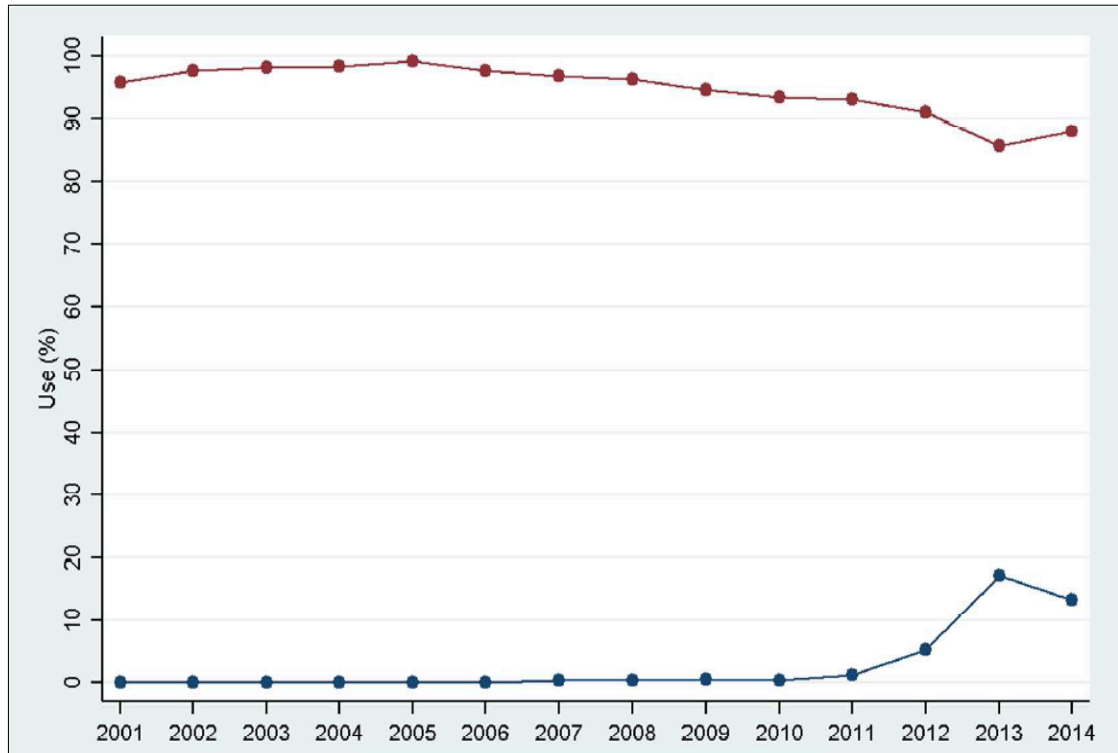
**A)**



$p < 0,001$  para la tendencia.



B)



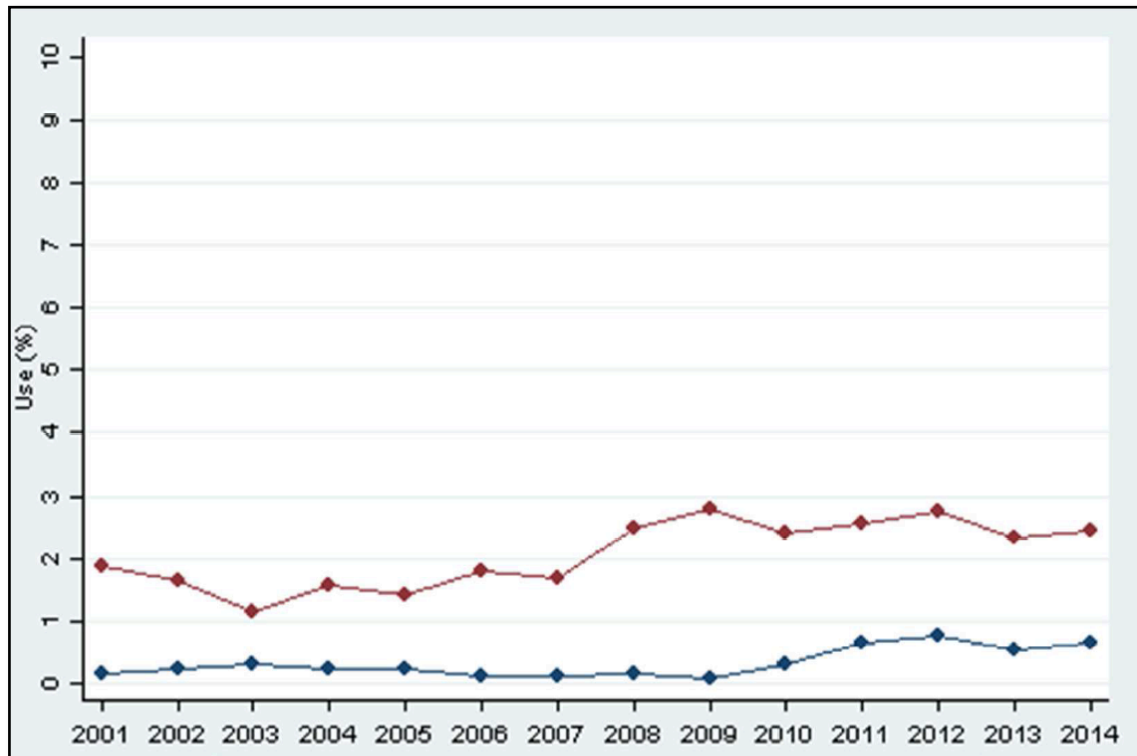
■ ACODs

■ HBPM

**Abreviaturas:** ACODs, anticoagulantes orales de acción directa; HBPM, heparina de bajo peso molecular.

$p < 0,001$  para la tendencia en todas las comparaciones.

c)



■ Trombolisis local

■ Filtro de vena cava inferior

$p = 0,02$  para la tendencia para el uso de trombolíticos.

$p < 0,01$  para la tendencia para el uso de filtro de vena cava inferior.

#### 5.4. Tendencias temporales en la mortalidad

Para el total de los pacientes incluidos en el estudio, la mortalidad por todas las causas a 30 días fue de 2,7% (736 de 26.695 pacientes; 2,7%; IC 95%, 2,56 a 2,95%). La mortalidad por todas las causas a 30 días y sus causas se detallan para cada período de tiempo analizado en la **Tabla 6**. En el periodo 2001-2005 la causa más frecuente de fallecimiento fue la patología neoplásica y el origen desconocido (0,9% para ambas). En el segundo y tercer periodos, la causa más frecuente de fallecimiento fue también el cáncer, 0,9% (79 de 8.626 pacientes; 0,9%, IC 95%, 0,70 a 1,12%) en 2006-2009, y 1,0% (89 de 9.289 pacientes; 1,0%, IC 95%, 0,75 a 1,16%) respectivamente.

**Tabla 6. Causas de muerte para cada periodo temporal**

	<b>2001-2005</b>	<b>2006-2009</b>	<b>2010-2014</b>
<b>Total</b>	280/8.780 (3.2%)	238/8.626 (2.8%)	218/9.289 (2.3%)
<b>ETEV</b>	15/8.780 (0.2%)	17/8.626 (0.2%)	8/9.289 (0.1%)
<b>Sangrados</b>	35/8.780 (0.4%)	26/8.626 (0.3%)	12/9.289 (0.1%)
<b>Cáncer</b>	76/8.780 (0.9%)	79/8.626 (0.9%)	89/9.289 (1.0%)
<b>Infección</b>	25/8.780 (0.3%)	39/8.626 (0.5%)	24/9.289 (0.3%)
<b>Fallo respiratorio</b>	20/8.780 (0.2%)	28/8.626 (0.3%)	27/9.289 (0.3%)
<b>Cardiovascular</b>	8/8.780 (0.1%)	4/8.626 (0.05%)	3/9.289 (0.03%)
<b>Desconocida</b>	79/8.780 (0.9%)	18/8.626 (0.2%)	15/9.289 (0.2%)
<b>Otras</b>	22/8.780 (0.3%)	27/8.626 (0.3%)	40/9.289 (0.4%)

**Abreviaturas:** ETEV, enfermedad tromboembólica venosa.

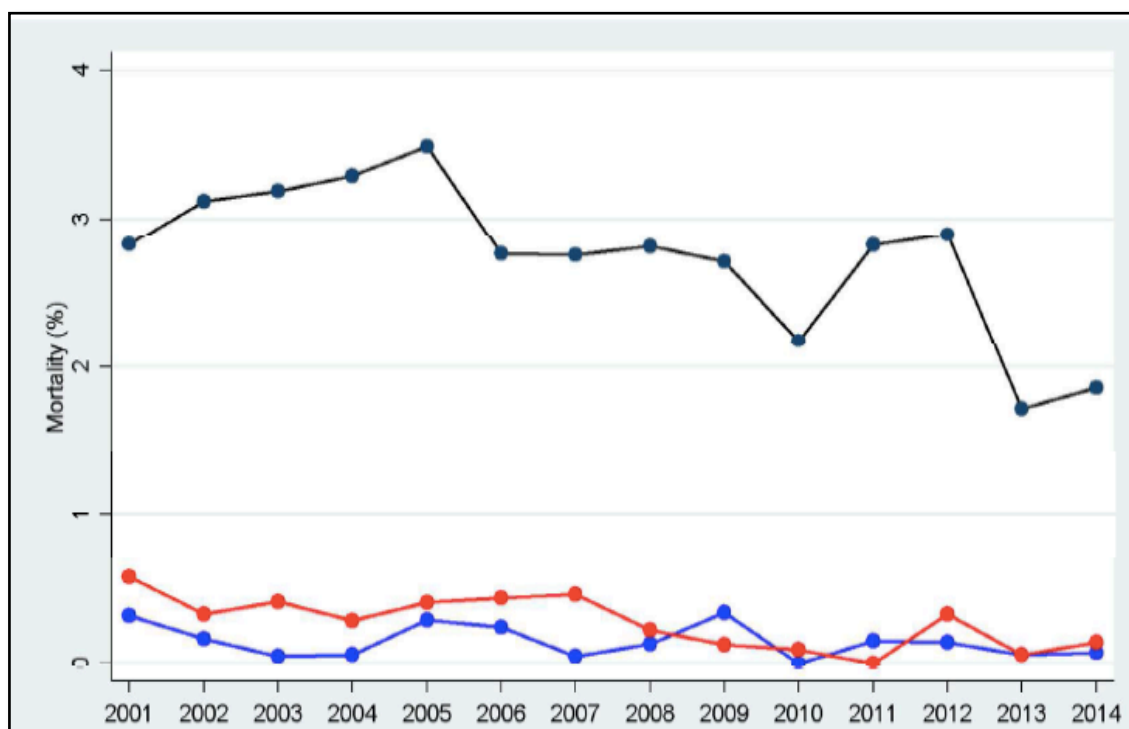
La **Tabla 7** y la **Figura 6** muestran las tasas observadas (no ajustadas) de mortalidad y otras complicaciones no fatales para cada período analizado.

**Tabla 7. Tasas observadas de mortalidad y complicaciones no fatales por periodo temporal**

<b>Nº general /Nº total (%)</b>	<b>2001-2005</b>	<b>2006-2009</b>	<b>2010-2014</b>
Mortalidad por todas las causas (30 días)	280/8.780 (3.2)	238/8.626 (2.8)	218/9.289 (2.3)
Mortalidad por todas las causas (7 días)	70/8.780 (0.8)	53/8.626 (0.6)	45/9.289 (0.5)
Mortalidad relacionada con ETEV (30 días)	15/8.780 (0.2)	17/8.626 (0.2)	8/9.289 (0.1)
Mortalidad relacionada con sangrados (30 días)	35/8.780 (0.4)	26/8.626 (0.3)	12/9.289 (0.1)
<b>Complicaciones no fatales</b>			
Sangrado mayor (30 días)	235/8.780 (2.7)	195/8.626 (2.3)	167/9.289 (1.8)
Recurrencias ETEV (30 días)	107/8.780 (1.2)	90/8.626 (1.0)	75/9.289 (0.8)

**Abreviaturas:** ETEV, enfermedad tromboembólica venosa.

**Figura 6. Tasas de mortalidad no ajustadas por periodo temporal**



- Mortalidad por todas las causas en los primeros 30 días.
- Mortalidad relacionada con la propia TEP en los primeros 30 días.
- Mortalidad relacionada con los sangrados en los primeros 30 días.

$p < 0,01$  para la tendencia de la mortalidad por todas las causas en los primeros 30 días.

$p = 0,29$  para la tendencia en la mortalidad relacionada con la propia TEP en los primeros 30 días.

$p < 0,001$  para la tendencia en la mortalidad relacionada con los sangrados en los primeros 30 días.

**Abreviaturas:** TEP, tromboembolia pulmonar.

La **Tabla 8** muestra las variables que se asociaron de manera independiente a la mortalidad por todas las causas a 30 días.

**Tabla 8. Modelo multivariable para mortalidad por todas las causas a 30 días**

<i>Variable</i>	<i>Odds ratio ajustada</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P</i>
Año del calendario (por año)	0.97	0.95-0.99	0.042
Edad (por año)	1.02	1.01-1.02	< 0.001
Sexo (mujeres vs. hombres)	1.41	1.16-1.71	< 0.001
Peso (por kilogramo)	0.98	0.97-0.99	< 0.001
Historia de ETEV	0.80	0.59-1.08	0.139
Cáncer †	3.10	2.57-3.74	< 0.001
Cirugía reciente ‡	0.72	0.52-0.99	0.048
Inmovilización $\geq$ 4 días §	1.92	1.54-2.41	< 0.001
Enfermedad pulmonar crónica	1.04	0.75-1.44	0.80
Enfermedad cardíaca crónica	1.35	1.01-1.80	0.04
Sangrado mayor reciente	1.29	0.94-1.77	0.12
Frecuencia cardíaca (por lat/min)	1.02	1.01-1.02	< 0.001
Presión arterial sistólica (por mmHg)	0.99	0.98-0.99	< 0.001
Niveles creatinina anormal (> 2 mg/dL)	1.75	1.45-2.11	< 0.001
Hemoglobina (por g/dL)	0.89	0.86-0.93	< 0.001

**Abreviaturas:** ETEV, enfermedad tromboembólica venosa.

† Activo o bajo tratamiento en el último año.

‡ En el mes previo.

§ Definida como aquella que se produce en pacientes no quirúrgicos (por ejemplo, reposo absoluto en cama) durante  $\geq$  4 días en el mes previo al diagnóstico de la ETEV.

En el análisis multivariable, la edad, sexo, peso, antecedente de cáncer (activo o bajo tratamiento), cirugía reciente, inmovilización  $\geq$  4 días, enfermedad cardíaca crónica, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, niveles anormales de creatinina y de hemoglobina se asociaron de manera independiente con la mortalidad por todas las causas a 30 días (**Tabla 8**).

La **Tabla 9** muestra la evolución de la mortalidad ajustada por todas las causas a 30 días, según el período temporal. El estudio demostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad ajustada en el período de estudio, que pasó de 3,9% en 2001-2005, a 3,5% en 2006-2009, y a 2,7% en 2010-2014 (riesgo ajustado por período, 0,84; IC 95%, 0,74-0,96;  $p < 0,01$  para la tendencia). Cuando se analizó la mortalidad por todas las causas durante la primera semana después del diagnóstico, se observó una disminución (no estadísticamente significativa, de 0,8% en 2001-2005, a 0,7% en 2006-2009, y a 0,4% en 2010-2014 (riesgo ajustado por período, 0,72; IC 95%, 0,47-1,10;  $p = 0,13$ ). No se objetivaron cambios en la mortalidad ajustada relacionada con la propia ETEV a 30 días, que pasó de 0,2% en 2001-2005 y en 2006-2009 a 0,1% en el período de 2010-2014 (riesgo ajustado por período, 0,70; IC 95%, 0,44 – 1,10;  $p = 0,13$ ). Por último, la mortalidad ajustada por sangrado durante los primeros 30 días de seguimiento se redujo de manera significativa, de 0,5% en el período 2001-2005, a 0,3% en 2006-2009, y a 0,1% en 2010-2014 (riesgo ajustado por período, 0,55; IC 95%, 0,40 - 0,77;  $p < 0,01$ ) (**Tabla 9**).

Se produjo una disminución estadísticamente significativa de las recurrencias trombóticas no fatales durante los primeros 30 días de tratamiento, con una tasa de 1,2% en el período 2001-2005, 1,1% en 2006-2009, y 0,8% en 2010-2014 (riesgo ajustado por período, 0,80; IC 95%, 0,68-0,96;  $p = 0,02$ ). Igualmente, los sangrados mayores no fatales durante el primer mes se redujeron de un 2,7% en 2001-2005 a un 1,8% en 2010-2014 (riesgo ajustado por período, 0,80; IC 95%, 0,71-0,90;  $p < 0,001$ ). (**Tabla 9**).



**Tabla 9. Tasas ajustadas de mortalidad y de complicaciones no fatales por periodo temporal**

Resultados	Tasas riesgo ajustada †			Tasas riesgo ajustada por periodo (IC 95%) ‡	P para la tendencia ‡
	2001-2005	2006-2009	2010-2014		
		%			
Mortalidad por todas las causas (30 días)	3.9	3.5	2.7	0.84 (0.74-0.96)	<0.01
Mortalidad por todas las causas (7 días)	0.8	0.7	0.4	0.72 (0.47-1.10)	0.13
Mortalidad relacionada con ETEV (30 días)	0.2	0.2	0.1	0.70 (0.44-1.10)	0.13
Mortalidad relacionada con sangrados (30 días)	0.5	0.3	0.1	0.55 (0.40-0.77)	<0.01
<b>Complicaciones no fatales</b>					
Recurrencias ETEV (30 días)	1.2	1.1	0.8	0.80 (0.68-0.96)	0.02
Sangrado mayor (30 días)	2.8	2.3	1.8	0.80 (0.71-0.90)	<0.001

**Abreviaturas:** ETEV, enfermedad tromboembólica venosa; IC, intervalo de confianza.

† Tasas de riesgo ajustadas para la mortalidad por todas las causas, mortalidad relacionada con la propia ETEV y complicaciones no fatales para cada periodo temporal en la cohorte de estudio. Las tasas fueron ajustadas en función de los cambios temporales en las características de los pacientes y de los hospitales (ver **Tabla 8** para el modelo multivariable).

‡ Las tasas de riesgo ajustadas y el valor de la P para la tendencia fueron determinadas mediante un modelo que considera los tres periodos temporales como una variable continua.

Se observó la misma reducción en las tasas ajustadas de mortalidad con independencia del grupo de edad ( $\geq 65$  años frente a  $< 65$  años) ( $p > 0,10$  para la interacción), o el lugar de tratamiento de los pacientes (pacientes ingresados versus ambulatorios) ( $p > 0,10$  para la interacción). Para los análisis restringidos a los 113 hospitales (24.624 pacientes) que participaron

en el registro RIETE durante al menos 5 años, las tendencias fueron similares.

En el subgrupo de pacientes hospitalizados, la mortalidad relacionada con los sangrados se redujo significativamente, de 0,5% en el primer intervalo de tiempo a 0,1% en 2010-2014 ( $p < 0,01$ ). En el subgrupo de pacientes tratados de forma ambulatoria, la mortalidad relacionada con los sangrados disminuyó significativamente, de 0,1% en el período 2001-2005 a 0,05% en 2010-2014 ( $p > 0,10$  para la interacción).

## **6. DISCUSIÓN**

## **6.1. La trombosis venosa profunda como problema sanitario**

La ETEV, referida tanto a la TVP como a la TEP, constituyen una patología con importante morbimortalidad a nivel mundial, siendo la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente después del infarto agudo de miocardio y el ictus<sup>46</sup>. Como ha sido comentado anteriormente es difícil conocer la epidemiología de la ETEV, ya que en ocasiones los pacientes pueden permanecer asintomáticos o su diagnóstico puede ser un hallazgo incidental.

La TVP y sus complicaciones más importantes, la muerte por TEP, la recurrencia tromboembólica venosa y el SPT se asocian a un gasto sanitario muy elevado<sup>72,73</sup>. En concreto, la TVP no tratada de forma correcta puede seguirse de TEP fatal a los pocos días del evento inicial en el 11% de los casos<sup>105,149</sup>. Con el tratamiento convencional anticoagulante, estos eventos fatales pueden ser reducidos de una manera considerable<sup>147,148</sup> y producen la muerte a corto plazo aproximadamente en el 5% de la población general. Aunque algunos pacientes fallecen a pesar de un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado, la mortalidad es cuatro a seis veces mayor en los casos en los que el diagnóstico no es sospechado.

A su vez, el tratamiento anticoagulante es motivo de complicaciones por hemorragias mayores de un 1 a un 5%, que conducen a la muerte en 1 a 10 casos por cada 1000 habitantes<sup>168</sup>.

Por todo ello, es fundamental realizar una aproximación diagnóstica protocolizada en todos los sujetos con sospecha de TVP, que incluye el uso

de las diferentes escalas de probabilidad clínica pretest, la determinación del DD para excluir a los pacientes de bajo riesgo y las técnicas de imagen para confirmar el diagnóstico de forma definitiva<sup>169</sup>.

## **6.2. Tendencias temporales en la estancia hospitalaria y en el manejo farmacológico**

Nuestra serie incluyó un total de 26.695 pacientes con TVP aguda sintomática de 138 hospitales participantes. Se objetivó un aumento creciente del manejo ambulatorio de los pacientes con TVP, con una disminución de la estancia hospitalaria. En concreto, durante el período de 2001-2005, el 24,6% (IC 95%, 23,5 a 25,7%) de los pacientes fueron manejados como pacientes ambulatorios; el 35,8% (IC 95%, 34,6 a 37%) entre 2006-2009; y el 51,3% (IC 95%, 50,1 a 52,5%) entre 2010-2014 ( $p < 0,001$  para la tendencia). La duración media de la estancia hospitalaria se redujo un día y medio aproximadamente, es decir pasó de 9 días (IC 95%, 8,2 a 9,8 días) en 2001-2005 a 7,6 días (IC 95%, 7,3 a 7,8 días) (reducción relativa del 16%,  $p < 0,01$ ).

El tratamiento estándar para la TVP era la administración de HNF i.v. con ingreso hospitalario durante 5 a 7 días aproximadamente. Con la aparición de la HBPM, el tratamiento ambulatorio para pacientes con TVP se volvió factible debido a que estos fármacos tienen una respuesta anticoagulante más predecible, vida media más larga, menor riesgo de sangrado y a su administración vía subcutánea<sup>170</sup>. Hay múltiples estudios que apoyan que la terapia anticoagulante ambulatoria en pacientes con TVP es eficaz y segura<sup>171,172</sup>. Un ensayo clínico aleatorizado canadiense estableció la seguridad y eficacia del tratamiento domiciliario en la fase aguda con HBPM para los pacientes con TVP proximal. Se aleatorizaron en el grupo tratado de forma ambulatoria 247 pacientes, en comparación con el grupo tratado con

HNF i.v. administrada en el hospital (n = 253)<sup>110</sup>. Sus resultados demostraron que 13 de los 247 pacientes que recibieron HBPM (5,3%) tuvieron una recurrencia tromboembólica venosa en comparación con 17 de los 253 pacientes que recibieron HNF (6,7%; p = 0,57; diferencia absoluta, 1,4 puntos porcentuales; IC 95% 3,0 a 5,7). Cinco pacientes que recibieron HBPM tuvieron hemorragia mayor, en comparación con tres pacientes que recibieron HNF. Las conclusiones del estudio fueron que la HBPM puede ser usada de forma ambulatoria de manera segura y efectiva para tratar a los pacientes con TVP aguda proximal.

Posteriormente se realizó un análisis económico de un subconjunto de sujetos de este ensayo clínico. Se realizó un seguimiento durante 3 meses de 300 sujetos, objetivándose una importante reducción del coste económico del grupo de pacientes ambulatorios tratados con HBPM en comparación con el grupo de pacientes hospitalizados y en tratamiento con HNF (2.278\$ versus 5.323\$ [dólares canadienses])<sup>173</sup>.

Tras los resultados de este ensayo clínico, se realizó un estudio para validar estos hallazgos en la población estadounidense. Para ello se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los registros médicos y administrativos del sistema sanitario durante el período de 1995 a 1998, cumpliendo los criterios de inclusión-exclusión del ensayo clínico canadiense. Desde 1995 a 1996, hubo 64 pacientes que fueron tratados con HNF i.v. administrada en el hospital. Mientras que en el periodo comprendido entre 1997 a 1998, se trataron un total de 65 pacientes con HBPM s.c. (enoxaparina) administrada

principalmente en el hogar, seguida de la terapia con warfarina. En cuanto a los resultados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de eventos tromboembólicos venosos recurrentes ( $p = 0,36$ ) o eventos hemorrágicos ( $p = 1,0$ ). La media  $\pm$  desviación estándar del coste económico por paciente en el grupo tratado con enoxaparina fue de  $9.347 \pm 8.469\$$  en comparación con en el grupo tratado con HNF i.v. a nivel hospitalario  $11.930 \pm 10.892\$$ , una diferencia de  $- 2.583\$$  (IC 95%,  $- 6.147\$$ ,  $+ 650\$$ ). Por lo tanto este estudio concluye que el tratamiento de la TVP proximal aguda con enoxaparina en un entorno principalmente ambulatorio puede lograrse de manera segura, produciendo ahorros económicos a través de la evitación o minimización de las estancias hospitalarias<sup>174</sup>.

Otro trabajo que demostró que el tratamiento domiciliario con HBPM es una estrategia eficaz, segura y económica para los pacientes con TVP proximal y sin síntomas de TEP o elevado riesgo de hemorragia mayor, es el publicado por Boccalon et al<sup>111</sup>, donde no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado clínico primario entre los 2 grupos de pacientes (se aleatorizaron un total de 200 pacientes con TVP para recibir HBPM a la dosis registrada seguida de un anticoagulante oral durante 6 meses, ya sea en el hospital durante los primeros 10 días seguido de tratamiento domiciliario ( $n = 102$ ) o en casa desde el comienzo ( $n = 99$ )). El resultado clínico primario fue la incidencia de recurrencia tromboembólica venosa, embolia pulmonar o hemorragia mayor. No hubo un aumento en las tasas en cuanto al resultado de eficacia primario en los pacientes tratados de forma ambulatoria versus en el hospital (3,0 frente a 3,9%), mientras que se demostró una reducción de



costes del 56% para los pacientes tratados de forma ambulatoria.

Por último, una revisión de la Cochrane publicada este mismo año<sup>175</sup>, tuvo como objetivo comparar la incidencia y complicaciones de ETEV en pacientes con TVP tratados a nivel ambulatorio versus tratados con regímenes hospitalarios. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la satisfacción del paciente y la relación costo-efectividad del tratamiento. En esta revisión se incluyeron siete ensayos clínicos aleatorizados, reclutando un total de 1839 participantes asignados al azar con brazos de tratamiento comparables. Estos ensayos mostraron que los pacientes tratados a nivel ambulatorio con HBPM tenían menos probabilidades de tener recurrencia tromboembólica venosa que aquellos que recibieron tratamiento hospitalario con HNF o HBPM (RR 0,58, IC 95% 0,39 a 0,86; 6 estudios; 1708 participantes;  $p = 0,007$ ; evidencia de baja calidad). No se observó una diferencia clara entre los grupos para hemorragia mayor (RR 0,67, IC 95%: 0,33 a 1,36; 6 estudios, 1708 participantes,  $p = 0,27$ ; evidencia de baja calidad), hemorragia menor (RR 1,29, IC 95% 0,94 a 1,78; 6 estudios; 1708 participantes;  $p = 0,11$ ; pruebas de baja calidad) o mortalidad (RR 0,69; IC 95% 0,44 a 1,09; 6 estudios; 1708 participantes;  $p = 0,11$ ; evidencia de baja calidad). No se pudieron combinar la satisfacción del paciente y los resultados de calidad de vida en el metaanálisis debido a la heterogeneidad de los informes, pero dos de tres estudios encontraron evidencia de que el tratamiento domiciliario mejoró la calidad de vida en comparación con el tratamiento hospitalario en algún momento durante el seguimiento, y el tercer estudio informó que un gran número de participantes optaron por cambiar la

atención hospitalaria por la atención ambulatoria por razones sociales y personales, sugiriendo que es la opción preferida del paciente (evidencia de muy baja calidad). Ninguno de los estudios incluidos en esta revisión llevaron a cabo un análisis completo de costo-efectividad. Sin embargo, una pequeña evaluación económica aleatorizada de los dos entornos de tratamiento alternativos que incluyeron 131 participantes encontraron que los costos directos eran más altos para el grupo de pacientes hospitalizados. Estos hallazgos fueron respaldados por otros tres estudios que informaron sobre sus costos (evidencia de muy baja calidad).

La calidad de la evidencia para los datos de los metaanálisis fue de baja a muy baja, posiblemente por el riesgo de sesgo y heterogeneidad de los pacientes.

Nuestros resultados corroboran los datos de los ensayos clínicos y demuestran que un porcentaje creciente de pacientes con TVP son tratados en su domicilio en la práctica clínica.

En cuanto a las tendencias en el tratamiento farmacológico de nuestra serie, y en lo referente a los tratamientos intrahospitalarios, el uso de HNF no cambió significativamente durante los tres períodos de tiempo (3,2% en el período 2001-2005 y 3,5% en 2010-2014), pero se produjo una reducción significativa en el uso de HBPM (98% en 2001-2005 versus 90% en 2010-2014;  $p < 0,01$  para la tendencia), probablemente explicado por el aumento del uso de los ACODs, que se incrementó de un 0,5% en 2010 a un 13,4% en 2014 ( $p < 0,001$  para la tendencia). El uso de tratamiento fibrinolítico local,

se incrementó de 0,2% en 2001-2005 a un 4,7% en 2010-2014 ( $p < 0,001$  para la tendencia), al igual que la inserción de FVCI que aumentó de un 1,5% a un 2,5% ( $p < 0,01$  para la tendencia).

Durante la fase aguda, que corresponde a los primeros 3 a 5 días de tratamiento, HNF o HBPM se utiliza como terapia puente cuando se planea un AVK. El inicio rápido del tratamiento ayuda a frenar la formación de coágulos de fibrina y aumenta la respuesta fibrinolítica del organismo, reduciendo así los síntomas y el riesgo de una mayor formación de trombos o progresión a la TEP. Estos agentes son particularmente útiles en el ámbito hospitalario dada su corta vida media y la relativa facilidad de uso perioperatorio. Las HNF tienen varias ventajas sobre la HBPM; tiene una vida media de eliminación más corta (~ 1 hora); es completamente reversible, y se prefiere en pacientes con índice de masa corporal (**IMC**)  $> 40 \text{ kg/m}^2$  o peso  $< 50 \text{ kg}$ , o aquellos con aclaramiento de creatinina  $< 30 \text{ ml/min}^{176}$ . Sin embargo, los niveles terapéuticos óptimos son difíciles de lograr debido a diferencias sustanciales en los requisitos de dosificación entre individuos<sup>177</sup> y la HNF conlleva un riesgo 8-10 veces mayor de TIH en comparación con HBPM<sup>178</sup>. Por estas razones, la HBPM es a menudo la terapia puente de elección. Una vez se alcanzan los niveles terapéuticos, se debe comenzar la terapia con AVK. La anticoagulación parenteral con HNF o HBPM debe continuarse durante al menos 5 días y hasta que el INR se mantenga  $> 2$  durante 24 horas.

El advenimiento de los ACODs ha generado la necesidad de comparar estos

agentes más nuevos con los AVK más convencionales para el tratamiento de la TVP. Los ACODs son una alternativa atractiva a los AVK por varias razones; tienen menos interacciones medicamentosas; se pueden tomar por vía oral y en algunos casos no requieren terapias puentes con heparinas; no necesitan una monitorización frecuente en el laboratorio, y se ha demostrado que son tan eficaces como la terapia con AVK para TVP<sup>176,179,180</sup>. Varios ensayos clínicos recientes han analizado estos fármacos y han demostrado un perfil similar de seguridad y eficacia entre las dos clases de anticoagulantes (**Tabla 10**).

Aunque el perfil de seguridad para los ACODs ha sido bastante favorable, dabigatran y rivaroxaban se han asociado con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (**GI**) en pacientes seleccionados<sup>118,181,182</sup>. Por el contrario, apixaban y edoxaban se asociaron con un menor riesgo de sangrado no mayor en los ensayos AMPLIFY y HOKUSAI-VTE, respectivamente<sup>120,121</sup>. En pacientes que recibieron dabigatran por otros motivos, incluidos el accidente cerebrovascular y la profilaxis de TVP, así como el síndrome coronario agudo, puede haber un mayor riesgo de infarto de miocardio<sup>183,184</sup>.

Las principales desventajas de los ACODs se relacionan con su larga vida media, lo que los hace menos adecuados para el tratamiento hospitalario y hay que tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o insuficiencia renal grave. Además la ausencia de financiación de los ACODs para la ETEV en España, hace que sea el único país de Europa donde, a

pesar de la evidencia clínica disponible, no esté aprobada la financiación de esta indicación en el Sistema Nacional de Salud, por lo que muchos pacientes no pueden asumir los costes económicos de estos fármacos.

Por otro lado y en casos de carga trombótica extensa que involucre venas profundas proximales, la trombolisis mecánica dirigida por catéter puede estar indicada en la fase aguda para inducir rápidamente la lisis del coágulo y reducir el riesgo de SPT<sup>185,186</sup>. Estas técnicas también se están empleando para el tratamiento de la isquemia aguda de las extremidades secundaria a la trombosis arterial, aunque existe un mayor riesgo de lesión por isquemia-reperusión<sup>187,188</sup>. Sin embargo, la terapia trombolítica se asocia con un mayor riesgo de hemorragia mayor y no ha mostrado ningún beneficio de mortalidad en pacientes con TVP<sup>189,126,190,191</sup>. Por ello y debido a que la calidad de la evidencia es baja, se están realizando más estudios para determinar la selección adecuada del paciente y los posibles beneficios a corto y largo plazo de TDC en comparación con la trombolisis sistémica y/o la anticoagulación estándar<sup>191</sup>.

Por otro lado, en pacientes con un mayor riesgo de hemorragia o una contraindicación absoluta para la terapia anticoagulante, se puede colocar un FVCI para prevenir la progresión a la TEP.

**Tabla 10. Eficacia y perfil de seguridad de los ACODs vs AVK**

<b>ACODs</b>	<b>ECA (ACODs vs AVK)</b>	<b>Diferencia eficacia</b>	<b>Mayor riesgo (ACODs vs AVK)</b>	<b>Menor riesgo (ACODs vs AVK)</b>
Dabigatran	RE-COVER, RE-COVER-II, RE-LY, REMEDY, RESONATE	-	Sangrados GI, IAM, SCA*	-
Rivaroxaban	EINSTEIN DVT	-	Sangrados GI**	-
Apixaban	AMPLIFY	-	-	Sangrados mayores y no mayores
Edoxaban	HOKUSAI-VTE	-	-	Sangrados no mayores

\* RE-LY pacientes con fibrilación auricular; \*\* Riesgo aumentado de SCA e IAM en varios estudios adicionales cuando se usa por razones distintas a la TVP; AVK, antagonistas de la vitamina K; IAM, infarto agudo de miocardio; SCA, síndrome coronario agudo; GI; gastrointestinal; ECA, ensayo clínico aleatorizado; ACODs, anticoagulantes orales de acción directa.

### 6.3. Tendencias en mortalidad

Los resultados de mortalidad por todas las causas en pacientes con TVP son muy dispares según las series consultadas. En un estudio realizado por Prandoni et al publicado en 1995<sup>150</sup> detectan tan sólo una mortalidad de un 4%, probablemente debido a que excluyeron del control clínico a los pacientes con escasa expectativa de vida. Mientras que en series como las publicadas en 2006 por Bellmunt-Montoya S. et al<sup>50</sup> se evidenció una mortalidad del 31,4%. Incluso existen series publicadas con cifras de mortalidad mayores, como son la de Beyth, con un 39% a los cinco años de control clínico, sobre todo de causa neoplásica y cardiovascular<sup>137</sup> siendo similar a otros trabajos, como el de Meissner et al<sup>151</sup> con una proporción del 30-35%. Otro estudio donde se reclutaron un total de 1.369 pacientes con TVP detectó una disminución no significativa para la mortalidad por todas las causas en los primeros 30 días a lo largo de una década<sup>155</sup>. Sin embargo, este trabajo podría haber carecido de poder estadístico. Asimismo, el período de reclutamiento (1999 a 2009) no permitió recoger información sobre el uso de los anticoagulantes de acción directa.

Nuestra serie reveló una mortalidad por todas las causas a 30 días de 2,7% (736 de 26.695 pacientes; 2,7%; IC 95%, 2,56 a 2,95%). En el periodo 2001-2005 la causa más frecuente de fallecimiento fue la patología neoplásica y el origen desconocido (0,9% para ambas). En el segundo y tercer periodos, la causa más frecuente de fallecimiento fue también el cáncer, 0,9% (79 de 8.626 pacientes; 0,9%, IC 95%, 0,70 a 1,12%) en 2006-2009, y 1,0% (89 de 9.289 pacientes; 1,0%, IC 95%, 0,75 a 1,16%) respectivamente. Además

nuestro estudio demostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad ajustada en el período de estudio, que pasó de 3,9% en 2001-2005, a 3,5% en 2006-2009, y a 2,7% en 2010-2014 (riesgo ajustado por período, 0,84; IC 95%, 0,74-0,96;  $p < 0,01$  para la tendencia).

Estas discrepancias en los resultados de mortalidad y supervivencia en los pacientes con TVP puede ser debido a la mejora en la práctica clínica (mejor detección, identificación y estratificación de los pacientes). Por lo que un examen sistemático y exhaustivo de las tendencias en la mortalidad a largo plazo como es nuestro estudio es de gran ayuda.



#### **6.4. Tendencias en recurrencias y en sangrados**

El riesgo de recurrencia de la TVP es mayor si el acontecimiento inicial fue espontáneo, o se asocia a factores de riesgo persistentes, como el cáncer, en oposición al riesgo disminuido de recurrencia de la TVP asociada a un factor de riesgo transitorio, como la cirugía. Prandoni et al estudiaron 355 pacientes diagnosticados de TVP tras la suspensión del tratamiento anticoagulante y los siguieron durante un periodo de 5 a 8 años, objetivando unas tasas de recurrencias a los 2 años de un 17,5% y de 24,6% después de los 5 años. Además encontraron un riesgo relativo de recurrencia tromboembólica venosa de 1,72 entre los pacientes con cáncer y de 0,36 en los pacientes con TVP secundaria a cirugía<sup>43</sup>. En otro estudio la tasa de recurrencia fue muy similar a la del estudio de Prandoni, con un 7% de recurrencias en el primer año y un 21,5% después de los 5 años de seguimiento<sup>142</sup>. Olof Hansson et al<sup>142</sup>, objetivaron al realizar un análisis multivariante que los factores predictores independientes para incrementar el riesgo de recurrencia fueron la trombosis venosa proximal (RR 2,40; IC 95% 1,48- 3,88;  $p < 0,001$ ), el cáncer (RR 1,97; IC 95% 1,20- 3,93;  $p > 0,001$ ) y tener una historia previa de ETEV (RR 1,71; IC 95% 1,16- 2,52;  $p > 0,01$ ).

En nuestra serie únicamente analizamos las tasas de recurrencias de ETEV no fatales en los primeros 30 días, objetivando una disminución progresiva a lo largo de estos 13 años; la tasa de riesgo ajustada fue de 1,2% en el período 2001-2005 y de 0,8% en 2010-2014 (OR ajustada por año, 0,80; IC 95%, 0,68 a 0,96;  $p = 0,02$  para la tendencia). Aunque no se puede

establecer una relación causal, estos hallazgos sugieren un mejor tratamiento de los pacientes con TVP en el momento actual.

Igualmente, los sangrados mayores no fatales durante el primer mes se redujeron de un 2,7% en 2001-2005 a un 1,8% en 2010-2014 (riesgo ajustado por período, 0,80; IC 95%, 0,71 - 0,90;  $p < 0,001$ ).

En definitiva, los resultados de este trabajo deben interpretarse a la luz de las siguientes limitaciones. En primer lugar, aunque los datos del registro RIETE nos permitió ajustar para un número de variables claves, la posibilidad de confusión residual todavía sigue persistiendo. En segundo lugar, no teníamos información completa sobre determinados detalles del tratamiento (INR de control, medicaciones concomitantes), y la calidad de mejora de las iniciativas de los diferentes hospitales (por ejemplo, adherencia a las guías) para entender mejor las razones de disminución de la mortalidad. Estos datos a menudo son difíciles de documentar con precisión, y se requieren más estudios para examinar el papel de estos factores en la explicación del descenso temporal de la mortalidad en estos sujetos. Por último, aunque resultó que la mejora de las tendencias de supervivencia fueron independientes de la duración de la participación de los hospitales que participan en el registro RIETE, nuestra cohorte de estudio probablemente fue compuesta por los hospitales que presentan mayor entusiasmo sobre la gestión basada en la evidencia de ETEV, y los resultados pueden no ser totalmente generalizable a otra población.

## **7. CONCLUSIONES**

1. En el período de tiempo analizado se ha incrementado la proporción de pacientes con TVP tratados de forma ambulatoria, y disminuyó significativamente la estancia hospitalaria media.
2. En el período de tiempo analizado se ha incrementado el uso de ACODs, la trombolisis local, y la inserción de FVCI. Se ha reducido significativamente el uso de HBPM para el manejo de la fase aguda de la TVP.
3. En el período de tiempo analizado se ha reducido de forma estadísticamente significativa la mortalidad por todas las causas y la mortalidad por sangrados durante los primeros 30 días de tratamiento.
4. En el período de tiempo analizado se han reducido de forma estadísticamente significativa las recurrencias trombóticas no fatales y los sangrados mayores no fatales durante los primeros 30 días de tratamiento.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Horattas MC, Wright DJ, Fenton AH, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity--report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988; 104: 561–567.
2. Sevitt S, Gallagher NG. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathologic study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961; 48: 475-482.
3. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891–899.
4. Girard P, Musset D, Parent F, et al. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1999; 116: 903–908.
5. Monreal M, Ruiz J, Fraile M, et al. Prospective study on the usefulness of lung scan in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2001; 85: 771–774.
6. Becattini C, Agnelli G. Pathogenesis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 360–364.
7. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, et al. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 651–658.
8. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 122-30.

9. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698–707.
10. Cervantes J, Rojas G. Virchow's Legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *World J Surg* 2005; 29 Suppl 1: S30-34.
11. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 209–212.
12. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117: 1711–1716.
13. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994; 154: 164–168.
14. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1–14.
15. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108: 312S-334S.
16. Beral V, Hermon C, Kay C, et al. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from

- Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1999; 318: 96–100.
17. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485–1489.
  18. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90: 446–455.
  19. Lee AYY, Gent M, Julian JA, et al. Bilateral vs. ipsilateral venography as the primary efficacy outcome measure in thromboprophylaxis clinical trials: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1752–1759.
  20. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 989–995.
  21. Humes DJ, Walker AJ, Blackwell J, et al. Variation in the risk of venous thromboembolism following colectomy. *Br J Surg* 2015; 102: 1629–1638.
  22. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601–1606.
  23. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 19-16.



24. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e278S-e325S.
25. Bjørnara BT, Gudmundsen TE, Dahl OE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 386–391.
26. Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens*. *Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 2.<sup>a</sup> ed. Paris: J.B. Baillière, vol. 3., 1865; 654-712.
27. Huerta C, Johansson S, Wallander M-A, et al. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007; 167: 935–943.
28. White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1782–1787.
29. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 117-21.
30. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110: 2339–2346.
31. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118: 555–568.

32. Seddighzadeh A, Shetty R, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thromb Haemost* 2007; 98: 656–661.
33. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–1248.
34. Bauer KA. Venous thromboembolism in malignancy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3065–3067.
35. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008; 149: 323–333.
36. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1268–1279.
37. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol* 2000; 86: 48M-52M.
38. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1222–1231.
39. Koster T, Rosendaal FR, Briët E, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995; 85: 2756–2761.

40. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 511–518.
41. Perrier A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a single disease entity with different risk factors? *Chest* 2000; 118: 1234–1236.
42. Spannagl M, Heinemann LAJ, Dominh T, et al. Comparison of incidence/risk of venous thromboembolism (VTE) among selected clinical and hereditary risk markers: a community-based cohort study. *Thromb J* 2005; 3: 8.
43. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1–7.
44. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415–3420.
45. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J, et al. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861–866.
46. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101–2106.
47. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167–1173.

48. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19–25.
49. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165–169.
50. Bellmunt-Montoya S., González-Cañas E., Solanich-Valldaura T., et al. ¿Qué le depara al paciente tras el diagnóstico de thrombosis venosa profunda? Estudio de factores pronósticos de la mortalidad, síndrome postrombótico y calidad de vida. *Angiología* 2006; 58 (1): 39-49.
51. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010; 138: 1432–1440.
52. Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722–727.
53. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692–699.
54. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756–764.

55. Calvo Romero JM, Arévalo Lorigo JC, Romero Requena J, et al. [Venous thromboembolic disease in a rural area of Southern Extremadura (Spain)]. *An Med Interna* 2005; 22: 465–468.
56. Guijarro R, Montes J, Sanromán C, et al. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 443–446.
57. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987; 114: 1262–1264.
58. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933–938.
59. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182–1189.
60. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268: 1689–1696.
61. Coon WW, Collier FA. Some epidemiologic considerations of thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet* 1959; 109: 487–501.
62. Nordström M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population--the city of Malmö, Sweden. *APMIS* 1998; 106: 378–384.

63. Coon WW. Venous thromboembolism. Prevalence, risk factors, and prevention. *Clin Chest Med* 1984; 5: 391–401.
64. Gore I, Hirst AE, Tanaka K. MYOCARDIAL INFARCTION AND THROMBOEMBOLISM: A COMPARATIVE STUDY IN BOSTON AND IN KYUSHU, JAPAN. *Arch Intern Med* 1964; 113: 323–330.
65. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995; 107: 10S-17S.
66. Alfaro-Moreno E, Nawrot TS, Nemmar A, et al. Particulate matter in the environment: pulmonary and cardiovascular effects. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 98–106.
67. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007; 356: 447–458.
68. Baccarelli A, Martinelli I, Zanobetti A, et al. Exposure to particulate air pollution and risk of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2008; 168: 920–927.
69. Baccarelli A, Martinelli I, Pegoraro V, et al. Living near major traffic roads and risk of deep vein thrombosis. *Circulation* 2009; 119: 3118–3124.
70. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17: 259–270.

71. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665–1670.
72. Leizorovicz A. Long-term consequences of deep vein thrombosis. *Haemostasis* 1998; 28 Suppl 3: 1–7.
73. Bonal de Falgas J. Comité de profilaxis de la enfermedad tromboembólica. Estudio económico de la ETEV. Incidencia de la TVP y costes de los tratamientos. Boletín del comité de profilaxis de la enfermedad tromboembólica, 1992; 4: 3-25.
74. Rosendo A, Fernández D, Lucio R, Latorre J. Epidemiología. En: Güell J, Rosendo A, editores. Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Síndrome postrombótico. Barcelona: Edika Med, 1995; 1-5.
75. Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. ISBN: 978-84-611-1727-784-611-1727-1.2006.
76. Montes J, González L, Amador L, et al. [Home versus inpatient therapy for deep venous thrombosis. A cost-comparative analysis]. *An Med Interna* 2005; 22: 369–372.
77. Anand SS, Wells PS, Hunt D, et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998; 279: 1094–1099.
78. Armon MP, Hopkinson BR. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1996; 83: 580–581.

79. Roy P-M, Meyer G, Vielle B, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144: 157–164.
80. Vine HS, Hillman B, Hessel SJ. Deep venous thrombosis: predictive value of signs and symptoms. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136: 167–171.
81. Landefeld CS, McGuire E, Cohen AM. Clinical findings associated with acute proximal deep vein thrombosis: a basis for quantifying clinical judgment. *Am J Med* 1990; 88: 382–388.
82. Nypaver TJ, Shepard AD, Kiell CS, et al. Outpatient duplex scanning for deep vein thrombosis: parameters predictive of a negative study result. *J Vasc Surg* 1993; 18: 821–826.
83. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326–1330.
84. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795–1798.
85. Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, et al. Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost* 2003; 1: 645–651.



86. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227–1235.
87. Anderson DR, Wells PS, Stiell I, et al. Thrombosis in the emergency department: use of a clinical diagnosis model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. *Arch Intern Med* 1999; 159: 477–482.
88. Henrot P, Cannard L, Blum A, et al. [Current diagnostic strategy in pulmonary embolism]. *Rev Prat* 1998; 48: 124–128.
89. Elias A, Aptel I, Huc B, et al. D-dimer test and diagnosis of deep vein thrombosis: a comparative study of 7 assays. *Thromb Haemost* 1996; 76: 518–522.
90. Janssen MC, Verbruggen H, Wollersheim H, et al. D-dimer determination to assess regression of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 799–802.
91. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e351S-e418S.
92. National Clinical Guideline Centre (UK). Venous Thromboembolic Disease: The management of Venous Thromboembolic Disease and the Role of Thrombophilia Testing [Internet]. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Jun. Disponible en: [http://www.ncc.ac.uk/resources/clinical\\_guidelines\\_guidance/venous-thromboembolic-disease-the-management-of-venous-thromboembolic-disease-and-the-role-of-thrombophilia-testing](http://www.ncc.ac.uk/resources/clinical_guidelines_guidance/venous-thromboembolic-disease-the-management-of-venous-thromboembolic-disease-and-the-role-of-thrombophilia-testing).

Nice.org.uk/guidance/cg144/resources/cg144-venous-thromboembolic-diseases-full-guideline3.

93. Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 1999; 211: 9–24.
94. de Valois JC, van Schaik CC, Verzijlbergen F, et al. Contrast venography: from gold standard to 'golden backup' in clinically suspected deep vein thrombosis. *Eur J Radiol* 1990; 11: 131–137.
95. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1044–1049.
96. Darwood R, Smith F. Deep vein thrombosis. *Vascular Surgery*. 2013;206-210.
97. Heijboer H, Jongbloets LM, Büller HR, et al. Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol* 1992; 33: 297–300.
98. Pilcher DB, Ricci MA. Vascular ultrasound. *Surg Clin North Am* 1998; 78: 273–293.
99. Grant, B. Diagnosis of suspected deep vein thrombosis of the lower extremity. UpToDate, 2013. www.uptodate.com.
100. Hull R, van Aken WG, Hirsh J, et al. Impedance plethysmography using the occlusive cuff technique in the diagnosis of venous thrombosis. *Circulation* 1976; 53: 696–700.

101. Lozano Sánchez FS. Nuevos anticoagulantes orales en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Angiología*. 2012;64(5):212-217.
102. Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 Suppl 1: 12–20.
103. Howell WH. Heparin an anticoagulant. *Am J Physiol*. 1922;63: 434-5.
104. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959; 19: 97–107.
105. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309–1312.
106. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S-e496S.
107. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD001100.
108. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867–873.
109. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, 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: 682–687.
110. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677–681.
111. Bocalon H, Elias A, Chalé JJ, et al. 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: 1769–1773.
112. Lozano F, Trujillo-Santos J, Barrón M, et al. Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Vasc Surg* 2014; 59: 1362-1367.e1.
113. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–352.
114. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100: 26–31.
115. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1843–1853.

116. Denas G, Pengo V. Emerging anticoagulants. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011; 16: 31–44.
117. Franchini M, Mannucci PM. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 692–695.
118. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–772.
119. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510.
120. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
121. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–1415.
122. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130: 1636–1661.
123. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 293–298.

124. Horne MK, Chang R. Thrombolytic therapy for deep venous thrombosis?  
*JAMA* 1999; 282: 2164–2166.
125. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 209–214.
126. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis.  
*Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002783.
127. Plate G, Eklöf B, Norgren L, et al. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis--10-year results of a prospective randomised study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 367–374.
128. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 409–415.
129. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, et al. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol* 2009; 137: 37–41.
130. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352.
131. Clarke A. Length of in-hospital stay and its relationship to quality of care. *Qual Saf Health Care* 2002; 11: 209–210.

132. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21.
133. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010: 216–220.
134. Vedantham S. Valvular dysfunction and venous obstruction in the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res* 2009; 123 Suppl 4: S62-65.
135. Lindner DJ, Edwards JM, Phinney ES, et al. Long-term hemodynamic and clinical sequelae of lower extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1986; 4: 436–442.
136. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 17–26.
137. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1031–1037.
138. Ziegler S, Schillinger M, Maca TH, et al. Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. *Thromb Res* 2001; 101: 23–33.
139. Stain M, Schönauer V, Minar E, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2671–2676.

140. Tick LW, Kramer MHH, Rosendaal FR, et al. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2075–2081.
141. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 880–888.
142. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769–774.
143. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661–1665.
144. White RH, Zhou H, Romano PS. Length of hospital stay for treatment of deep venous thrombosis and the incidence of recurrent thromboembolism. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1005–1010.
145. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008; 179: 417–426.
146. McRae S, Tran H, Schulman S, et al. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368: 371–378.



147. Coon WW, Willis PW, Symons MJ. Assessment of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *Ann Surg* 1969; 170: 559–568.
148. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240–1245.
149. Gallus AS. Established venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Haematol* 1981; 10: 583–611.
150. Prandoni P, Villalta S, Polistena P, et al. Symptomatic deep-vein thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Haematologica* 1995; 80: 42–48.
151. Meissner MH, Caps MT, Bergelin RO, et al. Propagation, rethrombosis and new thrombus formation after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1995; 22: 558–567.
152. Stein PD, Matta F, Hughes MJ. In-Hospital Mortality with Deep Venous Thrombosis. *Am J Med* 2017; 130: 596–600.
153. Ma J, Ward EM, Siegel RL, et al. Temporal Trends in Mortality in the United States, 1969-2013. *JAMA* 2015; 314: 1731–1739.
154. Raskob GE, Silverstein R, Bratzler DW, et al. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: recommendations from a national workshop. *Am J Prev Med* 2010; 38: S502-509.
155. Huang W, Goldberg RJ, Cohen AT, et al. Declining Long-term Risk of Adverse Events after First-time Community-presenting Venous

- Thromboembolism: The Population-based Worcester VTE Study (1999 to 2009). *Thromb Res* 2015; 135: 1100–1106.
156. Riera-Mestre A, Jiménez D, Muriel A, et al. Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 751–759.
157. Nieto JA, De Tuesta AD, Marchena PJ, et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and recent major bleeding: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 703–709.
158. Lensing AW, Büller HR, Prandoni P, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost* 1992; 67: 8–12.
159. Thomas ML. Phlebography. *Arch Surg* 1972; 104: 145–151.
160. Wheeler HB, O'Donnell JA, Anderson FA, et al. Bedside screening for venous thrombosis using occlusive impedance phlebography. *Angiology* 1975; 26: 199–210.
161. Wheeler HB, Pearson D, O'Connell D, et al. Impedance phlebography: technique, interpretation, and results. *Arch Surg* 1972; 104: 164–169.
162. García Róspide V, López Espada C, Maldonado-Fernández N. Estrategia diagnóstica ante la sospecha de trombosis venosa profunda. *Angiología*. 2004;56(3):253-8.
163. Weinmann Eran E, Salzman E W. Trombosis venosa profunda. *Rev Cubana Med*. 1996;35(2).

164. Hamper UM, DeJong MR, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of the lower extremity veins. *Radiol Clin North Am* 2007; 45: 525–547, ix.
165. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997–1005.
166. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88: 1730–1735.
167. Raghunathan T, Solenberger P, Van Hoeyk J. IVEware: imputation and variance estimation software — user’s guide. Ann Arbor: University of Michigan Survey Research Center, Institute for Social Research, 2002.
168. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995; 108: 276S-290S.
169. Wang K-L, Chu P-H, Lee C-H, et al. Management of Venous Thromboembolisms: Part I. The Consensus for Deep Vein Thrombosis. *Acta Cardiol Sin* 2016; 32: 1–22.
170. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816–1828.
171. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, 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 Intern Med* 1998; 158: 1809–1812.

172. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005; 165: 733–738.
173. O'Brien B, Levine M, Willan A, et al. Economic evaluation of outpatient treatment with low-molecular-weight heparin for proximal vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2298–2304.
174. Spyropoulos AC, Hurley JS, Ciesla GN, et al. Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin. *Chest* 2002; 122: 108–114.
175. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD003076.
176. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 32–67.
177. Hylek EM, Regan S, Henault LE, et al. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 621–627.
178. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians

Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e495S-e530S.

179. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e152S-e184S.
180. Konstantinides S, Torbicki A. Management of venous thrombo-embolism: an update. *Eur Heart J* 2014; 35: 2855–2863.
181. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, et al. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124: 2450–2458.
182. Abraham NS, Singh S, Alexander GC, et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h1857.
183. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
184. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397–402.
185. Oklu R, Wicky S. Catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 446–451.

186. Ganguli S, Kalva S, Oklu R, et al. Efficacy of lower-extremity venous thrombolysis in the setting of congenital absence or atresia of the inferior vena cava. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 1053–1058.
187. Oklu R, Albadawi H, Jones JE, et al. Reduced hind limb ischemia-reperfusion injury in Toll-like receptor-4 mutant mice is associated with decreased neutrophil extracellular traps. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1627–1636.
188. Wicky S, Pinto EG, Oklu R. Catheter-directed thrombolysis of arterial thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 441–445.
189. Enden T, Haig Y, Kløw N-E, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 31–38.
190. Bashir R, Zack CJ, Zhao H, et al. Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1494–1501.
191. Behravesh S, Hoang P, Nanda A, et al. Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management. *Thrombosis* 2017; 2017: 3039713.