



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado Ciencias Sociales y de la Salud  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

“Utilidad del dímero-D ajustado por edad en el diagnóstico  
de la Trombosis Venosa Profunda”

Autor:

Diana P. Piñar Cabezos

Director:

Dr. D. A. Javier Trujillo Santos

Murcia, Enero de 2017





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado Ciencias Sociales y de la Salud  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

“Utilidad del dímero-D ajustado por edad en el diagnóstico  
de la Trombosis Venosa Profunda”

Autor:

Diana P. Piñar Cabezos

Director:

Dr. D. A. Javier Trujillo Santos

Murcia, Enero de 2017





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS  
PARA SU PRESENTACIÓN**

El Dr. D. Antonio Javier Trujillo Santos como Director de la Tesis Doctoral titulada “Utilidad del dímero-D ajustado por edad en el diagnóstico de la Trombosis Venosa Profunda” realizada por Dña. Diana Patricia Piñar Cabezos en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 02 de Noviembre de 2016.

Servicio de Doctorado. Vicerrectorado de Investigación  
Campus de Los Jerónimos. 30107 Guadalupe (Murcia)  
Tel. (+34) 968 27 88 22 • Fax (+34) 968 27 85 78 - C. e.: doctorado@ucam.edu



**“UTILIDAD DEL DÍMERO-D AJUSTADO POR EDAD EN EL  
DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA”  
RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** Los niveles de dímero-D (DD) se ven incrementados de forma fisiológica con la edad, por lo que la utilidad del DD en el algoritmo diagnóstico de la TVP es menor conforme aumenta la edad de los pacientes, con una disminución en su especificidad.

**OBJETIVOS:** El objetivo principal de este estudio es evaluar la utilidad y seguridad del incremento en el punto de corte del DD con la edad del paciente en el algoritmo diagnóstico de la TVP. Comparar el DD ajustado por edad ( $DD = edad \times 10$ ) en los mayores de 50 años y el punto de corte de 750 ng/ml en los mayores de 60 años con el tradicional de 500 ng/ml y evaluar los tres puntos de corte en los diferentes rangos de edad.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, a partir de las ecografía-doppler solicitadas en el año 2013 por sospecha de TVP desde los Servicios de Urgencias del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena y Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor de San Javier (Murcia). Se calculará la probabilidad clínica mediante la escala dicotómica de Wells y el DD se determinará mediante el método STA®-Liatest® D-DI. Los pacientes que no estén anticoagulados formarán parte de la “cohorte de estudio”. El análisis de los datos se realizará mediante el programa estadístico SPSS20.

**RESULTADOS:** Un total de 652 exploraciones fueron incluidas finalmente en el estudio. De los pacientes un 40% eran hombres, la edad media era de 66 años y la TVP se confirmó en 119 pacientes (18%). La cohorte de estudio estaba formada por 580 pacientes, de los que 283 (49%) presentaban un Wells improbable. Utilizando el punto de corte de 500 ng/ml (DD500) un 11% de los pacientes con Wells improbable tenían un DD negativo. Con el DD corregido por

edad (DDedad) este porcentaje ascendería al 20% y al 21% con el punto de corte de 750 ng/ml (DD750), lo que supondría un incremento absoluto de un 9-10% en el número de pacientes en los que se podría excluir la enfermedad de forma segura, ya que no hubieron más falsos negativos con la utilización de estos puntos de corte. En el grupo de pacientes de más de 80 años se obtendría un incremento del 7% con el DD750 y del 15.3% con el DDedad, con respecto al DD500.

La sensibilidad fue del 86% para los tres puntos de corte. La especificidad para el DD500 fue del 11%, del 21% con el DD750 y del 20% con el DDedad. En los pacientes entre 60-69 años la mayor especificidad se obtiene con el DD750 (28%), mientras que en los pacientes de más de 80 años la mayor especificidad se obtiene con el DD500 (20.6%). El NNT fue de 9.4 con el DD500, de 4.9 con el DD750 y de 5.1 con el DDedad. En los mayores de 80 años el NNT con el DD500 era de 59, con el DD750 de 9.7 y con el DDedad de 5.8.

El NRI en la comparación entre el DD500 y el DDedad es del 9.06% ( $p < 0.001$ ) y del 10.14% ( $p < 0.001$ ) entre el DD500 y el DD750, lo que supone una mejora pronóstica con cualquiera de los dos puntos de corte nuevos. En global, la estrategia con un mayor beneficio neto corresponde a la utilización del DD750 (0.204), seguida por el DDedad (0.193), mientras que en los mayores de 80 años el beneficio neto es mayor con el DDedad.

**CONCLUSIONES:** En los pacientes con Wells improbable el aumento en el punto de corte del dímero-D en función de la edad incrementa la proporción de pacientes en los que se puede excluir la TVP de forma segura. La mayor rentabilidad en los pacientes entre 60-69 años se consigue con el punto de corte de 750 ng/ml y en los mayores de 80 años con el dímero-D ajustado por edad.

**PALABRAS CLAVE:** trombosis venosa profunda, dímero-D, puntos de corte, diagnóstico, edad



**“UTILITY OF ADJUSTED D-DIMER BY AGE IN THE DIAGNOSIS OF  
DEEP VENOUS THROMBOSIS”**

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The levels of D-dimer (DD) are increased physiologically with age, so the utility of DD in the diagnostic algorithm of DVT is lower as the age of patients increases, with a decrease in their specificity.

**OBJECTIVES:** The main objective of this study is to evaluate the utility and safety of the increase in the cut-off point of DD with patient's age in the diagnostic algorithm of DVT. Another objective was to compare the age-adjusted DD ( $DD = \text{age} \times 10$ ) in those older than 50 years and the cut-off point of 750 ng / ml in those older than 60 years with the traditional 500 ng / ml and evaluate the three cut points in the different age range.

**MATERIAL AND METHODS:** This is an observational, retrospective study, based on doppler-ultrasonography requested in 2013 for suspicion of DVT from the Emergency Services of Santa Lucía University Hospital in Cartagena and Los Arcos University Hospital of Mar Menor in San Javier (Murcia). The clinical probability will be calculated using the modified Wells score and the DD will be determined using the STA®-Liatest® D-DI method. Patients who are not anticoagulated will be part of the "study cohort".

**RESULTS:** A total of 652 explorations were finally included in the study. Of the patients 40% were men, mean age was 66 years and DVT was confirmed in 119 patients (18%). The study cohort consisted of 580 patients, of whom 283 (49%) had an improbable Wells score. Using the cutoff point of 500 ng/ml (DD500) 11% of patients with improbable Wells had a negative DD. With age-corrected DD (DDage) this percentage would be 20% and 21% with the cut-off point of 750 ng/ml (DD750). This implies an absolute increase of 9-10% in the number of patients in which the disease could be safely excluded, since there were no more false negatives with the use of these cut-off points. In the group of patients older

than 80 years, an increase of 7% with DD750 and 15.3% with DDage, would be obtained with respect to DD500.

The sensitivity was 86% for the three cut-off points. The specificity for DD500 was 11%, 21% for DD750 and 20% for DDage. In patients aged 60-69 years the highest specificity is obtained with DD750 (28%), while in patients over 80 years of age the highest specificity is obtained with DD500 (20.6%). The NNT was 9.4 with the DD500, 4.9 with the DD750 and 5.1 with the DDage. In the over 80 years the NNT with the DD500 was 59, with the DD750 was 9.7 and 5.8 with the DDage.

The NRI in the comparison between DD500 and DDage is 9.06% ( $p < 0.001$ ) and 10.14% ( $p < 0.001$ ) between DD500 and DD750, which implies a prognostic improvement with either of the two cut-off points new. Overall, the strategy with a higher net benefit corresponds to the use of DD750 (0.204), followed by DDage (0.193), while in those over 80 the net benefit is higher with DDage.

**CONCLUSIONS:** In patients with unlikely Wells score the increase in cut-off of D-dimer according to the age increases the proportion of patients in whom DVT can be safely excluded. The highest profitability in patients between 60-69 years is achieved with the cut-off point of 750 ng/ml and in those over 80 with the age-adjusted D-dimer.

**KEYWORDS:** deep venous thrombosis, d-dimer, cut-offs, diagnosis, elderly

Gracias a todos los que habéis hecho posible que este trabajo termine  
siendo una realidad.

A Javier Trujillo, por su ilusión, su paciencia y su sabiduría.

A mi padre, porque este sueño también es suyo.

A mi madre, por todo.

A mi hermana, por su cariño y apoyo incondicional.

A Antonia, por su ayuda.

A Ana, por ser mi bastón, por creer en mí.

Y por último, a mi hijo, por el tiempo robado.



*“Al igual que los elefantes, nuestros pies también  
están amarrados a algo pequeño; pero, como  
desde niños, nos acostumbramos al poder de ese  
tronco, no osamos hacer nada.  
Sin saber que basta un simple gesto de coraje  
para descubrir toda nuestra libertad.”*

Paulo Coelho

*Maktub*



## ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR	
RESUMEN Y ABSTRACT	
ÍNDICE	
ÍNDICE DE TABLAS .....	19
ÍNDICE DE FIGURAS .....	25
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	27
SIGLAS.....	29
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>33</b>
1.1. FISIOPATOLOGÍA.....	35
1.1.1.Sistema hemostático	
1.1.1.1. Sistema de coagulación	
1.1.1.2. Regulación del sistema de coagulación	
1.1.2.Fisiopatología de la trombosis	
1.2. RECUERDO ANATÓMICO.....	42
1.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	44
1.3.1.Incidencia	
1.3.2.Edad	
1.3.3.Sexo	
1.3.4.Raza	
1.3.5.Mortalidad	
1.4. FACTORES DE RIESGO.....	48
1.4.1.Factores de riesgo adquiridos	
1.4.1.1. Embarazo y puerperio	
1.4.1.2. Inmovilización	
1.4.1.3. Trombosis venosa profunda o superficial previa	
1.4.1.4. Fármacos	
1.4.1.5. Cáncer	
1.4.1.6. Cirugía	
1.4.1.7. Enfermedad renal crónica	
1.4.1.8. Insuficiencia cardiaca	
1.4.1.9. Factores de riesgo cardiovascular	

---

1.4.1.10.	Enfermedades inflamatorias crónicas	
1.4.1.11.	Enfermedad hepática crónica	
1.4.1.12.	Infección por VIH	
1.4.1.13.	Enfermedad hematológica no oncológica	
1.4.1.14.	Síndrome antifosfolípido	
1.4.2.	Trombofilia congénita	
1.4.2.1.	Factor V Leiden	
1.4.2.2.	Mutación del gen de la protrombina	
1.4.2.3.	Hiperhomocisteinemia	
1.4.2.4.	Aumento del factor VIII	
1.4.2.5.	Déficit de antitrombina	
1.4.2.6.	Déficit de proteína C	
1.4.2.7.	Déficit de proteína S	
1.4.2.8.	Grupo sanguíneo	
1.5.	DIAGNÓSTICO.....	69
1.5.1.	Probabilidad clínica	
1.5.1.1.	Probabilidad clínica de trombosis venosa profunda	
1.5.1.2.	Probabilidad clínica de tromboembolismo pulmonar	
1.5.2.	Dímero-D	
1.5.3.	Técnicas de imagen	
1.5.3.1.	Flebografía	
1.5.3.2.	Pletismografía por impedancia	
1.5.3.3.	Ecografía venosa de compresión y doppler	
1.5.3.4.	TC venoso y angioTC pulmonar	
1.5.3.5.	Gammagrafía o escintigrafía de ventilación/perfusión	
1.5.3.6.	Angiografía pulmonar	
1.5.3.7.	Ecocardiograma	
1.5.3.8.	Resonancia magnética nuclear	
1.5.4.	Estrategia diagnóstica	
1.5.4.1.	Estrategia diagnóstica en la trombosis venosa profunda	
1.5.4.2.	Estrategia diagnóstica en el tromboembolismo pulmonar	
1.6.	TRATAMIENTO.....	97
1.6.1.	Tratamiento agudo	



---

1.6.1.1.	Heparina no fraccionada	
1.6.1.2.	Heparinas de bajo peso molecular	
1.6.1.3.	Fondaparinux	
1.6.1.4.	Trombolíticos	
1.6.1.5.	Trombectomía quirúrgica	
1.6.1.6.	Filtros de vena cava	
1.6.1.7.	Inmovilización durante el tratamiento agudo	
1.6.2.	Tratamiento crónico y extendido	
1.6.2.1.	Fármacos antagonistas de la vitamina K	
1.6.2.2.	Heparinas de bajo peso molecular	
1.6.2.3.	Nuevos anticoagulantes orales o anticoagulantes orales directos	
1.7.	COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO.....	115
1.7.1.	Complicaciones hemorrágicas	
1.7.2.	Trombocitopenia inducida por heparinas	
1.8.	COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA ETV.....	125
1.8.1.	Síndrome posttrombótico	
1.8.2.	Hipertensión pulmonar crónica	
1.9.	RECIDIVA DE LA ETV.....	130
<b>CAPÍTULO II. ANTECEDENTES DEL TEMA.....</b>		<b>137</b>
2.1.	RELACIÓN ENTRE EL DÍMERO-D Y LA EDAD	
2.2.	ESTUDIOS SOBRE LA UTILIDAD DEL INCREMENTO EN EL PUNTO DE CORTE DEL DÍMERO-D CORREGIDO POR EDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ETV	
2.2.1.	Estudios realizados en pacientes con sospecha de ETV o TEP aislado	
2.2.2.	Estudios realizados en pacientes con sospecha de TVP	
<b>CAPÍTULO III. OBJETIVOS.....</b>		<b>159</b>
3.1.	OBJETIVO PRINCIPAL	
3.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	
<b>CAPÍTULO IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>		<b>163</b>
4.1.	DISEÑO	
4.1.	SUJETOS	
4.2.	MÉTODOS DE MEDIDA	

---

4.3. VARIABLES A ESTUDIO	
4.4. RECOGIDA DE VARIABLES	
4.5. ANÁLISIS DE DATOS	
<b>CAPÍTULO V. RESULTADOS.....</b>	<b>173</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES	
5.1.1. Características generales en el global de pacientes	
5.1.2. Características generales en la cohorte de estudio	
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ETV EN LA COHORTE DE ESTUDIO	
5.3. SEGUIMIENTO	
5.4. CARACTERÍSTICAS SEGÚN LA PROBABILIDAD CLÍNICA EN LA COHORTE DE ESTUDIO	
5.5. CARACTERÍSTICAS SEGÚN EL DÍMERO-D EN LA COHORTE DE ESTUDIO	
5.6. MODELOS DE PREDICCIÓN DIAGNÓSTICA EN LA COHORTE DE ESTUDIO	
5.7. COMPARACIÓN DE NUEVOS MODELOS: ÍNDICE DE RECLASIFICACIÓN NETA. ÍNDICE DE MEJORA DE LA DISCRIMINACIÓN. BENEFICIO NETO	
<b>CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>241</b>
6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	
6.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ETV EN LA COHORTE DE ESTUDIO	
6.3. SEGUIMIENTO	
6.4. CARACTERÍSTICAS SEGÚN LA PROBABILIDAD CLÍNICA EN LA COHORTE DE ESTUDIO	
6.5. CARACTERÍSTICAS SEGÚN EL DÍMERO-D EN LA COHORTE DE ESTUDIO	
6.6. MODELOS DE PREDICCIÓN DIAGNÓSTICA EN LA COHORTE DE ESTUDIO	
6.7. COMPARACIÓN DE LOS NUEVOS MODELOS CON EL TRADICIONAL	
<b>CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>259</b>
<b>CAPÍTULO VIII. LIMITACIONES.....</b>	<b>263</b>
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>267</b>

---

**ÍNDICE TABLAS**

Tabla 1. Clasificación de Khorana.....	52
Tabla 2. Escala de Caprini modificada.....	55
Tabla 3. Criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido.....	62
Tabla 4. Prevalencia de defectos genéticos en la población caucásica y riesgo trombótico.....	63
Tabla 5a. Modelo predictivo de Wells <i>et al</i> (1995).....	71
Tabla 5b. Modelo predictivo de Wells <i>et al</i> (1997) .....	72
Tabla 5c. Modelo predictivo de Wells <i>et al</i> (modificación 2003).....	74
Tabla 6. Escala de Wells para TEP.....	76
Tabla 7. Escala de Ginebra.....	77
Tabla 8. Técnicas de determinación de DD plasmático.....	79
Tabla 9. Sensibilidad estimada de las diferentes técnicas de determinación de DD en TVP y TEP.....	79
Tabla 10. Factores que influyen en la sensibilidad de la técnica de dímero-D.....	81
Tabla 11. Situaciones que pueden elevar las concentraciones plasmáticas de dímero-D.....	82
Tabla 12. Factores de riesgo de progresión en una TVP distal.....	94
Tabla 13. Criterios PERC.....	96
Tabla 14. Características de las HBPM.....	101
Tabla 15. Posología HBPM en tratamiento de ETV.....	101
Tabla 16. Contraindicaciones tratamiento trombolítico.....	103
Tabla 17. Características de los ACODs.....	113
Tabla 18. Escala OBRI.....	117
Tabla 19. Escala HEMORR2AGES.....	118
Tabla 20. Escala HAS-BLED.....	119
Tabla 21. ATRIA score.....	119

---

Tabla 22. Factores de riesgo de hemorragia según RIETE.....	120
Tabla 23. Factores de riesgo de sangrado mayor. Guías ACCP 2012.....	121
Tabla 24. Sistema de las 4T.....	123
Tabla 25. Clasificación clínica de la insuficiencia venosa crónica (Clasificación CEAP).....	126
Tabla 26. Clasificación medias de compresión.....	127
Tabla 27. Escala DASH.....	135
Tabla 28. Estudios ETV/TEP.....	153
Tabla 29. Estudios TVP.....	157
Tabla 30. Características generales de los pacientes.....	177
Tabla 31. Comorbilidades de los pacientes.....	179
Tabla 32. Factores de riesgo de ETV en el total de pacientes.....	180
Tabla 33. Datos relacionados con la ETV.....	182
Tabla 34. Características generales de los pacientes en los subgrupos.....	184
Tabla 35. Comorbilidades en los subgrupos.....	185
Tabla 36. Tratamientos concomitantes en los subgrupos.....	185
Tabla 37. Factores de riesgo de TVP en los subgrupos.....	186
Tabla 38. Características del episodio de los pacientes de la cohorte de estudio	187
Tabla 39. Características en función de la presencia de TVP.....	188
Tabla 40. Comorbilidades en función de la presencia de TVP.....	189
Tabla 41. Tratamientos concomitantes en función de la presencia de TVP.....	190
Tabla 42. Características del episodio en función de la presencia de TVP.....	191
Tabla 43. Factores de riesgo de ETV.....	192
Tabla 44. ETV durante el seguimiento.....	193
Tabla 45. Características de los pacientes en función de la probabilidad clínica...	194
Tabla 46. Comorbilidades de los pacientes en función de la probabilidad clínica..	195
Tabla 47. Tratamientos concomitantes en función de la probabilidad clínica.....	195
Tabla 48. Factores de riesgo de ETV en función de la probabilidad clínica.....	196
Tabla 49. Probabilidad clínica en función de la presencia de TVP.....	197

---

Tabla 50. Capacidad diagnóstica escala de Wells.....	198
Tabla 51. Capacidad diagnóstica escala de Wells en menores de 50 años.....	199
Tabla 52. Capacidad diagnóstica escala de Wells en menores entre 50 y 59 años..	199
Tabla 53. Capacidad diagnóstica escala de Wells entre 60 y 69 años.....	199
Tabla 54. Capacidad diagnóstica escala de Wells entre 70 y 79 años.....	200
Tabla 55. Capacidad diagnóstica escala de Wells en mayores de 80 años.....	200
Tabla 56. Capacidad diagnóstica escala de Wells en función de la edad.....	201
Tabla 57. Características de los pacientes en función del DD500.....	204
Tabla 58. Características de los pacientes en función del DD500.....	205
Tabla 59. Tratamientos concomitantes de los pacientes en función del DD500.....	205
Tabla 60. Factores de riesgo de ETV en función del DD500.....	206
Tabla 61. Características del episodio en función del DD500.....	206
Tabla 62. Características de los pacientes en función del DD750.....	207
Tabla 63. Características de los pacientes en función del DD750.....	208
Tabla 64. Tratamientos concomitantes de los pacientes en función del DD750.....	208
Tabla 65. Factores de riesgo de ETV en función del DD750.....	209
Tabla 66. Características del episodio en función del DD750.....	209
Tabla 67. Características de los pacientes en función del DDedad.....	210
Tabla 68. Comorbilidades de los pacientes en función del DDedad.....	211
Tabla 69. Tratamientos concomitantes de los pacientes en función del DDedad...	211
Tabla 70. Factores de riesgo de TVP en función del DDedad.....	212
Tabla 71. Características del episodio en función del DDedad.....	212
Tabla 72a. Capacidad diagnóstica DD500.....	214
Tabla 72b. Capacidad diagnóstica DD750.....	215
Tabla 72c. Capacidad diagnóstica DDedad.....	215
Tabla 73. Capacidad diagnóstica del DD con los 3 puntos de corte.....	215
Tabla 74a. Capacidad diagnóstica < 50 años.....	216
Tabla 74b. Capacidad diagnóstica < 50 años.....	216
Tabla 75a. Capacidad diagnóstica 50-59 años con el DD500.....	217

---

Tabla 75b. Capacidad diagnóstica 50-59 años con el DDedad.....	217
Tabla 75c. Capacidad diagnóstica 50-59 años.....	218
Tabla 76a. Capacidad diagnóstica 60-69 años con el DD500.....	218
Tabla 76b. Capacidad diagnóstica 60-69 años con el DD750.....	218
Tabla 76c. Capacidad diagnóstica 60-69 años con el DDedad.....	219
Tabla 76d. Capacidad diagnóstica 60-69 años.....	219
Tabla 77a. Capacidad diagnóstica 70-79 años con el DD500.....	220
Tabla 77b. Capacidad diagnóstica 70-79 años con el DD750.....	220
Tabla 77c. Capacidad diagnóstica 70-79 años con el DDedad.....	220
Tabla 77d. Capacidad diagnóstica 70-79 años.....	221
Tabla 78a. Capacidad diagnóstica $\geq$ 80 años con el DD500.....	221
Tabla 78b. Capacidad diagnóstica $\geq$ 80 años con el DD750.....	221
Tabla 78c. Capacidad diagnóstica $\geq$ 80 años con el DDedad.....	222
Tabla 78d. Capacidad diagnóstica $\geq$ 80 años.....	222
Tabla 79a. Capacidad diagnóstica $\geq$ 60 años con el DD500.....	223
Tabla 79b. Capacidad diagnóstica $\geq$ 60 años con el DD750.....	223
Tabla 79c. Capacidad diagnóstica $\geq$ 60 años con el DDedad.....	223
Tabla 79d. Capacidad diagnóstica $\geq$ 60 años.....	224
Tabla 80a. Capacidad diagnóstica escala de Wells y DD 500.....	226
Tabla 80b. Capacidad diagnóstica escala de Wells y DD 750 .....	226
Tabla 80c. Capacidad diagnóstica escala de Wells y DD corregido por edad.....	226
Tabla 81. Capacidad diagnóstica en función de DD en la cohorte de estudio con Wells improbable.....	227
Tabla 82. NNT con los 3 puntos de corte para todos los pacientes y para Wells improbable.....	227
Tabla 83. Pacientes con Wells improbable y DD negativo con los 3 puntos de corte en función de la edad.....	229
Tabla 84. Capacidad diagnóstica $<$ 50 años.....	230
Tabla 85. Capacidad diagnóstica 50-59 años y Wells improbable.....	231

---

Tabla 86. Capacidad diagnóstica 60-69 años y Wells improbable.....	231
Tabla 87. Capacidad diagnóstica 70-79 años y Wells improbable.....	232
Tabla 88. Capacidad diagnóstica $\geq 80$ años y Wells improbable.....	232
Tabla 89. NNT en función de la edad para Wells improbable.....	233
Tabla 90. NNT en 3 grupos de edad para Wells improbable.....	234
Tabla 91a. Reclasificación entre DD500 y DDedad (Wells improbable).....	236
Tabla 91b. Reclasificación entre DD500 y DD750 (Wells improbable) .....	237
Tabla 91c. Reclasificación entre DD750 y DDedad (Wells improbable) .....	237
Tabla 92. Beneficio neto Wells improbable y DD negativo.....	238
Tabla 93. Beneficio neto Wells improbable y DD negativo en 3 rangos de edad...	239





---

## ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Fases de la hemostasia.....	36
Figura 2. Esquema simplificado de la cascada de la coagulación.....	38
Figura 3. Secuencia de la coagulación in vivo.....	39
Figura 4. Activación y regulación del sistema fibrinolítico.....	40



---

**ÍNDICE GRÁFICOS**

Gráfico 1. Flujo de inclusión de pacientes en el estudio.....	175
Gráfico 2. Distribución por sexos .....	176
Gráfico 3. Histograma edad.....	177
Gráfico 4. Distribución por edad.....	177
Gráfico 5. Factores de riesgo.....	180
Gráfico 6. Histograma dímero-D.....	181
Gráfico 7. Clasificación clínica (escala de Wells).....	182
Gráfico 8. Diagnósticos al alta de Urgencias.....	183
Gráfico 9. Cohorte de estudio.....	183
Gráfico 10. Resultados TVP.....	188
Gráfico 11. Localización TVP.....	189
Gráfico 12. Causas TVP.....	192
Gráfico 13a. Probabilidad clínica “probable” .....	196
Gráfico 13b. Probabilidad clínica “improbable” .....	196
Gráfico 14a. Probabilidad clínica dicotómica (TVP) .....	197
Gráfico 14b. Probabilidad clínica dicotómica (no TVP) .....	197
Gráfico 15. Variación de la sensibilidad de la escala de Wells con la edad.....	201
Gráfico 16. Variación de la especificidad de la escala de Wells con la edad.....	202
Gráfico 17a. Relación DD y edad en pacientes sin TVP.....	203
Gráfico 17b. Relación DD y edad en pacientes con TVP.....	203
Gráfico 18. Pacientes con DD negativo en función del punto de corte y presencia de TVP.....	214
Gráfico 19a. Variación de la sensibilidad del DD con la edad.....	224
Gráfico 19b. Variación de la sensibilidad del DD en tres grupos de edad.....	224
Gráfico 20a. Variación de la especificidad del DD con la edad.....	225
Gráfico 20b. Variación de la especificidad del DD en tres grupos de edad.....	225

Gráfico 21a. Proporción de pacientes con Wells improbable y DD negativo con los tres puntos de corte en función de la edad.....	229
Gráfico 21b. Proporción de pacientes con Wells improbable y DD negativo con los tres puntos de corte en los tres grupos de edad.....	230
Gráfico 22. Variación de la especificidad con la edad.....	233
Gráfico 23. Variación del NNT con la edad.....	234
Gráfico 24. Variación del NNT en los tres grupos de edad.....	235
Gráfico 25. Beneficio neto Wells improbable y DD negativo.....	239
Gráfico 26. Beneficio neto Wells improbable y DD negativo en los tres rangos de edad.....	240

---

## SIGLAS

AAS: Ácido acetilsalicílico  
ACCP: American College of Chest Physicians  
ACHO: Anticonceptivos hormonales orales  
ACOD: Anticoagulantes orales directos  
AINE: Antiinflamatorios no esteroideos  
ASCO: American Society of Clinical Oncology  
AT: Antitrombina  
AVK: Antagonistas de la vitamina K  
BN: Beneficio neto  
CI: Intervalo de confianza  
CID: Coagulación intravascular diseminada  
CKDEPI: Chronic kidney disease epidemiology collaboration  
DD: Dímero-D  
D-DU: D-dimer units  
DM: Diabetes mellitus  
E: Especificidad  
ECG: Electrocardiograma  
EEUU: Estados Unidos de América  
ELISA: Enzyme-linked immunoSorbent assay  
ERC: Enfermedad renal crónica  
eTFG: Tasa de filtrado glomerular estimada  
ETV: Enfermedad tromboembólica venosa  
FA: Fibrilación auricular  
FEU: Fibrinogen equivalent units  
FG: Filtrado glomerular  
FT: Factor tisular  
FVW: Factor de Von Willebrand

HBPM: Heparina de bajo peso molecular

HMZ: Homocigoto

HNF: Heparina no fraccionada

HTZ: Heterocigoto

HTA: Hipertensión arterial

HP: Hipertensión pulmonar

HULAMM: Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor

HUSL: Hospital Universitario Santa Lucía

IC: Intervalo de confianza

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva

IDI: Integrated discrimination improvement (Índice de mejora de la discriminación)

IMC: Índice de masa corporal

INR: International normalized ratio

ISI: Índice de sensibilidad internacional

IVC: Insuficiencia venosa crónica

MMII: Miembros inferiores

MTHFR: Metilentetrahidrofolato reductasa

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NEJM: New England Journal of Medicine

NNT: Número necesario a testar

NRI: Net reclassification index (Índice de reclasificación neta)

NYHA: New York Heart Association

OBRI: Outpatient bleeding risk index

OMS: Organización mundial de la salud

OR: Odds Ratio

PC: Proteína C

PERC: *Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria*

PF4: Factor 4 plaquetario

PS: Proteína S

RIC: Rango intercuartílico  
RIETE: Registro informatizado de enfermedad tromboembólica  
RMN: Resonancia magnética nuclear  
RR: Riesgo Relativo  
RV+: Razón de verosimilitud positiva  
RV-: Razón de verosimilitud negativa  
S: Sensibilidad  
SAF: Síndrome Antifosfolípido  
SD: Desviación estándar  
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida  
SPT: Síndrome postrombótico  
TAFI: Thrombin activate fibrinolysis inhibitor  
TC: Tomografía computarizada  
TEP: Tromboembolismo pulmonar  
THS: Terapia hormonal sustitutiva  
TIH: Trombocitopenia inducida por heparina  
TP: Tiempo de protrombina  
TTPa: Tiempo de trombina parcial activado  
TVP: Trombosis venosa profunda  
TVS: Trombosis venosa superficial  
UDVP: Usuarios de drogas por vía parenteral  
UE: Unión Europea  
VD: Ventrículo derecho  
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana  
VPN: Valor predictivo negativo  
VPP: Valor predictivo positivo





# I - INTRODUCCIÓN



## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1. FISIOPATOLOGÍA

#### 1.1.1. Sistema hemostático

El sistema hemostático es un mecanismo de defensa del organismo que evita la pérdida de sangre y mantiene la fluidez circulatoria, pero también contribuye a la reparación del daño tisular y vascular. Además, participa en la formación de nuevo tejido conectivo y en la revascularización. Cuando se lesiona un vaso sanguíneo se ponen en marcha los mecanismos hemostáticos que podemos agrupar en cuatro fases: a) contracción de la pared del vaso; b) adhesión de las plaquetas a la zona de la pared dañada y agregación de las plaquetas entre sí; c) formación y consolidación del coágulo de fibrina y d) eliminación del coágulo. Todos los mecanismos anteriormente citados son esenciales para una hemostasia fisiológica, y están perfectamente sincronizados y relacionados entre sí. Cuando esta sincronía se rompe a favor de la coagulación se produce una trombosis, mientras que si se desequilibra en el sentido de hipocoagulabilidad puede producirse una hemorragia.

El sistema hemostático tiene como función mantener la sangre en estado fluido en el interior de los vasos, deteniendo la hemorragia cuando exista lesión vascular, mediante la formación del denominado tapón hemostático. Para facilitar su comprensión, se divide la hemostasia en primaria y secundaria (Figura 1). En la primera participan los vasos sanguíneos, las estructuras vasculares y las plaquetas que van a formar el tapón hemostático plaquetar (trombo blanco). La denominada hemostasia secundaria se refiere al sistema de la coagulación en el que participan una serie de proteínas plasmáticas las cuales, una vez activadas, van a formar fibrina que da consistencia al tapón plaquetar. El proceso de coagulación es autorregulado por anticoagulantes naturales para impedir la

propagación del coágulo. Finalmente, el sistema fibrinolítico es el encargado de la degradación de la fibrina (1).

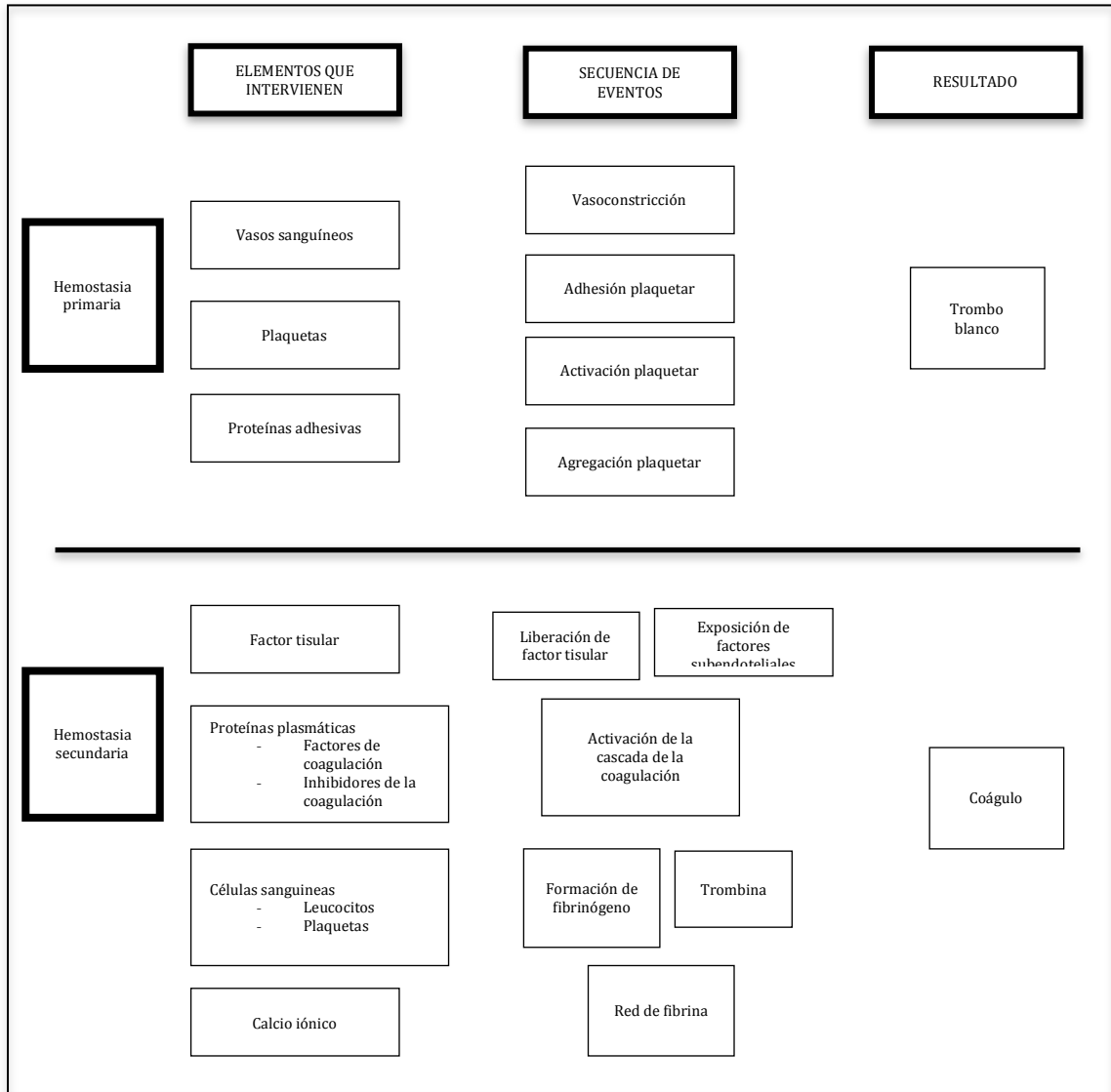


Figura 1. Fases de la hemostasia. Extraído de Páramo JA (1)

#### 1.1.1.1. Sistema de coagulación

El sistema de la coagulación está formado por proteínas plasmáticas solubles llamadas factores de la coagulación, que interactúan en una serie de reacciones enzimáticas en cadena para transformar el fibrinógeno soluble del plasma en un coágulo insoluble de fibrina, que se localiza en el lugar de la lesión vascular. Los factores de la coagulación pueden clasificarse en 3 grupos:

- **Factores activos:** La precalicreína y los factores II, VII, IX, X, XI y XII una vez activados poseen potente actividad procoagulante.

- **Factores dependientes de la vitamina K:** Los factores II, VII, IX y X, además de las proteínas reguladoras C y S, dependen de la vitamina K para expresar su potencial procoagulante y anticoagulante, respectivamente. Cerca del extremo amino-terminal de estos factores se encuentra un dominio rico en residuos  $\gamma$ -carboxiglutámicos que unen calcio e interactúan con los fosfolípidos de membrana, hecho fundamental para la activación de dichos factores.

- **Cofactores:** Los factores V y VIII son cofactores del proceso de coagulación. Una vez activados, el VIIIa facilita la acción del factor IXa sobre el factor X, mientras que el factor Va favorece la acción del factor Xa sobre la protrombina, a través de la formación del complejo protrombinasa.

Aunque la activación *in vivo* de la coagulación ocurre de forma diferente a lo que clásicamente se ha conocido como vía intrínseca y extrínseca, esta forma de abordar el proceso de la coagulación sigue siendo útil, fundamentalmente para una mejor comprensión de las pruebas de laboratorio (Figura 2). Las vías intrínsecas y extrínsecas se reflejarían en el laboratorio con el tiempo de trombina parcial activado (TTPa) y el tiempo de protrombina (TP) respectivamente.

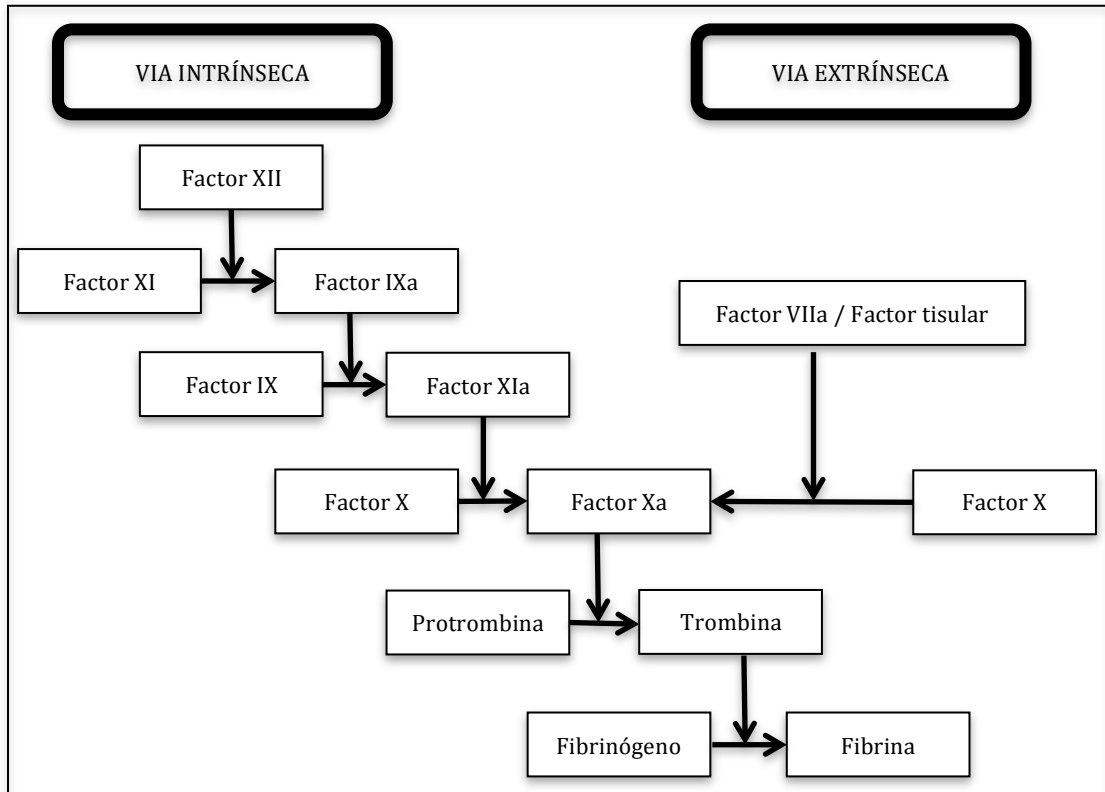


Figura 2. Esquema simplificado de la cascada clásica de la coagulación

Según el modelo actual (Modelo celular de la coagulación) la hemostasia *in vivo* se dividiría en tres fases (Figura 3):

- **Fase de iniciación.** Tiene lugar en las células productoras de factor tisular (FT), como fibroblastos o monocitos, y conlleva la generación de los factores Xa y IXa, y pequeñas cantidades de trombina, suficientes para iniciar el proceso. En la actualidad, se asume que no sólo el FT circulante, sino también el asociado a micropartículas, posee propiedades procoagulantes, lo que puede ser de interés en determinadas situaciones clínicas como arterioesclerosis, cáncer y sepsis.

- **Fase de amplificación.** En la que el proceso de coagulación se traslada a la superficie de las plaquetas, que son activadas por la trombina generada,

acumulando factores y cofactores en su superficie, con lo que permiten el ensamblaje necesario para que tengan lugar las reacciones necesarias en la siguiente fase.

- **Fase de propagación.** En la que las proteasas se combinan con los cofactores en la superficie plaquetar, promoviendo la generación de grandes cantidades de trombina que favorecen la formación de fibrina y su ulterior polimerización para constituir un coágulo estable.

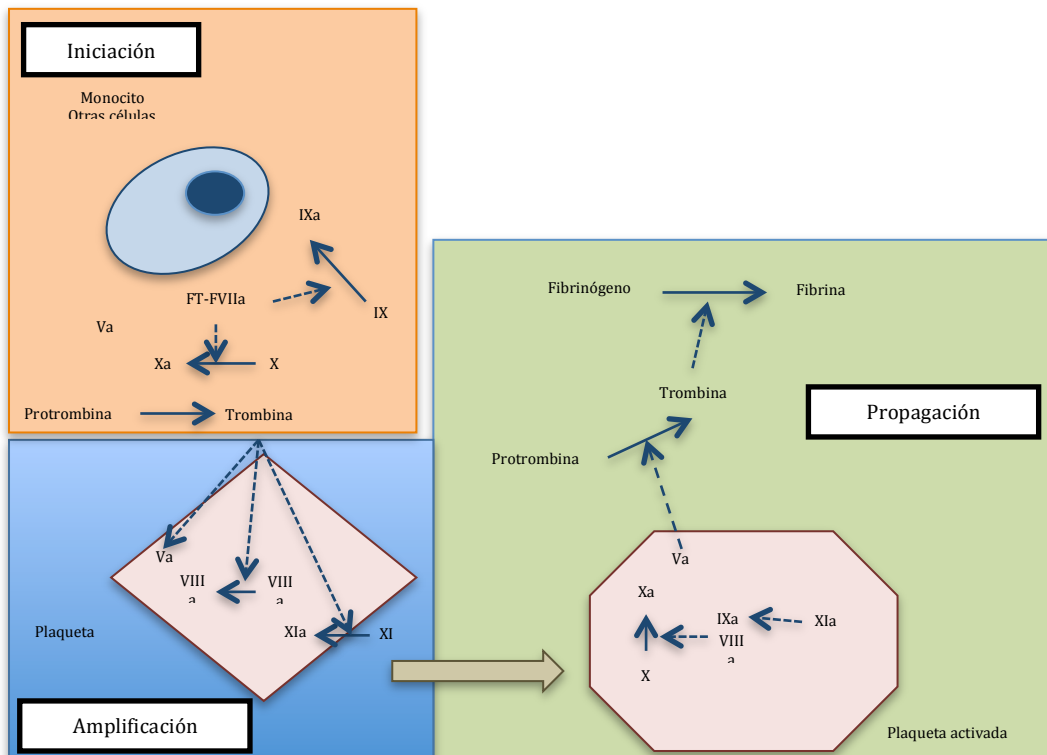


Figura 3. Secuencia de la coagulación in vivo

### 1.1.1.2. Regulación del sistema de coagulación

Este sistema contiene varios mecanismos de regulación necesarios para delimitar el proceso de la coagulación, evitando el riesgo de generación de fibrina en el resto del sistema vascular. Los más importantes son el sistema de la antitrombina (AT), que inhibe la trombina y otros factores de coagulación activados, el sistema de la proteína C, que inhibe los factores Va y VIIIa, el inhibidor de la vía extrínseca (TFPI), que regula el complejo factor VII/FT y el sistema fibrinolítico, que conlleva la formación de la enzima activa plasmina, a partir de su precursor el plasminógeno, la cual produce finalmente la lisis de la fibrina (Figura 4).

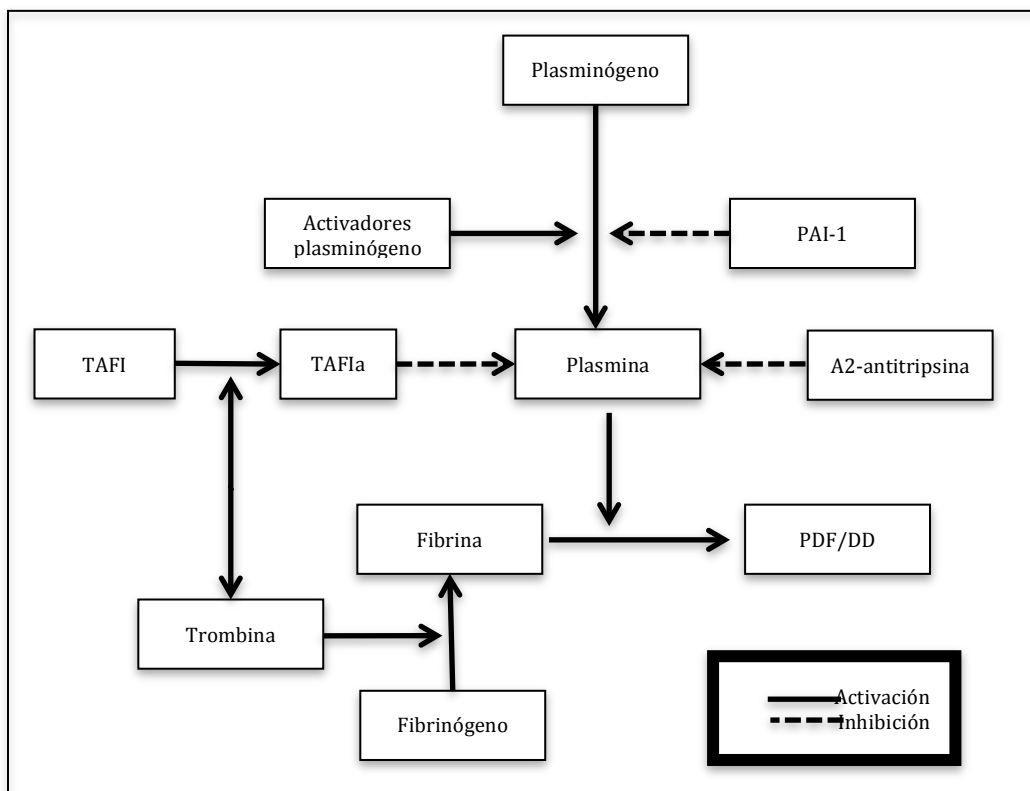


Figura 4. Activación y regulación del sistema fibrinolítico

\* PDF/DD: producto de degradación del fibrinógeno/dímeroD

\* TAFI: inhibidor fibrinolítico activado por trombina



### 1.1.2. Fisiopatología de la trombosis

En 1856 Virchow propuso que en la patogenia de la trombosis venosa intervenían estos tres factores fundamentales: las alteraciones en el flujo sanguíneo, el daño en el endotelio vascular y las situaciones de hipercoagulabilidad (2). Se trata de la famosa “triada de Virchow”, en la que todavía hoy en día nos seguimos basando para investigar y entender las causas de la trombosis y los factores que pueden estar implicados en ella, con objeto de poder prevenirla y, en caso de que ocurra, tratarla de la forma más eficiente y evitar su recurrencia.

La lesión endotelial es especialmente importante para la formación de trombos en el corazón y en las arterias. Ocurre en situaciones como la arterioesclerosis, cirugía cardíaca, etc. Pero también puede producirse lesión endotelial por el estrés hemodinámico, como ocurre en la hipertensión, lesiones inmunológicas, irradiación, etc.

La alteración del flujo sanguíneo que ocurre en la turbulencia contribuye al desarrollo de los trombos arteriales y cardíacos. La estasis contribuye a la trombosis venosa. La estasis y la turbulencia generan cuatro factores:

- 1- Alteran el flujo laminar y ponen en contacto a las plaquetas con el endotelio.
- 2- Impiden la dilución y el aclaramiento de los factores de coagulación activados.
- 3- Retrasan el acceso de inhibidores de los factores de coagulación.
- 4- La turbulencia, por sí misma, puede causar disfunción o lesión endotelial.

La estasis es el factor principal en la circulación venosa. La mayoría de los trombos se desarrollan en venas varicosas, en las que hay estasis venoso.

La estasis puede tener otros orígenes. Los síndromes de hiperviscosidad (policitemia, macroglobulinemia, etc.) aumentan la resistencia al flujo e inducen estasis en los vasos venosos pequeños. La hipercoagulabilidad es una alteración de la coagulación que predispone a la trombosis, aunque no es una causa frecuente de trombosis. Los estados de hipercoagulabilidad pueden ser primarios, debidos a un trastorno genético de una o varias proteínas de la coagulación, o

secundarios, que ocurren en diversos trastornos clínicos asociados a trombosis recurrente.

La presencia de un trombo en una vena profunda y la respuesta inflamatoria que la acompaña se denomina trombosis venosa profunda. Inicialmente el trombo está formado sobre todo por plaquetas y fibrina. Los hematíes se entremezclan con la fibrina y el trombo tiende a propagarse en dirección del flujo sanguíneo. La respuesta inflamatoria en la pared vascular puede ser mínima o caracterizarse por inflamación granulocitaria, pérdida del endotelio y edema (3). El trombo se inicia como pequeños depósitos de fibrina que se depositan en las válvulas venosas de las venas profundas de la pantorrilla, aunque también pueden formarse en territorios venosos que hayan estado expuestos a algún tipo de traumatismo. Este inicial nido de fibrina va creciendo y ocluyendo cada vez más territorios venosos (4,5).

Se han identificado varios factores de riesgo: la cirugía, el traumatismo, la hospitalización, inmovilización, enfermedades neurológicas con parálisis de los miembros inferiores, los viajes prolongados. También otras situaciones como el cáncer, el ser portador de un catéter venoso central o de un marcapasos, la edad avanzada, la obesidad o el haber presentado previamente un episodio de trombosis venosa (6,7). Existen algunos factores de riesgo adicionales en las mujeres como son el uso de contraceptivos orales o el tratamiento hormonal sustitutivo, así como el embarazo y el puerperio (8,9). Todo esto lo desarrollaremos de forma extensa más adelante.

## 1.2 RECUERDO ANATÓMICO

Las venas son conductos membranosos muy dilatables, que conducen la sangre de los capilares a las aurículas. Su pared es rojiza, más delgada y menos elástica que la de las arterias. A pesar de que las venas están compuestas esencialmente por las 3 mismas capas (túnicas) que las arterias, el espesor relativo de las capas es diferente. La túnica interna de las venas es más delgada que la de las arterias; la túnica media de las venas es mucho más delgada que en las arterias, con relativamente poco músculo liso y fibras elásticas. La túnica externa de las venas es la capa más gruesa y está formada por fibras elásticas y colágeno.

Las venas se dividen en profundas y superficiales. Las venas profundas acompañan a las arterias y son generalmente dos por arteria; son las venas satélites de las arterias. Las venas superficiales o subcutáneas poseen un trayecto independiente del de las arterias. Comunican por numerosas anastomosis con las venas profundas, en las cuales se vierten sus troncos colectores. Las anastomosis venosas presentan las mismas modalidades que las anastomosis arteriales, pero son mucho más numerosas. Así, es normal encontrar varias anastomosis transversales entre las dos venas satélites de una misma arteria. Las anastomosis longitudinales son frecuentes y la rama anastomótica que se extiende en este caso entre dos puntos distante de una vena se designa con el nombre de conducto colateral. Las anastomosis a veces son muy numerosas en una región determinada y forman una red o plexo venoso.

Las venas presentan en su superficie interna repliegues membranosos delgados y de forma semilunar, generalmente dispuestos por pares, llamados válvulas. Las válvulas tienen generalmente dos valvas. Cada valva presenta: un borde adherente a la pared venosa, un borde libre, una cara parietal orientada hacia el corazón, una cara axial convexa. Su número aumenta con la disminución del calibre de las venas. Las válvulas contrarrestan la acción de la gravedad, desfavorable para la circulación de las venas de los miembros inferiores que poseen un trayecto ascendente. Se hallan ausentes de las venas de la cabeza y el cuello, así como de las venas pulmonares y de las del sistema porta. Las válvulas son de dos clases: las parietales, que se sitúan en diferentes puntos del trayecto de las venas y las ostiales, que se hallan en la desembocadura de las venas colaterales.

La fuerza que impulsa la sangre de las extremidades superiores es fundamentalmente la gravedad. Sin embargo la sangre de las extremidades inferiores tiene que luchar precisamente contra esta fuerza para retornar al corazón y lo hace a través de una serie de fuerzas que son las responsables del retorno venoso: la contracción muscular, el resto de impulso del latido cardiaco y el efecto aspirativo del pulmón. Todas estas fuerzas actúan ayudadas por el sistema valvular, que es como un sistema de compuertas, que permiten el paso de la sangre hacia el corazón pero al cerrarse impiden que se produzca un reflujo de la misma.

Por esta razón no hay varices, en general, en las extremidades superiores, ya que la gravedad por si sola impulsa la sangre hacia abajo. Sin embargo en las extremidades inferiores cuando falla alguno de los mecanismos mencionados se produce la llamada insuficiencia venosa y la aparición de varices, edemas, y en grados más avanzados y con la intervención de otros factores, las trombosis venosas, que sería el fracaso absoluto del equilibrio circulatorio.

El sistema venoso de los miembros inferiores se divide en superficial (venas safena interna y externa) y profundo. Este último a su vez se puede subdividir en proximal y distal. Se considera proximal a la vena poplítea, femoral superficial, profunda y común. Se considera distal a las venas peroneas y tibiales posterior y anterior.

La mayoría de las trombosis venosas profundas (TVP) tienen su origen en el sistema venoso de los miembros inferiores y suelen ser asintomáticas, apareciendo los síntomas cuando se afecta la circulación proximal (10,11). También existe evidencia de que, en ausencia de un tratamiento adecuado, entre un cuarto y un tercio de los episodios de trombosis distales progresa y termina afectando a la circulación proximal (12), lo que aumenta el riesgo de embolia pulmonar (TEP). De hecho, entre un 40 y un 50% de los pacientes con TVP proximal sin síntomas de TEP presentan alteraciones en la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar compatibles con un alto riesgo de trombosis (13,14).

### 1.3. EPIDEMIOLOGÍA

#### 1.3.1. Incidencia

La incidencia de ETV se estima en 1-2 casos por cada 1000 habitantes y año (15), incrementándose con la edad, siendo de un 0.01% en adultos jóvenes, pasando por aproximadamente un 1% en los pacientes de unos 60 años y supera el 1% en los de más de 75 años (16,17). La incidencia exacta es difícil de obtener, ya que la expresión clínica puede ser muy variada, dificultando el diagnóstico, por lo que la incidencia real posiblemente esté infraestimada (18). Esto se debe a diversos factores, ya que la ETV es con mucha frecuencia clínicamente silente y,

en algunos casos, el primer signo de enfermedad es una embolia pulmonar súbita mortal (19).

La mayoría de los estudios no incluyen datos de autopsias y, en ellos, se observa que la incidencia de la TVP es aproximadamente el doble que la de TEP. Sin embargo, estudios basados en autopsias revelan lo contrario, una mayor proporción de casos de TEP que de TVP (20). La incidencia de TVP es aproximadamente del 1% en EEUU y constituye la tercera causa más frecuente de enfermedad cardiovascular, tras la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular (21).

En un estudio realizado en 6 países de la UE (22) se estimó que se habían producido 761.697 episodios de ETV no mortales (465.715 casos de TVP y 295.982 casos de TEP) en 2004, siendo el número total de episodios de ETV en la UE superior al descritos para comunidades de EEUU (23,24). Aunque en este estudio un 19% de los episodios eran recidivas, podría estimar la prevalencia de la enfermedad y los costes que suponen tanto su tratamiento como las complicaciones y la morbimortalidad relacionadas.

En nuestro país, según datos facilitados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, la ETV supuso el 0.8% del total de altas hospitalarias entre los años 1999 y 2005, correspondiendo el 47% a casos de TVP. Se estimó una tasa de diagnósticos de ETV en la población española en 2005 de 154/100.000 habitantes (25,26). Otro estudio publicado en 2006 (*“Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España”*) presentaba cifras similares, representando la ETV en 2003 el 0.92% del total de altas hospitalarias con una incidencia aproximada de 116 casos/100.000 habitantes (26). En este estudio, analizando las fechas, aparecía un aumento de los casos en invierno, con disminución en verano.

Las cifras obtenidas de este estudio se refieren únicamente a los pacientes diagnosticados de ETV y hospitalizados. Sin embargo, en los últimos años un número progresivamente mayor de pacientes, principalmente con TVP, son tratados de forma ambulatoria y no hay cifras que estimen de una manera fiable esta población (27).

En los pacientes recogidos en el registro RIETE hasta 2005 (28,29), el porcentaje de pacientes diagnosticados de ETV que no fue ingresado fue del 15.3%. Según estos datos la relación entre TVP y TEP diagnosticados y el número

de pacientes hospitalizados por otra causa a quienes se diagnosticó una ETV durante el ingreso se podría estimar en una tasa real de 124/100.000 habitantes (30), lo que representa alrededor de 55.000 nuevos casos y 30.000 ingresos anuales. Sin embargo, el número de pacientes tratados en domicilio, sin necesidad de hospitalización, ha ido aumentando con los años, siendo del 31% en 2012 (31) y del 34% en 2013 (32).

Según resultados de varios meta-análisis de pacientes con sospecha de TVP sintomática la prevalencia de TVP proximal es de un 19% y la de TVP distal de un 5% (33). En general se asume que la TVP distal no tratada no tiene prácticamente riesgo de producir una embolia pulmonar y presenta un riesgo de progresión a territorio proximal de un 15-25% (10,34,35). En caso de progresión a territorio proximal suele ocurrir en las 2 semanas siguientes. Si no ocurre en este intervalo de tiempo es poco probable que ocurra.

### **1.3.2. Edad**

Como se ha comentado antes la incidencia de la ETV aumenta con la edad (26). En algunos estudios se ha visto que aproximadamente el 70% de los pacientes diagnosticados de trombosis tenían más de 60 años y aproximadamente el 25% más de 80 años (26,36,37). Algunas causas de este fenómeno pueden ser la inmovilidad, que es mayor en las personas mayores, la presencia de más factores de riesgo y comorbilidades que los individuos más jóvenes, así como la disminución del tono muscular y el envejecimiento de las venas, particularmente de las válvulas (38). También se ha visto un incremento en los niveles plasmáticos de algunos factores de la coagulación, como la homocisteína, el dímero-D y el fibrinógeno. El cáncer, sin embargo, parece tener un papel menos importante que en los pacientes jóvenes (37).

### **1.3.3. Sexo**

Aunque el uso de anticonceptivos orales y tratamiento hormonal sustitutivo se ha asociado con un incremento del riesgo de ETV en las mujeres, los datos publicados en general no sugieren que existan diferencias concluyentes en la incidencia de ETV entre ambos sexos (20), o algo mayor en los varones (18). Sin

embargo, en el *“Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España”* se observó un ligero predominio de la ETV en las mujeres (51%). La edad media de presentación fue de 66.5 años, siendo mayor en las mujeres y en los pacientes con TEP que en aquellos con TVP. Estos datos concuerdan con los publicados en RIETE (37), pero no con otros estudios en los que la incidencia es mayor en los hombres (39).

#### **1.3.4. Raza**

Se ha comprobado en diversos estudios que existen diferencias significativas en la incidencia de ETV entre las diferentes razas, siendo mayor en pacientes afroamericanos y menor en asiáticos (20,39). Con respecto a los pacientes asiáticos una explicación podría ser la menor prevalencia de factores genéticos como el factor V Leiden, que en la población asiática es de un 0.5%, mientras que en la población caucásica es de un 5% (40).

#### **1.3.5. Mortalidad**

El embolismo pulmonar es la principal causa de mortalidad entre los pacientes con ETV (41). Oscila entre el 23% y el 30% a los 8 años del episodio inicial y, aunque la mortalidad es más alta durante el primer año (16.7%), las tasas de mortalidad anual en los años siguientes son del 1.6% (42). En el registro RIETE la mortalidad precoz a los 3 meses en los pacientes con TVP es de un 1.6-6.3%, mientras que alcanza el 4-11% en los pacientes con TEP (26,43). Según diferentes estudios la incidencia de TEP fatal varía desde el 1% hasta el 7% e incluso el 12%, según la serie (44,45). Esta amplia diferencia se debe a la variabilidad en la selección de los pacientes y a que la forma de presentación de esta enfermedad puede ser muy heterogénea, lo que hace que la mayoría de los episodios de TEP fatal que ocurren tanto en el hospital como en la comunidad no sean identificados como tales a menos que se realice una autopsia (19,46). Se estima que hasta un 10% de los TEP sintomáticos producen la muerte en la primera hora desde la aparición de los síntomas (47). En las primeras dos semanas el riesgo continúa siendo elevado y disminuye considerablemente a partir de los 3 meses (10,48). La tasa de mortalidad por cualquier causa en los pacientes ingresados por ETV en

nuestro país se situó entre el 10.3% y el 12.9% para el TEP y el 1.7% y el 2.8% para la TVP (25).

#### 1.4. FACTORES DE RIESGO

La enfermedad tromboembólica venosa puede estar asociada a factores de riesgo temporales, a factores de riesgo permanentes, o puede tratarse de una trombosis venosa idiopática en la que inicialmente no se objetiven factores desencadenantes. Algunos factores de riesgo temporales que se pueden identificar son el uso de contraceptivos orales, el embarazo y las inmovilizaciones transitorias por traumatismos o intervenciones quirúrgicas, lo que ha conllevado en los últimos años a la realización de guías clínicas y protocolos de actuación sobre la profilaxis más adecuada que se debe realizar en estos pacientes para evitar los eventos trombóticos (49). Otros factores de riesgo son permanentes, como es el caso de pacientes que padecen algún tipo de parálisis en miembros inferiores. En estos casos el tema de la profilaxis trombótica no parece estar tan claro, ya que no se trata de una profilaxis con una duración determinada, sino que el tiempo sería indefinido y, por lo tanto, los efectos secundarios de este tratamiento serían mayores (49).

En el registro RIETE, aproximadamente en el 20-30 % de los casos de trombosis, se podía identificar algún factor de riesgo y, frecuentemente, aparecen implicados más de un factor en un mismo paciente (50). Según el Estudio Worcester, realizado por Spencer *et al* (24), las seis características médicas más frecuentes en los pacientes con ETV fueron la inmovilización en el mes previo, la hospitalización, cirugía, cáncer o infección en los tres meses anteriores y el estar hospitalizado. Sólo un 11% de los 587 episodios de ETV no presentaban ninguna de estas características, el 36% presentaban 1 o 2 y hasta el 53% tenían 3 o más de estos factores.

A continuación se hace un resumen de algunos factores de riesgo más conocidos, más estudiados o de mayor relevancia.



### 1.4.1. Factores de riesgo adquiridos

#### 1.4.1.1. Embarazo y puerperio

El embarazo está asociado a un aumento del riesgo de trombosis por dos mecanismos principales, la obstrucción al retorno venoso por el aumento uterino y, por otro lado, porque el embarazo se considera un estado de hipercoagulabilidad. En un estudio realizado por Samama *et al* (7), el aumento de riesgo de TVP se cifraba en una OR de 11.4 (IC95%: 1.4-93), siendo todavía mayor en mujeres con más de tres embarazos previos con una OR de 1.74 (IC95%: 1.06-2.87). Sólo un estudio ha mostrado una mayor incidencia en el tercer trimestre (51). En este mismo estudio la incidencia de ETV durante el puerperio fue de 3.2 por cada 1000 mujeres y año.

Según datos del RIETE, hasta mayo de 2005, en el registro aparecían 72 gestantes y 64 púerperas (52). De las mujeres embarazadas, en un 40% el episodio aconteció durante el primer trimestre, en un 18% durante el segundo y en un 42% durante el tercer trimestre, siendo el estudio de trombofilia positivo con mayor frecuencia en las mujeres con ETV durante el primer trimestre, con una OR de 4.4 (IC95%: 0.9-2.4).

#### 1.4.1.2. Inmovilización

La estasis venosa que se produce durante el encamamiento o la inmovilización prolongada es un importante factor de riesgo de ETV (53,54), con una prevalencia de entre el 13% y el 20% de los pacientes hospitalizados por causa no quirúrgica, según diferentes estudios. Pero no sólo se ha asociado con la inmovilización en cama, también la sedestación prolongada se ha asociado a un aumento de incidencia (55).

Con respecto a los viajes, se sabe que el viaje prolongado en coche, tren, avión, etc, aparece como un factor que incrementa el riesgo de ETV entre 2 y 4 veces. El avión es el medio de transporte más estudiado en este contexto, viendo que el riesgo sería mayor en vuelos de más de 6 horas y en aquellos pacientes que presenten algún otro factor de riesgo (7.56-58).

#### 1.4.1.3. Trombosis Venosa Profunda o Superficial previa

Múltiples estudios han demostrado que un episodio previo de ETV es uno de los mayores factores de riesgo de desarrollar un nuevo episodio de ETV. En un estudio realizado por Prandoni *et al* (59) de una cohorte prospectiva, el riesgo de recurrencia tras un episodio de ETV fue de 18, 25 y 30% a los 2, 5 y 8 años respectivamente. En otro estudio (7) el antecedente de ETV previa confería un riesgo relativo de 7.9. La magnitud de este riesgo depende de muchos factores, tanto del paciente, como de las características del episodio y la presencia o no de factores de riesgo precipitantes del mismo, ya que aquellos episodios de ETV idiopática o relacionada con factores de riesgo permanentes y de alto riesgo, como es el caso del paciente con cáncer, se relaciona con un mayor riesgo de recidiva que aquellos episodios que tuvieron lugar en el contexto de factores de riesgo transitorios (60,61).

También el sitio de aparición de la trombosis aparece como un predictor del lugar donde puede repetirse. Así, aquellos que debutan con TEP durante el primer episodio tienen un riesgo mayor de que, si recidivan, lo hagan de nuevo como TEP (62). Mientras que en los que el primer episodio fue como TVP, es más probable que repitan como TVP (60).

El antecedente de trombosis venosa superficial (TVS) previa también se asocia a un mayor riesgo de ETV (6). Además, en un estudio, se vio que el riesgo de recidiva de TVP era mayor cuando, durante el primer episodio, presentaba además una TVS (63).

#### 1.4.1.4. Fármacos

El consumo de anticonceptivos hormonales orales (ACHO) es la causa más frecuente de ETV en las mujeres jóvenes (64,65), con un riesgo de ETV de 4 a 5 veces mayor que en las mujeres sin este tratamiento. Los ACHO de tercera generación (3<sup>a</sup>G) se asocian a un mayor riesgo de ETV (66). Tal efecto parece deberse al componente progestágeno, observando que aquellos que contienen desogestrel o gestodeno (3<sup>a</sup>G) tienen un riesgo 1.7 veces superior al de los que contienen levonorgestrel (2<sup>a</sup>G). El riesgo es mayor durante los primeros 4-6 meses de tratamiento y disminuye tras 3 meses de suspenderlo.

También se ha encontrado una asociación entre la utilización de terapia hormonal sustitutiva (THS) y ETV, con un riesgo entre 2 y 3 veces mayor que en las mujeres sin tratamiento. El riesgo es mayor durante el primer año y disminuye tras los 3 meses de abandono de tratamiento, desapareciendo a partir de los 6 meses (67,68). También se ha observado un mayor riesgo a mayor dosis de estrógenos (mayor de 1.25 mg/día) (69).

El tamoxifeno es un antineoplásico hormonal antiestrogénico no esteroideo (antagonista del receptor con actividad agonista parcial) utilizado como tratamiento coadyuvante en el cáncer de mama. En varios estudios se ha demostrado su asociación con la ETV, incrementando el riesgo de desarrollar algún evento tromboembólico, ya que induce una situación de hipercoagulabilidad por la disminución de los niveles de proteínas anticoagulantes naturales (70,71).

La toma de glucocorticoides también se ha asociado con un mayor riesgo de ETV (72,73). Su consumo en los tres meses previos se asocia con 1.2-2 veces mayor riesgo. Este riesgo es mayor en aquellos pacientes que los toman por primera vez y en aquellos con dosis acumulativas (riesgo 2 veces mayor con dosis de prednisona de 1-2 gramos o equivalentes frente a dosis <10 mg).

#### 1.4.1.5. *Cáncer*

Es bien conocido, desde la primera descripción de Trousseau en 1865, que pacientes con cáncer presentan un riesgo aumentado de complicaciones tromboticas, debido al estado de hipercoagulabilidad que el mismo genera. La trombosis puede preceder al diagnóstico de cáncer en meses o incluso años, o bien ocurrir durante el mismo, principalmente en el contexto del tratamiento o de hospitalizaciones. Se ha descrito un porcentaje de un 10% de episodios de ETV sintomática, aunque este porcentaje varía en función del tipo de tumor, su extensión, localización, tratamiento y comorbilidades del paciente (74,75). Por ejemplo, en un estudio publicado en 1938, se encontraron evidencias de trombosis en un 30% de pacientes fallecidos por cáncer de páncreas (76). Se ha descrito un aumento global de 7 veces el riesgo de presentar ETV con respecto a la población general, con una OR de 6.7 (CI 95%: 5.2-8.6), aunque esto varía en función del tipo de cáncer. En los cánceres hematológicos este riesgo se dispara, con una OR de 28 (IC 95%: 4-199.7), seguido del cáncer de pulmón y el gastrointestinal (77).

También se ha visto que el riesgo es mayor durante los primeros meses tras el diagnóstico y en presencia de metástasis a distancia, así como en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento quimioterápico (78,79).

Dado el alto riesgo trombótico de estos pacientes se han desarrollado diferentes escalas de evaluación del riesgo que puedan ayudar a clasificar qué pacientes se pueden beneficiar de un tratamiento tromboprolifáctico ambulatorio, ya que durante los ingresos hospitalarios la mayoría de pacientes reciben tromboprolifaxis, a menos que presenten alguna contraindicación para la misma. Uno de estos es el "Khorana score" (80) que ha sido validado en una gran cohorte de pacientes ambulatorios con diferentes tipos de cáncer (Tabla 1). Para su cálculo se asignan puntos en función de diferentes parámetros clínicos. Los pacientes se estratifican en 3 grupos de riesgo de desarrollar ETV. La incidencia acumulada a los 2.5 meses varía desde el 0.3 en los de mayor riesgo a 6.7% en los de mayor riesgo.

Factor de riesgo	Puntuación	
Localización del tumor primario:		
Muy alto riesgo (páncreas, estómago)	2	
Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testículo)	1	
Otras localizaciones	0	
Plaquetas (prequimioterapia) $\geq 350.000$	1	
Hemoglobina $< 10$ g/dl ó uso de eritropoyetina	1	
Leucocitos (prequimioterapia) $>11.000$	1	
IMC $\geq 35$ Kg/m <sup>2</sup>	1	
INCIDENCIA DE ETV		
Riesgo	% de ETV tras 2.5 meses (286)	% de ETV tras 6 meses (287)
Bajo (0 puntos)	0.3%	1.5%
Intermedio (1-2 puntos)	2%	3.8% (1 punto) 9.6% (2 puntos)
Alto ( $\geq 3$ puntos)	6.7%	17.7%

Otros estudios posteriores han validado la utilidad de esta escala. Se realizó una modificación de la misma incluyendo otros tumores de alto riesgo (cerebro, mieloma y riñón) y dos valores de laboratorio adicionales (P-selectina soluble y dímero-D). En un análisis retrospectivo se halló una incidencia acumulada a los 6 meses del 1% en el grupo de bajo riesgo (0 puntos) y del 35% en los de alto riesgo ( $\geq 5$  puntos) (81).

En varios estudios se ha confirmado la alta incidencia de ETV en aquellos pacientes con cáncer con alteraciones en la coagulación, como los niveles elevados de dímero-D, factor tisular, fibrinógeno, trombina, etc (82,83).

Diferentes sociedades científicas han expuesto sus recomendaciones con respecto a la trombopprofilaxis, coincidiendo en la necesidad de la misma en aquellos pacientes oncológicos que precisen hospitalización por alguna otra causa médica. Con respecto a los pacientes ambulatorios, en general no se recomienda la profilaxis, excepto en pacientes de alto riesgo, como aquellos con mieloma múltiple que estén recibiendo tratamiento con talidomida, leflunomida y quimioterapia o corticoides (49). La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) publicó en 2013 (84), con actualización en 2015 (85), unas guías en donde indicaban que la trombopprofilaxis debería ser considerada también en los pacientes con cáncer de páncreas o pulmón en estadios avanzados que estén recibiendo quimioterapia y en aquellos con antecedentes de ETV previa. Previamente, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en sus guías del 2013 (86) también sugerían el uso de profilaxis en aquellos pacientes con un Khorana Score de 3 puntos o más. Otras guías, publicadas en 2013, de un grupo de trabajo internacional (87), también hacían su particular recomendación sobre aquellos con leucemia linfoblástica aguda que estén recibiendo L-asparaginasa.

La relación entre ETV y cáncer es conocida desde antiguo, sin embargo, no existe un consenso claro sobre a qué pacientes con ETV se debe someter a un cribado en busca de una neoplasia oculta. Teniendo como referencia el registro RIETE, en 2008 se publicó un estudio (88) en el que de 14.623 pacientes con ETV sin cáncer conocido se diagnosticaron 178 neoplasias sintomáticas inicialmente ocultas (1.2%), sobre todo de pulmón (11%), próstata (13%), colorrectal (11%) y hematológicas (11%). Presentaban metástasis en el momento del diagnóstico un 51%. Se determinaron 4 variables en el momento del diagnóstico de la ETV que predecían la existencia de una neoplasia oculta: edad entre 60-75 años (OR=1.8),

ETV idiopática (OR=3), trombosis bilateral (OR=2.3) y la presencia de anemia (OR=1.9). Los pacientes con cáncer oculto presentaban recidivas tromboembólicas, hemorragias mayores y defunciones con mayor frecuencia en aquellos en los que no se diagnosticaba una neoplasia.

Estudios más recientes indican que la prevalencia de un cáncer oculto entre los paciente con un primer episodio de ETV idiopática es baja y que el screening rutinario con estudios como la mamografía o el TC torácico, abdominal y pélvico no proporciona un beneficio clínicamente significativo (89,90).

#### 1.4.1.6. Cirugía

Son numerosos los factores de riesgo de ETV en los pacientes quirúrgicos, algunos propios de la cirugía (tipo y extensión de la cirugía, duración de la estancia hospitalaria, tiempo de anestesia) y otros que dependen del propio paciente (obesidad, antecedente de ETV, cáncer, edad, trombofilia, etc) (49). En ausencia de una adecuada tromboprofilaxis la incidencia de TVP asintomática varía desde el 10% al 80%, dependiendo de múltiples características entre diferentes grupos de pacientes hospitalizados por motivos médicos o quirúrgicos (91). La incidencia de TEP fatal también fue estimada en un 0.1-0.8% en pacientes con cirugía general electiva, del 2-3% en aquellos con reemplazo electivo de cadera y del 4-7% en aquellos con fractura de cadera (91).

Las guías del ACCP en 2012 dividían a los pacientes quirúrgicos en 4 grupos de riesgo: muy bajo, bajo, moderado y alto (92). La escala de valoración de riesgo en estos pacientes más ampliamente utilizada es la de Caprini (93), publicada en 2010 y modificada en 2012, en las guías del ACCP (Tabla 2).

Tabla 2. Escala de Caprini modificada (92)			
1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Edad 41-60 años	Edad 61-74 años	Edad $\geq$ 75 años	Ictus (< 1 mes)
Cirugía menor	Cirugía artroscópica	Antecedente de ETV	Artroplastia electiva
IMC > 25	Cirugía mayor abierta (> 45 min)	Historia familiar de ETV	Fractura de cadera, pelvis o pierna
Edema en MMII	Cirugía laparoscópica (> 45 min)	Factor V Leiden	Daño agudo en la médula espinal (<1 mes)
Varices	Cáncer	Mutación gen de la protrombina 20210 <sup>a</sup>	
Embarazo o puerperio	Encamamiento (> 72 horas)	Anticoagulante lúpico	
Historia de aborto espontáneo recurrente o inexplicable	Inmovilización por yeso	Anticuerpos anticardiolipina	
Tratamiento hormonal sustitutivo o Anticonceptivos orales	Catéter venoso central	Hiperhomocisteinemia	
Sepsis (< 1 mes)		Trombocitopenia inducida por heparina	
Enfermedad pulmonar severa, incluyendo neumonía (< 1 mes)		Otros trombofilias congénitas o adquiridas	
Disfunción pulmonar			
IAM			
ICC (< 1 mes)			
Enf Inflamatoria Intestinal			
Paciente encamado por patología médica			
INTERPRETACIÓN			
Categoría de riesgo	Puntuación	Riesgo estimado de ETV sin tromboprofilaxis	
Muy bajo	0	<0.5%	
Bajo	1-2	1.5%	
Moderado	3-4	3%	
Alto	$\geq$ 5	6%	
IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo de miocardio. ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva			

Los pacientes de muy bajo riesgo son aquellos sometidos a una cirugía general abdominal o pélvica con una puntuación de Caprini de cero. El riesgo estimado de ETV en estos pacientes sin tromboprofilaxis es menor de 0.5%.

Los de riesgo bajo son los de cirugía abdominal o pélvica con una puntuación de 1 o 2, o bien aquellos con cirugía plástica o reconstructiva con una puntuación de 3 o 4. El riesgo estimado de aproximadamente de 1.5%.

Los pacientes de riesgo moderado son aquellos sometidos a una cirugía abdomino-pélvica con una puntuación de 3 o 4, o bien los sometidos a cirugía plástica o reconstructiva con 5-6 puntos. Estos presentan un riesgo de un 3%.

Los de riesgo alto son los sometidos a cirugía abdomino-pélvica con una puntuación de 5 o más y aquellos con cirugía plástica y reconstructiva y una puntuación de 7-8. El riesgo es aproximadamente de un 6%. El uso de tromboprofilaxis en estos pacientes disminuye el riesgo de ETV pero no lo elimina por completo.

La duración de la tromboprofilaxis tras una cirugía ortopédica varía entre los diferentes estudios, pero la mayoría recomienda una duración de entre 10-35 días tras la cirugía (94-97).

Según el registro RIETE hasta enero de 2006 se habían identificado en la base de datos 13.599 pacientes con ETV de los cuales 1.602 (12%) habían sido intervenidos quirúrgicamente en los dos meses previos (98). De estos, en aproximadamente el 50% de los casos la ETV debutó como TEP, siendo el tiempo medio transcurrido desde la intervención hasta el diagnóstico de ETV de unos 22 días. Sin embargo, el 23% de los episodios trombóticos tuvieron lugar entre los 30 y los 60 días tras la cirugía. Separando a estos pacientes en tres grupos, cirugía ortopédica, oncológica y el resto de cirugías, se vio que los que más tromboprofilaxis recibían (96% Vs 76% y 52%) y durante más tiempo ( 17 días Vs 13 y 12 días) eran los sometidos a cirugía ortopédica o traumatológica.

#### 1.4.1.7. *Enfermedad renal crónica*

Tanto diversos estudios epidemiológicos como datos obtenidos de series de autopsias muestran que los eventos tromboembólicos son relativamente frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada o en aquellos en diálisis (47,99,100). En un estudio realizado por Kumar *et al* (101) la incidencia anual de embolismo pulmonar en pacientes adultos con enfermedad renal en estadio final, aquellos con ERC y en población con una función renal normal fue de 527, 204 y 66 por cada 100.000 personas. En otro estudio se demostró que los pacientes con estadio 3 o 4 tenían un riesgo de 1.7 veces



superior que aquellos con una función renal normal (100). Además datos del estudio PREVEND muestran un mayor riesgo de ETV en pacientes con estadios 1 a 3 en presencia de albuminuria, con un riesgo hasta 4.1 veces superior (102).

Los pacientes con síndrome nefrótico presentan un aumento en la prevalencia (del 10% al 40%) tanto de eventos tromboembólicos venosos como arteriales, particularmente como trombosis de la vena renal.

Como hemos visto, tanto el filtrado glomerular como la excreción urinaria de albúmina se han mostrado como factores de riesgo independientes en el desarrollo de la ETV (103). Los mecanismos por lo que esto ocurre son todavía desconocidos, aunque se ha postulado la presencia de niveles elevados de factor VIII y del factor de von Willebrand (104). En los pacientes con síndrome nefrótico también se han descrito alteraciones en los parámetros de la coagulación, así como una hiperreactividad plaquetar y un aumento de la viscosidad sanguínea que pueden contribuir al estasis sanguíneo (105,106).

#### *1.4.1.8. Insuficiencia cardiaca*

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es un conocido factor de riesgo en el desarrollo de trombosis tanto arterial como venosa. El riesgo de TVP es mayor cuando el fallo cardiaco es principalmente derecho, produciendo edema y congestión distal. Pero no sólo la situación de estasis se ha visto como factor favorecedor, también se han demostrado alteraciones en la hemostasia, en la función plaquetaria y disfunción endotelial (107). En diferentes estudios realizados se observa una clara asociación entre ICC y TVP, con una OR de 1.9 (IC 95%: 1.2-3.2), siendo mayor en pacientes hospitalizados y/o en aquellos con disfunción sistólica severa (108,109). Todo esto ha hecho que en diferentes guías clínicas, como la Guía PRETEMED (49) recomienden la profilaxis con HBPM en aquellos pacientes hospitalizados con IC clase III y IV de la NYHA.

#### *1.4.1.9. Factores de riesgo cardiovascular*

La patología trombótica arterial y venosa comparten algunos factores de riesgo y pueden tener un origen común en función de alteraciones en los componentes sanguíneos (110). Pacientes con ETV presentan mayor riesgo de desarrollar algún evento cardiovascular en los años sucesivos (111,112). De hecho,

en un estudio publicado recientemente, se evidenció una fuerte asociación entre la arterioesclerosis y la trombosis venosa (113). En este trabajo se objetivó que los pacientes con ETV idiopática presentaban un riesgo mayor de arterioesclerosis sintomática o subclínica, con respecto a aquellos con ETV secundaria y con respecto al grupo control (OR de 5.1 y 14.5 respectivamente).

El estudio LITE (114) investigó la relación entre diferentes factores de riesgo de patología arterial y su relación con la ETV. Algunos de estos factores de riesgo fueron la obesidad (sobre todo cuando el IMC>40), así como la edad avanzada, el sexo masculino, la raza negra y la diabetes. En otro meta-análisis también aparecía la obesidad y la diabetes, además de la hipertensión, el tabaquismo y la hipercolesterolemia (110).

Sin embargo, no en todos los estudios se ha llegado a la misma conclusión con respecto a estos factores. En un estudio publicado en 2016 sobre la epidemiología de la ETV en la cohorte del estudio Framingham, se vio que la mayoría de factores de riesgo cardiovascular se asociaban de forma estadísticamente significativa con la incidencia de ETV en el análisis univariante, pero que en el modelo multivariante únicamente el sexo y la obesidad mantenían esta asociación (115).

Con respecto a la obesidad, múltiples estudios han evidenciado un aumento del riesgo de ETV en estos pacientes (7,110,116), así como un aumento de las recidivas una vez que se finaliza el tratamiento anticoagulante (117).

En el caso del tabaquismo, diferentes estudios a lo largo de los años han presentado resultados dispares. En algunos de ellos no se evidenció relación entre el mismo y la ETV (39,110), mientras que en otros sí que se ha detectado un incremento del riesgo con un RR de entre 1.3 y 3.3 (116,118,119). De hecho, en mujeres fumadoras que toman anticonceptivos orales el riesgo de un episodio tromboembólico es hasta 8.8 veces mayor que en mujeres sin ninguno de estos dos factores (120).

#### *1.4.1.10. Enfermedades inflamatorias crónicas*

La ETV es una complicación conocida de la enfermedad inflamatoria intestinal (49). En un estudio realizado por Grainge *et al* (121), el riesgo absoluto de desarrollar un episodio tromboembólico en pacientes hospitalizados por un brote fue de 37.5 por cada mil personas y año con una OR de 3.2 (CI 95%: 1.7-6.3),

comparado con el grupo control, siendo en pacientes ambulatorios de 9 por cada 1000 personas y año. La mortalidad por tromboembolismo puede llegar a ser de un 22%(122). Por ello la profilaxis de ETV con HBPM está indicada en todos los pacientes que ingresan por un brote grave (123).

Este riesgo también aparece aumentado en otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, tal y como demuestran varios estudios tanto retrospectivos como prospectivos de base poblacional (124–126). Han mostrado una OR de 2 (CI 95%: 1.9-2.2), independientemente de la hospitalización por algún brote, en la que el riesgo era mucho mayor (126).

#### 1.4.1.11. Enfermedad hepática crónica

Los pacientes con hepatopatía presentan una serie de alteraciones en la coagulación que los hace más propensos tanto a desarrollar eventos hemorrágicos como trombóticos (127):

- Aumentan el riesgo de sangrado: Existe un descenso en la producción de algunos factores de la coagulación (II, V, VII, IX, X, XI, XIII). Presentan trombocitopenia y alteración de la función plaquetaria, del fibrinógeno y del TAFI (*Thrombin Activate Fibrinolysis Inhibitor*).
- Aumentan el riesgo trombótico: Disminución de los factores de la coagulación de síntesis hepática, como las proteínas C y S, antitrombina, plasminógeno y elevación del factores endoteliales como el factor VIII y el factor de von Willebrand que favorecen la trombosis.

La prevalencia de ETV en pacientes hospitalizados por cirrosis varía según el estudio. En dos de ellos variaba entre el 0.5-0.9%, viéndose mayor incidencia en aquellos con cirrosis de etiología no-alcohólica y en aquellos con unos niveles de albúmina más bajos (127,128). La disminución de albúmina podría indicar unos niveles más bajos de anticoagulantes endógenos de síntesis hepática. En otros estudios se ha visto un riesgo aumentado en los pacientes cirróticos con respecto a la población general, con una prevalencia de TVP de hasta el 4.7% (129) y un incremento del riesgo de 1.74 (CI 95%: 1.54-1.95) (130).

En pacientes con hepatopatía estable los niveles de trombina, los productos de degradación de la fibrina, el dímero-D y fragmentos protrombóticos 1+2 son

similares a los controles sanos. Sin embargo, en situaciones de descompensación hepática muchos de estos valores se alteran y pueden simular una coagulación intravascular diseminada (CID). La ETV y la hepatopatía crónica pueden producir un incremento en los niveles de dímero-D, pero la presencia de unos niveles bajos de factor VIII sugiere la presencia de CID (131).

#### *1.4.1.12. Infección por VIH*

Los pacientes con infección crónica por VIH son una población de riesgo de ETV. La incidencia de ETV en la población general es de un episodio por cada 1000 personas y año. En la población VIH el riesgo está aumentado entre 2-10 veces (0.19-7.63% /año), siendo mayor en aquellos que son usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) (132-134).

Se han descrito varios factores de riesgo de ETV en la población con infección por VIH. Algunos son dependientes del huésped (edad, UDVP, trombofilia..). Otros son factores dependientes del virus y de la enfermedad, como son el número de linfocitos CD4 (mayor riesgo cuanto menor es el recuento), la carga viral (mayor riesgo a mayor carga viral), la presencia de infecciones oportunistas y/o de neoplasias asociadas a SIDA. Por último, también se ha descrito en la literatura cómo algunos fármacos antirretrovirales pueden aumentar el riesgo trombótico, principalmente los inhibidores de la proteasa (135-137).

#### *1.4.1.13. Enfermedad hematológica no oncológica*

La trombosis puede ser una manifestación de diversas enfermedades, que se asocian a un incremento de la viscosidad del plasma, a un aumento del número o a una alteración de alguna de las células sanguíneas. Algunos ejemplos de enfermedades que producen hiperviscosidad serían el mieloma múltiple (138) o la macroglobulinemia de Waldstrom (139), en los que aparece una hipergammaglobulinemia. En la policitemia vera, sin embargo, el mecanismo fundamental es el incremento de glóbulos rojos, aunque también aparecen alteraciones plaquetarias (140,141). También la trombocitemia esencial se caracteriza por la aparición de complicaciones trombóticas, tanto arteriales como venosas, así como en la microcirculación (142).

La hiperhomocisteinemia puede tratarse tanto de una alteración genética como adquirida. El defecto genético consiste en una mutación de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), sobre todo en sujetos homocigotos, pudiendo representar un 8-10% de los estados de hipercoagulabilidad. Sin embargo, el papel del polimorfismo de la MTHFR como posible factor de riesgo trombofílico venoso es muy controvertido. También se han descrito cuadros adquiridos asociados con defectos nutricionales de ácido fólico, vitaminas B6 y B12, así como relacionadas con ciertos fármacos (143). La hiperhomocisteinemia moderada se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis venosas y arteriales, no obstante, existe gran controversia sobre el papel patogénico de la hiperhomocisteinemia, ya que la administración de complejos vitamínicos (por ejemplo, ácido fólico, vitamina B6) que reducen sus niveles circulantes no se asocia con una disminución de complicaciones cardiovasculares (144).

#### 1.4.1.14. Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es la causa más común de trombofilia adquirida (145) y se caracteriza por episodios de trombosis vascular (arterial, venosa o de pequeños vasos) y/o morbilidad gestacional junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípido como el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiopina o los anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína-I (146). Este síndrome puede ser secundario a una enfermedad autoinmune como el lupus eritematoso sistémico (hasta el 20-35% de los pacientes con lupus desarrollan SAF secundario), el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide (147). En más del 50% de los pacientes no aparece asociado a ninguna de estas enfermedades y entonces se denomina síndrome antifosfolípido primario.

La prevalencia del SAF primario es desconocida, aunque se estima que puede afectar al 0.5% de la población (147), siendo más frecuente en mujeres jóvenes. Además de la trombosis vascular y de las alteraciones gestacionales, también puede cursar con trombocitopenia, livedo reticularis o como una rara entidad denominada síndrome antifosfolípido catastrófico (147-149). En el SAF, la trombosis venosa es más frecuente que la arterial y suele presentarse como TVP en miembros inferiores, con o sin embolia pulmonar asociada (149).

Los anticuerpos antifosfolípido son un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra proteínas del plasma que contienen fosfolípidos y son detectados en el 1-7% de la población sana (147,148). Su prevalencia aumenta con la edad y puede estar influenciada por enfermedades crónicas, infecciones, tumores o por el uso de determinados fármacos. La positividad en estos casos suele cursar con títulos bajos de anticuerpos de tipo IgM y no se asocian con episodios trombóticos ni alteraciones gestacionales. Es raro que persistan positivos a lo largo del tiempo, por eso en los criterios diagnósticos (Tabla 3) es necesario que los anticuerpos permanezcan positivos en al menos 2 determinaciones separadas entre sí unas 12 semanas (146). Dentro de los anticuerpos se encuentran los anticardiolipina, los anti- $\beta$ 2 glicoproteína-I y el anticoagulante lúpico (146). Este último es el que más fuertemente se asocia a la trombosis venosa y el que tiene mayor significación clínica (147,150). De los anticuerpos anticardiolipina los de tipo IgG son los de mayor relevancia, así como que los títulos sean elevados o persistentes (150)

Tabla 3. Criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido (146)	
<b>Criterios clínicos</b>	
<b>Trombosis vascular</b>	Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier órgano o tejido. La trombosis debe confirmarse mediante criterios objetivos validados. Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia de inflamación de la pared del vaso
<b>Morbilidad prenatal</b>	Un episodio o más de muerte inexplicada de un feto morfológicamente normal más allá de la décima semana de gestación Uno o más episodios de nacimientos prematuros morfológicamente normal, antes de las 34 semanas de gestación debido a: eclampsia o preeclampsia severa ó a insuficiencia placentaria Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables, antes de la décima semana de gestación. Deben haberse excluido malformaciones anatómicas maternas, alteraciones hormonales y cromosómicas maternas y paternas
<b>Criterios de laboratorio</b>	
<b>Anticoagulante lúpico</b> en plasma en dos o más determinaciones separadas al menos 12 semanas	
<b>Anticuerpo anticardiolipina</b> IgG o IgM, en títulos medios o altos (mayor del percentil 99), en dos o más determinaciones separadas al menos 12 semanas	
<b>Anticuerpo anti-<math>\beta</math>2 glicoproteína-I</b> IgG o IgM (título mayor del percentil 99), en dos o más determinaciones separadas al menos 12 semanas	
*Deben estar presente al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio	

### 1.4.2. Trombofilia congénita

La trombofilia congénita se define como la tendencia hereditaria a la trombosis que tienen algunos pacientes que presentan ETV, incluyendo un proceso adquirido como es el síndrome antifosfolípido (151). La prevalencia de una trombofilia hereditaria en pacientes con ETV idiopática, en ausencia de factores quirúrgicos, trauma o cáncer, es aproximadamente de un 25% (152) (Tabla 4).

Trombofilia	ETV (%)	Población general (%)	Riesgo relativo ETV inicial	Riesgo relativo recidiva ETV
Factor V Leiden	20	3-7 HTZ: 2-7 HMZ: 0.06-0.25	HTZ: 3-7 HMZ: 50-100	HTZ: 1.1-1.8% HMZ: 1.8
Mutación gen protrombina G20210A	3-8	1-3 HTZ: 1-2 HMZ: raro	2-8 HTZ: 2.3-3.5 HMZ: 2.2-20.7	HTZ: 0.7-2.3 HMZ: incierto
Elevación Factor VIII >150%	25	11	4.8	
Deficiencia antitrombina	1-2	0.02-0.04	5-30	2.6
Deficiencia proteína C	2-5	0.2-0.5	6-10	1.8
Deficiencia proteína S	1-3	0.1-1	2-9.6	1

ETV: enfermedad tromboembólica. HTZ: heterocigoto. HMZ: homocigoto

Decidir a quién se le debe realizar un estudio de trombofilia siempre ha sido un tema controvertido. Sólo se debería realizar cuando los resultados vayan a servir para mejorar o modificar una actuación (151). De hecho, existen estudios en los que la presencia de trombofilia hereditaria no afecta a la supervivencia de los pacientes con historia de ETV (153), ni al desarrollo de síndrome posttrombótico (154). En 2005 se publicó un documento de consenso internacional (152) en el que se daban una recomendaciones de a qué pacientes se les debería realizar el estudio. Estas recomendaciones fueron actualizadas en 2010 (155) y 2013 (156):

- Pacientes con ETV y con historia familiar de ETV: pacientes con ETV que tengan al menos un familiar de primer grado con ETV documentada antes de los 45 años. Deberían estudiarse los 5 factores

principales de trombofilias congénitas: proteína C y S, antitrombina, Factor V Leiden y mutación en el gen de la protrombina. El estudio de SAF no sería preciso, ya que no se trata de una trombofilia congénita.

- Pacientes con ETV y sin historia familiar de ETV:
  1. Menores de 45 años
  2. ETV recurrente
  3. ETV en sitios inusuales (senos venosos cerebrales, venas hepáticas, portal, mesentéricas). Se debería estudiar la mutación JAK2 y la presencia de hemoglobinuria paroxística nocturna.
  4. Pacientes con necrosis de la piel inducida por antagonistas de la vitamina K (AVK)
  5. Trombosis arterial. Se debe realizar estudio de SAF.

En 2016 aparece una nueva guía sobre la evaluación y tratamiento de las trombofilias, en la que se restringe más los grupos a los que se debería realizar el estudio (151). Los autores indican que se debería realizar cuando los resultados del test vayan a servir para modificar una actuación o un tratamiento. Por ejemplo, si un paciente tiene indicación de anticoagulación indefinida, el test de trombofilia no nos va a resultar de utilidad, ya que si un paciente presenta un alto riesgo de recidiva, un resultado de trombofilia negativo no debería cambiar la indicación. Por otro lado, encontrar una trombofilia en un paciente con un alto riesgo hemorrágico puede hacer que se prolongue la anticoagulación, posiblemente por una sobreestimación del riesgo que confiere esta condición.

En un estudio realizado por Roldán *et al* (157) sobre la realización de estudios de trombofilia entre los pacientes del registro RIETE se vio que, de un total de 21.367 pacientes con ETV, se realizó estudio de trombofilia en un 21% y, de estos, un 32% mostraron alguna alteración, siendo las más frecuentes el factor V Leiden (8.3%), el síndrome antifosfolípido (6.4%) y la mutación G20210A del gen de la protrombina (5.8%). Lo destacable de este estudio es que, del total de pacientes incluidos en RIETE, un 60% cumplía uno o más de los criterios del documento de consenso internacional de 2005, vigente en el momento de realización del estudio, cuando en la realidad sólo se había realizado en la mitad de los candidatos.



La realización de las pruebas de trombofilia no va a cambiar el manejo agudo del episodio trombótico y, además, existe la posibilidad de artefactos de laboratorio por el fenómeno trombótico en sí mismo, por lo que es recomendable retrasar el estudio de trombofilia al menos 2 meses desde el episodio agudo (exceptuando los estudios genéticos) o al finalizar la anticoagulación (158).

Tanto las heparinas como los AVK y los ACOD pueden alterar los resultados de las mediciones coagulométricas, de la actividad de los anticoagulantes naturales y del anticoagulante lúpico. Adicionalmente se deben tener en cuenta otras situaciones que puedan alterar las pruebas de trombofilia como el tratamiento con L-asparaginasa (reducción de PC, PS y antitrombina) o la aparición de resistencia a la PC activada por tratamiento hormonal. Las enfermedades hepáticas crónicas también pueden reducir los niveles de anticoagulantes naturales, especialmente la antitrombina, así como el embarazo (152,159).

Ordenadas por su frecuencia serían las siguientes (49,155) (Tabla 4):

- Comunes (afectan a un 7-25% de sujetos no seleccionados con TVP): Factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, hiperhomocisteinemia (hereditaria o adquirida), aumento de los niveles de factor VIII y síndrome antifosfolípido.
- Raras (afectan a un 2-2.5%): Déficit de antitrombina, déficit de proteína C y deficiencia de proteína S.
- Muy raras (menos de un 1%): Disfibrinogenemia, homocistinuria homocigota, aumento de factor IX, factor XI, fibrinógeno, etc.

#### 1.4.2.1. Factor V Leiden

El factor V Leiden es el factor de riesgo genético más frecuente. Está ligado principalmente a una mutación Arg506Val en el factor V, conocida como factor V Leiden. Dicha alteración es consecuencia de una mutación puntual (G/A) en el nucleótido 1691 del gen del factor V, y condiciona una resistencia a la acción inhibitoria de la proteína C activada sobre dicho factor. Su prevalencia varía según la población estudiada, entre un 2-20 % en su forma heterocigota (145,160) y alrededor del 1.5-2% en su forma homocigota (145). El factor V Leiden en heterocigosis lo podemos encontrar hasta en un 20 % de los pacientes con un primer episodio de ETV (160) y este riesgo se incrementa si se asocia con otros

factores de riesgo, como el embarazo o el uso de contraceptivos orales. El estado homocigoto suele asociarse con la aparición de trombosis en individuos más jóvenes y mayores tasas de recurrencia (161,162).

#### 1.4.2.2. *Mutación del gen de la protrombina*

En 1996 se describe una variante genética de la protrombina que consiste en una mutación (G/A) en el nucleótido 20210 del gen. La mutación G20210A se asocia con un incremento de los niveles de protrombina y, por tanto, con un aumento del riesgo de ETV (144). Este genotipo se detecta en hasta un 18% de los pacientes con historia familiar de ETV y en un 6% de los pacientes con trombosis recurrentes. Su prevalencia en la población sana es del 1-3% (161,162).

#### 1.4.2.3. *Hiperhomocisteinemia*

Los niveles moderadamente elevados de homocisteína pueden corresponder a sujetos heterocigotos para esa enzima y otros que intervienen en el metabolismo de la metionina, como la variante termolábil C677T de la enzima metilentetrahidrofolatoreductasa (MTHFR), pudiendo representar un 8-10% de los estados de hipercoagulabilidad. Sin embargo, el papel del polimorfismo de la MTHFR como posible factor de riesgo trombofílico es muy controvertido. También se han descrito cuadros adquiridos asociados con defectos nutricionales de ácido fólico, vitaminas B6 y B12, así como relacionadas con ciertos fármacos (143). La hiperhomocisteinemia moderada se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis venosas y arteriales, no obstante, existe gran controversia sobre el papel patogénico de la hiperhomocisteinemia, ya que la administración de complejos vitamínicos (por ejemplo, ácido fólico, vitamina B6) que reducen sus niveles circulantes no se asocia con una disminución de complicaciones cardiovasculares (144).

#### 1.4.2.4. *Aumento del factor VIII*

El gen del factor VIII está localizado en el cromosoma 10. Es producido por las células endoteliales y circula en plasma en un complejo no covalente con el factor de von Willebrand (FVW). Participa en la vía intrínseca de la coagulación,

en la activación del factor X. El factor VIII activado es inactivado por las proteínas C y S.

La elevación en plasma de este factor es un marcador independiente de riesgo trombótico, aunque su elevación también puede estar producida por situaciones inflamatorias al tratarse de un reactante de fase aguda (163). En algunos estudios se ha visto que pacientes con unos niveles mayores del 150% de lo normal, presentan una OR de 4.8 de presentar un episodio de ETV (164). La prevalencia en pacientes con un episodio inexplicable de ETV es de aproximadamente un 25% (165).

#### 1.4.2.5. Déficit de antitrombina

La primera causa específica de trombofilia fue descrita por Egeberg en 1965 (166). Encontró que la trombofilia podría estar causada por un déficit en la antitrombina III, una proteína que inactiva la cascada de la coagulación mediante la inactivación de factores procoagulantes. El déficit de antitrombina (AT) se hereda de forma autosómica dominante. La prevalencia de la forma heterocigota en la población general asintomática es del 0.07-0.16%. El déficit es clínicamente relevante cuando los niveles son inferiores al 60-70% del valor normal. Esto se ha encontrado en un 1-3% de los pacientes con ETV y en un 4% de las familias con trombofilia (167,168). Se han descrito dos tipos de déficit de AT, el tipo I que es un déficit cuantitativo y el tipo II que es por un déficit cualitativo, es decir, por alteración en la función. La clínica más frecuente es la TVP recurrente y el EP, aunque se han descrito trombosis a nivel de extremidades superiores, cerebral y mesentérica, y puede existir un elemento desencadenante como traumatismo o embarazo (144). La forma homocigota o el doble heterocigoto con niveles muy bajos o indetectables de AT no han sido descritos, probablemente porque estas situaciones sean incompatibles con la vida.

#### 1.4.2.6. Déficit de proteína C

El gen de la proteína C está localizado en el cromosoma 2. Es una proteína plasmática dependiente de la vitamina K y actúa como anticoagulante mediante la proteólisis de los factores procoagulantes Va y VIIIa. La prevalencia de la alteración heterocigota en la población general es del 0.2-0.4% y del 3-5% en los

pacientes con ETV (167). Las complicaciones trombóticas en los heterocigotos suelen ocurrir en presencia de otro factor de riesgo, ya sea genético o adquirido. El déficit homocigoto se ha observado en recién nacidos en forma de púrpura fulminante (169) y en un pequeño número de adultos en los que aparecen necrosis cutánea al inicio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K (170).

#### 1.4.2.7. Déficit de proteína S

El gen de la proteína S está localizado en el cromosoma 3. Al igual que la proteína C, es una proteína plasmática dependiente de la vitamina K que actúa como cofactor en la degradación de los factores Va y VIIIa. Se han identificado más de 130 mutaciones que pueden disminuir los niveles de PS o bien alterar su función o ambas cosas (171). El déficit heterocigoto se encuentra en un 0.03-0.13% de la población general y en un 1-5% de los pacientes con ETV (167). Clínicamente puede producir tanto trombosis venosa como arterial en individuos jóvenes (172). El déficit homocigoto típicamente se asocia con la púrpura neonatal fulminante.

#### 1.4.2.8. Grupo sanguíneo

El grupo sanguíneo tiene una profunda influencia en la hemostasia, ya que es un determinante de los niveles plasmáticos del FVW. El FVW se une en el plasma al factor VIII y lo protege de la proteólisis (173), por lo que los niveles de FVW influirán en los niveles de factor VIII. Los niveles elevados de FVW pueden incrementar la adhesión y agregación plaquetaria y podría actuar como consorte en la actividad procoagulante del factor VIII.

Varios estudios han comprobado la relación entre el grupo sanguíneo y la aparición de eventos trombóticos tanto venosos como arteriales (174,175). Se ha visto que los niveles de FVW son aproximadamente un 25% mayor en los pacientes con grupos sanguíneos distintos del cero (176) y la prevalencia de los grupos no-cero fue significativamente mayor en los pacientes con ETV que en los controles con un OR mayor de 2 (175). También se ha visto una relación con una mayor persistencia del trombo residual tras un episodio de TVP (177).

## 1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ETV en general se basa en tres pilares fundamentales:

- 1- La probabilidad clínica: en función de la historia clínica, exploración física y factores de riesgo del paciente.
- 2- Medición del dímero-D.
- 3- Pruebas de imagen: ecografía-doppler del sistema venoso, TC con contraste intravenoso y gammagrafía de ventilación/perfusión (en el caso del TEP).

Los algoritmos diagnósticos en general precisan de la combinación de al menos dos de ellos.

### 1.5.1. Probabilidad clínica

La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) son dos manifestaciones de la misma enfermedad. La TVP de los miembros inferiores (MMII) se divide en dos categorías: la trombosis distal y la proximal, que es la que afecta a poplítea, femoral y/o venas ilíacas. Más del 90% de los casos de TEP se deben a trombos procedentes de las venas proximales de los MMII (178). Por lo tanto la TVP proximal es considerada una entidad clínica de mayor importancia clínica que la distal.

El diagnóstico diferencial de la TVP debe realizarse con la celulitis, la tromboflebitis superficial, el quiste de Baker y su rotura, el hematoma muscular, esguince, edema de estasis, síndrome postrombótico, signos de insuficiencia venosa crónica, artritis y linfedema, siendo la mayoría de estas entidades fácilmente diagnosticables mediante ecografía.

#### 1.5.1.1. Probabilidad clínica de trombosis venosa profunda

Los síntomas clásicos de la TVP son el edema, el dolor y el eritema. Aunque los signos y síntomas de TVP son poco sensibles (muchas trombosis dan clínica muy discreta, atípica o incluso ninguna) y poco específicos (otras muchas entidades pueden dar clínica similar), esta información es indispensable para que tomemos en consideración la posibilidad diagnóstica de esta entidad (179).

El signo de Homans fue descrito en 1954 por el Dr John Homans (1877-1954) y consiste en la aparición de dolor en la pantorrilla cuando se hace dorsiflexión del pie en pacientes con trombosis venosa profunda. El signo se busca con el paciente acostado en posición decúbito, con la pierna flexionada a 30°. Se considera que el signo es positivo cuando hay dolor en la pantorrilla o en la región poplíteica a la dorsiflexión del pie. Algunas variaciones de este signo se realizan con la pierna completamente extendida. La presencia de este signo sugiere el diagnóstico de trombosis venosa profunda. Sin embargo, su sensibilidad es baja, oscilando entre un 8 y un 54%, siendo su especificidad también baja, del 39-89% (180).

La adecuada combinación de la sintomatología, la exploración física, la presencia o no de factores de riesgo y la presencia o no de un diagnóstico alternativo, nos ayudará a categorizar la probabilidad de padecer una trombosis venosa.

En esta enfermedad ha existido un interés creciente por la creación de índices predictivos que pudieran ayudar al clínico en la toma de decisiones. Se trata de combinaciones de diferentes variables surgidas de modelos matemáticos multivariantes (regresión logística), que posteriormente se han simplificado para la utilización ante pacientes concretos. Su utilización pretende mejorar el juicio clínico y la seguridad diagnóstica, guiar la selección de las pruebas objetivas más apropiadas y minimizar el riesgo de errores terapéuticos.

De los diversos modelos clínicos publicados para el diagnóstico de TVP el modelo de probabilidad clínica desarrollado inicialmente en 1995 por Wells *et al* (181), modificado posteriormente en 1997 (182) y en 2003 (183), es el más conocido y el único que se ha analizado prospectivamente para determinar su exactitud y fiabilidad diagnóstica (Tablas 5a, 5b y 5c).

En su inicio, el modelo estaba basado en varios ítems que se podían dividir en tres grandes grupos: signos y síntomas de TVP, factores de riesgo y posibilidad de diagnóstico alternativo (181). En total eran 7 ítems mayores, 5 menores y además se tenía en cuenta la posibilidad de diagnóstico alternativo (Tabla 5a). Se dividían a los pacientes en tres categorías según el riesgo de TVP: bajo, moderado y alto y posteriormente se les realizaba una ecografía de compresión y una venografía. De un total de 529 pacientes en los que se realizó el estudio, un 16% se

clasificaron como de alto riesgo, un 27% como riesgo moderado y un 57% de bajo riesgo. La prevalencia de TVP fue de 85%, 33% y 5% respectivamente. La sensibilidad y especificidad de la ecografía variaba en función de la probabilidad clínica, de tal manera que en los pacientes de alto riesgo era del 94% y 100% y en los de bajo riesgo del 80% y 98%. Con estos datos construyeron un algoritmo diagnóstico, en el que en pacientes con riesgo bajo y ecografía normal se podía excluir el diagnóstico de TVP sin necesidad de realizar más pruebas, mientras que en los de riesgo moderado y alto con ecografía patológica se podía considerar el diagnóstico de TVP e iniciar tratamiento anticoagulante sin necesidad de más pruebas. Éste fue el inicio del algoritmo diagnóstico que se utiliza actualmente.

Tabla 5a. Modelo predictivo de Wells *et al* (1995) (181)

<b>Criterios mayores</b>	
Neoplasia activa	
Parálisis o yeso reciente	
Encamamiento reciente >3 días y/o cirugía mayor en las últimas 4 semanas	
Dolor localizado a nivel del trayecto del sistema venoso profundo	
Hinchazón de pantorrilla y muslo	
Asimetría de perímetros >3 cm en pantorrilla	
Historia familiar de TVP (2 o más familiares de primer grado)	
<b>Criterios menores</b>	
Trauma reciente (60 días) en la pierna sintomática	
Edema con fóvea en la pierna sintomática	
Venas superficiales dilatadas en la pierna sintomática	
Hospitalización en los últimos 6 meses	
Eritema	
<b>Probabilidad clínica y prevalencia TVP</b>	
<b>Baja</b> (prevalencia TVP 5%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 criterio mayor + 2 o más criterios menores + diagnóstico alternativo más probable</li> <li>• 1 criterio mayor + 1 o más criterios menores</li> <li>• 0 criterios mayores + 3 o más criterios menores + diagnóstico alternativo más probable</li> <li>• 0 criterios mayores + 2 o más criterios menores</li> </ul>
<b>Media</b> (prevalencia TVP 27%)	Resto de combinaciones
<b>Alta</b> (prevalencia TVP 85%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 o más criterios mayores</li> <li>• 2 o más criterios mayores y 2 o más criterios menores</li> </ul>

Poco después este modelo se simplificó en 9 variables (Tabla 5b), incluyendo el diagnóstico alternativo como uno más de los ítems, y se validó de forma prospectiva (182). En este estudio se excluyeron, entre otros, a los pacientes que habían presentado un episodio previo de ETV. Dentro del algoritmo diagnóstico primero se clasificaba a los pacientes en función de la probabilidad clínica y, posteriormente, a todos se les realizaba ecografía con o sin doppler. En los pacientes con probabilidad clínica baja y con ecografía normal se excluía la enfermedad y los que tenían alteraciones en la ecografía se les realizaba venografía. Los de probabilidad moderada y ecografía normal se repetía la ecografía a la semana. Si seguía siendo normal se excluía la enfermedad y, si era patológica, se iniciaba anticoagulación, al igual que en aquellos en los que la primera exploración ecográfica presentaban ya alteraciones. Los pacientes con probabilidad clínica alta y ecografía anormal también iniciaban anticoagulación, pero aquellos con ecografía normal eran sometidos a venografía.

El estudio se realizó en 593 pacientes, con una prevalencia global de TVP del 16%. La prevalencia de la enfermedad fue del 75% en los pacientes clasificados como de riesgo alto, del 17% en los de riesgo intermedio y del 3% en los de bajo riesgo.

Tabla 5b. Modelo predictivo de Wells <i>et al</i> (1997) (182)(182)	
Crterios	Puntuación
Neoplasia activa	1
Parálisis o yeso reciente	1
Inmovilización o cirugía mayor reciente	1
Dolor localizado a nivel del trayecto de la vena	1
Tumefacción de la extremidad	1
Asimetría de perímetros >3 cm en tobillo	1
Edema con fóvea en la pierna afecta	1
Venas superficiales dilatadas	1
Diagnóstico alternativo probable	-2
Clasificación 3 variables y prevalencia TVP	
<b>Baja</b> (prevalencia TVP 3%)	<1 punto
<b>Media</b> (prevalencia TVP 17%)	1-2 puntos
<b>Alta</b> (prevalencia TVP 75%)	> 2 puntos



Posteriormente, en 2003, esta escala fue nuevamente modificada (Tabla 5c) por los mismos autores, para clasificar a los pacientes solamente en 2 categorías, según fuese probable o improbable el diagnóstico de TVP, sin que afectase a su utilidad clínica (183). En esta modificación de la clasificación se añadía también una nueva variable, la de haber presentado previamente algún episodio de TVP, lo que permite utilizar este modelo en un grupo de pacientes previamente excluidos. Aquellos con una puntuación menor de 2 eran considerados como “improbable” y aquellos con 2 o más puntos como “probable”.

En este estudio, prospectivo, desaparece la venografía como test diagnóstico principal, quedándose la ecografía como única prueba de imagen diagnóstica. También aparece la determinación del dímero D como test a realizar y que tendría un papel importante ya que, según la hipótesis principal de los autores, podría permitir la exclusión de la enfermedad en una gran proporción de pacientes sin necesidad de realizar ecografía. Se utilizaron dos test diferentes para la determinación del DD, uno cualitativo (SimpliRed®) y otro cuantitativo (IL-Test®), considerándose negativo con un valor inferior a 200 ng/ml.

Todos los pacientes fueron evaluados mediante el modelo clínico de predicción y clasificados como “probable” o “improbable”. Se asignaron de forma aleatorizada a un grupo en el que se les realizaba ecografía (grupo control), independientemente de su clasificación clínica, o a otro grupo en el que se les determinaba el DD. A los pacientes con clasificación clínica “improbable” y DD positivo se les realizaba ecografía, si era normal se excluía la TVP. Si tenían el DD negativo se excluía la enfermedad sin realizar más estudios. A todos los pacientes con clasificación clínica “probable” se les realizó ecografía, independientemente del resultado del DD.

Un total de 1096 pacientes fueron incluidos en el estudio. La prevalencia global de TVP fue del 15.7%. Un 45.7% fueron clasificados de “probable”, con una prevalencia de ETV del 27.9%. Un 54.3% fueron clasificados de “improbable”, con una prevalencia de ETV del 5.5%.

Los autores concluyen que, en pacientes clasificados como “improbable” con DD negativo, se podría excluir el diagnóstico de TVP sin necesidad de realizar ecografía ni otras pruebas adicionales, lo que supondría

aproximadamente un 38% de los pacientes clasificados como “improbable”, con una prevalencia de falsos negativos de tan sólo un 0.4%.

Criterios	Puntuación
Neoplasia activa	1
Parálisis o yeso reciente	1
Inmovilización o cirugía mayor reciente	1
Dolor localizado a nivel del trayecto de la vena	1
Tumefacción de la extremidad	1
Asimetría de perímetros >3 cm en tobillo	1
Edema con fóvea en la pierna afectada	1
Venas superficiales dilatadas	1
Antecedente de TVP previa	1
Diagnóstico alternativo probable	-2
Clasificación 2 variables y prevalencia TVP	
<b>Improbable</b> (prevalencia TVP 5.5%)	≤ 1 punto
<b>Probable</b> (prevalencia TVP 27.9%)	≥ 2 puntos

Algunas limitaciones de esta escala son la variabilidad interobservador, por la presencia de variables subjetivas, la menor validez del modelo dicotómico, que precisa de la realización de más estudios prospectivos, así como la validez de la última variable añadida en pacientes con antecedentes de TVP y sospecha de recidiva, ya que no ha sido validada por estudios con elevado número de pacientes con sospecha de recurrencia. También, en un estudio, se vio que podría ser de menor utilidad en atención primaria (184). Además, hay que tener en cuenta que se trata de una escala para pacientes ambulatorios, no estando validada en el paciente hospitalizado. Un estudio, publicado en JAMA en 2015 (185), evaluaba la utilidad de la escala de Wells en pacientes hospitalizados con sospecha de TVP, encontrando una discreta mejoría respecto el azar, con una elevado número de fallos y una eficiencia menor que en el paciente ambulatorio, por lo que no recomiendan su uso en estos pacientes.

#### 1.5.1.2. Probabilidad clínica del tromboembolismo pulmonar

El diagnóstico del tromboembolismo pulmonar (TEP) es de los retos más difíciles para los clínicos, dada la escasa sensibilidad y especificidad de los signos y síntomas que son del 25% y 33% respectivamente (186,187). De los pacientes en los que se sospecha, sólo se confirma en un 30% de los casos. Además en un 40-70% de los casos es asintomático (188).

En el 90% de los casos la sospecha de TEP viene por la presencia de síntomas clínicos como la disnea, el dolor torácico o el síncope. En diversas series, la disnea, la taquipnea o el dolor torácico se presentaron en más del 90% de los pacientes. El síncope es raro, pero es una presentación importante de tromboembolismo pulmonar, ya que puede ser indicio de una reducción grave de la reserva hemodinámica. En los casos más graves, puede haber shock e hipotensión arterial. El dolor de características pleuríticas suele estar causado por la irritación pleural debida a émbolos distales que causan infartos pulmonares (186).

La radiografía de tórax suele ser anormal, pero los hallazgos más frecuentes (atelectasia, derrame pleural o elevación de un hemidiafragma) no son específicos. En la gasometría, la presencia de hipoxemia e hipocapnia no es suficientemente discriminativa para diagnosticar o excluir el TEP (189). El ECG se altera hasta en el 70% de los casos, siendo lo más frecuente las alteraciones inespecíficas de la repolarización. Los signos electrocardiográficos de sobrecarga del VD (inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, patrón QR en la derivación V1, el tipo S1Q3T3 clásico y bloqueo de rama derecha) pueden ser de ayuda cuando aparecen de novo (190) y se pueden ver en un 6-11% de los pacientes (189). Estos cambios en el ECG suelen estar asociados a las formas más graves de TEP.

Por lo tanto, los signos clínicos, síntomas y pruebas de laboratorio habituales no permiten excluir o confirmar la presencia de TEP agudo, pero aumentan el índice de sospecha (191).

A pesar de la escasa sensibilidad y especificidad de los síntomas individuales, signos y pruebas comunes, la combinación de estas variables permite la discriminación de los pacientes con sospecha de TEP en categorías de probabilidad clínica que corresponden a un aumento de la prevalencia de TEP.

En los últimos años se han realizado valoraciones clínicas que sirven para asignar a cada caso sospechoso de TEP una determinada probabilidad clínica pretest. Las más utilizadas son la de Wells (192) y la de Ginebra (193,194) (Tablas 6 y 7). Ambas son comparables entre sí pero, aunque la de Wells parece más fácil de emplear, tiene la crítica de incluir la variable subjetiva de la posibilidad de TEP, lo que aumenta mucho la puntuación. La escala de Ginebra sólo incluye variables objetivas y es reproducible. La de Wells se ha validado en pacientes hospitalizados y ambulantes y la de Ginebra en el ámbito de urgencias. Ambas estratifican el riesgo en 3 grupos (alto, moderado y bajo) o bien en 2 grupos (TEP probable o improbable) y han sido recientemente simplificadas (195,196) y validadas de forma externa (197,198).

Tabla 6. Escala de Wells para TEP (192)

CRITERIOS	PUNTUACIÓN Versión original	PUNTUACIÓN Versión simplificada
Signos y síntomas de TVP	3	1
TEP como diagnóstico más probable	3	1
Frecuencia cardiaca > 100 lat/min	1.5	1
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas anteriores	1.5	1
Antecedente de ETV	1.5	1
Hemoptisis	1	1
Cáncer	1	
<b>Clasificación 3 variables</b>		
<b>Baja</b>	> 6 puntos	
<b>Media</b>	2 – 6 puntos	
<b>Alta</b>	< 2 puntos	
<b>Clasificación 2 variables</b>		
<b>TEP improbable</b>	0-4 puntos	0-1 puntos
<b>TEP probable</b>	> 4 puntos	> 1 punto

Tabla 7. Escala de Ginebra (193)

FACTORES DE RIESGO	PUNTUACIÓN Versión original	PUNTUACIÓN Versión simplificada
Edad > 65 años	1	1
Episodio previo de ETV	3	1
Cirugía previa o fractura en el mes anterior	2	1
Cáncer activo	2	1
Dolor en pierna	3	1
Hemoptisis	2	1
Frecuencia cardiaca 75-94 lat/min	3	1
Frecuencia cardiaca > 94 lat/min	5	2
<b>Clasificación 3 niveles</b>		
<b>Baja</b>	0-3	0-1
<b>Intermedia</b>	4-10	2-4
<b>Alta</b>	> 10	>4
<b>Clasificación 2 niveles</b>		
<b>TEP improbable</b>	0-5	0-2
<b>TEP probable</b>	>5	>2

Cualquiera que sea la regla utilizada, la proporción de pacientes con TEP es aproximadamente un 10% en la categoría de baja probabilidad, un 30% en la categoría de probabilidad moderada, y un 65% en la categoría de alta probabilidad clínica (199). Cuando se utiliza la clasificación de dos niveles, la proporción de pacientes con TEP confirmado en el grupo de TEP “improbable” es del 3.4%-12% y en la de “probable” del 22.8%-44.8%(199).

El TEP puede estratificarse en varios niveles de riesgo de muerte precoz (entendida como mortalidad intrahospitalaria o mortalidad a los 30 días), en función de la presencia de marcadores de riesgo. La valoración clínica inmediata de la estabilidad hemodinámica del paciente permite la estratificación del tromboembolismo en alto riesgo y no alto riesgo.

En las guías europeas sobre diagnóstico y manejo de TEP, publicadas en 2008 (191), la estratificación del riesgo se basa en la combinación de marcadores clínicos, marcadores de disfunción ventricular derecha y marcadores de daño

miocárdico, mientras que, en la actualización reciente de 2014 (200), el criterio principal para clasificar a un paciente como de alto riesgo es la presencia de shock o hipotensión, definida como una presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg o una disminución de presión  $\geq 40$  mmHg durante más de 15 min y no causada por una arritmia de comienzo reciente, hipovolemia o sepsis.

El tromboembolismo de alto riesgo es una urgencia que pone en peligro la vida del paciente y requiere un diagnóstico y una estrategia terapéutica específicos (mortalidad a corto plazo  $> 15\%$ ) (201).

### 1.5.2. Dímero-D

El dímero-D (DD) es un péptido producido por la acción de la plasmina sobre la fibrina durante el proceso de fibrinólisis. Por lo tanto, es un producto de degradación de la fibrina cuyos niveles están típicamente elevados en pacientes con ETV, ya que su concentración aumenta cuando hay un coágulo activo debido a la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis, por lo que una concentración normal hace que el diagnóstico de TVP sea muy improbable (el valor predictivo negativo es muy alto). La ausencia de valores elevados de DD en plasma teóricamente indica que la trombosis no se ha producido. Por otro lado, aunque el dímero-D es muy específico para la fibrina, la especificidad de la fibrina para la ETV es pobre, debido a que la fibrina se produce en una gran variedad de procesos y, por lo tanto, sus niveles pueden estar aumentados en otras circunstancias tales como cirugía, hemorragia, trauma, cáncer, edad avanzada o infecciones (el valor predictivo positivo es bajo) (202).

Dado que la ETV es una entidad prevalente, su sospecha clínica es habitual en la práctica clínica diaria, por lo que disponer de una herramienta que permita descartar la enfermedad sin necesidad de pruebas de imagen es de gran interés en el diagnóstico de la ETV. Con este propósito la determinación plasmática de DD se ha ido incorporando en los últimos años al algoritmo diagnóstico de la enfermedad y, en la actualidad, es una técnica ampliamente utilizada.

Múltiples técnicas de determinación de DD han sido desarrolladas, con sensibilidades que varían entre el 80-100% (Tablas 8 y 9). Existen métodos cuantitativos o semicuantitativos y cualitativos (203,204). Se pueden agrupar en 5 grupos: ELISA, aglutinación de látex, aglutinación de hematíes, inmunofiltración

e inmunturbidimétricas (también llamadas látex de segunda generación) (202). Los análisis cuantitativos mediante ELISA o derivados de ELISA, tienen una sensibilidad mayor del 95% y una especificidad en torno al 40%. El ELISA convencional no es útil en la práctica diaria por su coste y porque precisa varias horas para su determinación. Actualmente, el ELISA rápido (VIDAS) es el más extendido, ofreciendo el resultado en menos de 30 minutos.

Tabla 8. Técnicas de determinación de DD plasmático

Técnica	Sensibilidad	Especificidad	Características
<b>ELISA</b>			
- Convencional	Alta	Baja	Considerada prueba de referencia. Utilidad clínica limitada. Determinación de muestras múltiples
- VIDAS®	Alta	Baja	Similar sensibilidad a los ELISA clásico. Determinación rápida y en muestras individuales
<b>Inmunofiltración</b> - Nycocard®	Alta	Baja-Intermedia	Sensibilidad reducida. Rápida, cuantitativa e independiente del observador
<b>Aglutinación látex</b> - Dimertest Látex® - Di látex®	Intermedia	Intermedia	Sensibilidad insuficiente para su aplicación clínica y dependiente del observador. Técnica rápida
<b>Aglutinación hematíes</b> - SimpliRED®	Alta-Intermedia	Intermedia	Técnica rápida. Sensibilidad alta en pacientes con baja probabilidad clínica. Dependiente del observador
<b>Inmunturbidimétrica</b> - TinaQuant® - Liatest® - Automated Dimertes®t - MDA D-dimer® - Turbiquant® - Miniquant®	Alta	Intermedia	Técnica rápida, cuantitativa e independiente del observador. Sensibilidad similar al ELISA convencional

Tabla 9. Sensibilidad estimada de las diferentes técnicas de determinación de DD en TVP y TEP

Técnica	Sensibilidad en TVP (IC del 95%)	Sensibilidad en TEP (IC del 95%)
ELISA clásico	94 (86-97)	95 (84-99)
ELISA rápido (VIDAS®)	96 (89-98)	97 (88-99)
Inmunofiltración	89 (76-95)	91 (73-98)
Látex clásico cualitativo	69 (27-93)	75 (25-96)
Látex clásico semicuantitativo	85 (68-93)	88 (66-97)
Inmunturbidimétricas	93 (89-95)	95 (88-98)
Aglutinación hematíes	83 (67-93)	87 (64-96)

Su mayor aplicabilidad es en los Servicios de Urgencias donde, en combinación con la probabilidad clínica, serviría para valorar el riesgo de tener una TVP y, por lo tanto, la necesidad de realizar o no más pruebas para su confirmación. En Urgencias, un ELISA negativo para dímero-D puede excluir la ETV sin hacer pruebas posteriores en aproximadamente el 30% de los pacientes (192,193,205). Los estudios de resultados que utilizan el análisis dímero-D Vidas muestran que el riesgo tromboembólico a los 3 meses estaba por debajo del 1% en pacientes que no recibieron tratamiento, basado en el resultado negativo de la prueba.

El rendimiento diagnóstico del dímero-D se basa en su especificidad, que varía de acuerdo con las características del paciente. La especificidad del DD cuando se sospecha ETV se reduce continuamente con la edad y puede llegar a ser  $\leq 10\%$  en pacientes de más de 80 años (50). El dímero-D también se encuentra elevado con más frecuencia en pacientes con cáncer (206,207), en pacientes hospitalizados (208) y en gestantes (209). En pacientes hospitalizados existen pocos estudios pero, en general, la utilidad es menor, ya que se suelen tratar de pacientes con múltiples comorbilidades en los que es menos frecuente que el DD sea negativo.

Las pruebas cualitativas derivadas de látex y el análisis de aglutinación de sangre entera tienen menor sensibilidad, un 85-90%. Se los considera moderadamente sensibles (203,204) y su utilidad parece mayor en pacientes con baja prevalencia de enfermedad. A diferencia de las técnicas cuantitativas, que proporcionan un punto de corte que puede variar en función de la técnica y a partir del cual el resultado es positivo, estas técnicas cualitativas sólo nos informan de si el resultado es positivo o negativo.

Las técnicas inmuniturbidimétricas, también conocidas como técnicas látex de segunda generación, tienen una sensibilidad mayor (93% para TVP y 95% para TEP), similar al ELISA rápido (204).

Globalmente, la sensibilidad del DD en pacientes con sospecha clínica de TVP es del 91% con una baja especificidad (55%) y un excelente valor predictivo negativo (6). Esta sensibilidad es ligeramente superior con las técnicas de ELISA, con una peor especificidad respecto a las técnicas de aglutinación. También varía



en función de la localización de la TVP. Si se consideran de forma conjunta todas las técnicas disponibles, la sensibilidad para la TVP proximal es del 94% y desciende al 82% en las formas distales, con una especificidad similar. Su sensibilidad también es inferior en pacientes asintomáticos.

Cuando se utiliza una técnica de aglutinación, generalmente menos sensible que las técnicas de ELISA, la incidencia de ETV a los 3 meses de seguimiento entre pacientes con baja probabilidad clínica y concentraciones normales de dímero-D es del 0.5%. Si utilizamos técnicas más sensibles, esta incidencia es del 0.4% entre los pacientes con probabilidad baja o moderada y DD normal (210).

Varios factores pueden influir en la sensibilidad del test (Tablas 10 y 11), ya sean factores relacionados con la técnica, con el paciente o con la prevalencia de la enfermedad en la población. La determinación del DD en determinadas condiciones médicas como los pacientes oncológicos, hospitalizados, gestantes, postquirúrgicos y en aquellos con edad avanzada es motivo de controversia, ya que en estos casos es muy posible la presencia de unos valores elevados de DD sin que exista un evento tromboembólico subyacente.

<b>Factores relacionados con la técnica</b>	Características intrínsecas de la técnica
	Anticuerpos monoclonales empleados
	Punto de corte para exclusión de trombosis
<b>Características clínicas</b>	Edad
	Duración de la clínica
	Localización y extensión de la enfermedad
	Tratamiento anticoagulante
<b>Población aplicada</b>	Prevalencia de la enfermedad
	Condiciones clínicas asociadas (cáncer, embarazo, hospitalización, etc.)

ETV	Insuficiencia renal
Sepsis	Gestación
Neoplasias	Ictus isquémico
Cirugía reciente	Isquemia arterial periférica
Politraumatismo	Diseción de aorta
Insuficiencia cardiaca	Edad avanzada
Síndrome coronario agudo	Crisis drepanocíticas
Cirrosis	

En los pacientes oncológicos se ha observado una sensibilidad similar a la de los pacientes sin cáncer. Sin embargo, el VPN es menor, ya que se trata de una población con mayor prevalencia de ETV. Aproximadamente en sólo uno de cada diez pacientes el DD es negativo (207,211).

En las gestantes es bien conocido que los valores de DD se incrementan. Se han descrito valores de DD negativos tan sólo en el 39% y en el 25% de las mujeres gestantes sin ETV antes de la semana 30 y 42 respectivamente (209,212).

En el caso de episodios previos de ETV también se ha visto un mayor número de pacientes con DD positivo, sin que esto tenga que implicar una recidiva de la enfermedad (213).

También se ha observado un aumento de las concentraciones de DD de forma fisiológica con la edad, de tal forma que por encima de los 80 años la determinación de DD es poco coste-efectiva. Será excepcional el número de pacientes en los que vamos a poder excluir la ETV sin necesidad de la realización de otras pruebas (214).

En general, en estos casos, vemos que la sensibilidad y el VPN siguen siendo altos, pero la especificidad disminuye y el número de pacientes en los que se debe realizar la determinación hasta hallar un resultado negativo es mucho mayor y, por tanto, el número de pacientes en los que se puede excluir la ETV sin necesidad de pruebas de imagen es menor (202).

Hay otros casos en los que puede ocurrir el fenómeno contrario, que lo que disminuya sea la sensibilidad. Esto puede ocurrir en trombos pequeños, en las TVP distales o en los TEP subsegmentarios (215,216). A pesar de esto se ha visto que la relevancia clínica de la ETV en estas localizaciones es menor, pudiendo

indicar que en TVP distales con DD negativo y sin tratamiento no tendrá complicaciones durante los meses posteriores (215).

También en pacientes con una duración del cuadro clínico prolongado se ha visto una menor sensibilidad (214). Esto es así porque los niveles de DD disminuyen de forma fisiológica y progresiva, desde el momento en el que se produce el trombo, pudiendo encontrar resultados negativos en cuadros de más de una semana de evolución.

Otra situación en la que la sensibilidad de la técnica es menor, pudiendo existir una mayor probabilidad de falsos negativos, es en el caso de pacientes que tomen tratamientos anticoagulantes (214).

En los últimos años se ha señalado que la determinación plasmática del DD podría ser útil como predictor pronóstico, tanto en el episodio agudo como durante el seguimiento. Los valores de DD se relacionan con la extensión de la enfermedad y, por tanto, también con la gravedad de ésta. En este sentido, se ha observado una relación entre la mortalidad y las concentraciones elevadas de DD en pacientes con ETV. En un estudio del grupo RIETE se observó un incremento de mortalidad en pacientes con valores de DD superiores a 5.000 ng/ml, determinado mediante técnicas inmunturbidimétricas (IL-test®) (217). Otros autores han publicado hallazgos similares y se ha indicado que el DD podría tener utilidad como biomarcador, junto a otros predictores pronósticos, para identificar a los pacientes con bajo riesgo de complicación y que pudieran tratarse de forma ambulatoria (214).

En conclusión, la utilidad clínica del dímero-D y su incorporación en el algoritmo diagnóstico de la ETV radica en su elevada sensibilidad que se acompaña de un valor predictivo negativo también muy alto, lo que nos ayuda a excluir de forma segura el diagnóstico de TVP, especialmente en los casos con una probabilidad clínica no-alta o improbable (34,183,202).

### **1.5.3. Técnicas de imagen**

Una vez establecida la sospecha clínica y la probabilidad de sufrir una TVP, el diagnóstico definitivo se establecerá mediante la realización de pruebas de imagen que confirme la existencia de un trombo.

Hasta hace unos años la prueba de referencia era la flebografía convencional. Actualmente la ecografía venosa se considera la prueba de elección para el diagnóstico de la TVP.

#### 1.5.3.1. *Flebografía*

La flebografía convencional o venografía se trata de una prueba muy exacta en el diagnóstico de la TVP. Se trata de una prueba invasiva, ya que consiste en introducir contraste mediante un catéter dentro de una vena para estudiar la circulación de un territorio. En caso de sospecha de TVP se lleva a cabo inyectando un medio de contraste radiográfico en una vena superficial del dorso del pie. El material de contraste se mezcla con la sangre y fluye proximalmente. Una radiografía de la pierna y de la pelvis mostrará las venas de la pantorrilla y del muslo que deben drenar en la vena ilíaca externa. Si la técnica es buena, puede verse el sistema venoso completo de la pierna, incluyendo las venas ilíaca externa e ilíaca común. El trombo se diagnostica por la ausencia de llenado intraluminal (218).

Dadas las dificultades técnicas y de accesibilidad, sus posibles complicaciones y su coste, no se recomienda de forma sistemática para la evaluación de una posible TVP.

#### 1.5.3.2. *Pletismografía por impedancia*

Se trata de una técnica no invasiva que también se ha utilizado en el pasado como método diagnóstico de TVP, pero que actualmente está en desuso. Se lleva a cabo colocando dos juegos de electrodos alrededor de la pantorrilla del paciente y un manguito de presión alrededor del muslo. Los electrodos detectan un cambio en el volumen de la sangre (el aumento de volumen disminuye la impedancia eléctrica) en las venas de la pantorrilla, lo que se registra gráficamente. Se producen cambios en el llenado de las venas inflando el manguito del muslo para obstruir el retorno venoso y restableciendo el flujo al desinflarlo, determinándose el tiempo que necesita el volumen venoso de la pantorrilla para retornar a la normalidad. Si está presente un trombo oclusivo en la vena poplítea o en una vena proximal el vaciado venoso se retrasa. La prueba permite también detectar

una trombosis extensa de las venas de la pantorrilla si el flujo venoso queda obstruido (219).

Sin embargo, es una prueba que no está disponible de forma sistemática en la mayoría de centros, teniendo una peor sensibilidad y especificidad que otras exploraciones no invasivas, especialmente cuando se trata de trombosis distales o cuando el trombo no ocluye de forma significativa el vaso, aunque se trate de una TVP proximal (220).

#### *1.5.3.3. Ecografía venosa de compresión y doppler*

Las técnicas de imagen por ultrasonidos se han convertido en la prueba diagnóstica inicial y principal en el diagnóstico de la TVP, gracias a la alta sensibilidad y especificidad demostrada, especialmente en el sector venoso proximal. El método diagnóstico más frecuentemente utilizado es la ecografía-doppler, la cual tiene una fiabilidad similar a la obtenida mediante flebografía (205). La ecografía-doppler ha ido desplazando paulatinamente a la flebografía como prueba diagnóstica de elección ante la sospecha de TVP, debido a su alta sensibilidad y especificidad, a la buena aceptación por parte del paciente, la posibilidad de repetir la prueba ante dudas diagnósticas o durante el seguimiento, la disponibilidad en los Servicios de Urgencias, la posibilidad de desplazamiento y la capacidad para diagnosticar otras entidades clínicas.

Por tanto, la ecografía venosa, se considera hoy en día la exploración de elección para el diagnóstico no invasivo de la TVP. Hay dos modalidades: la ecografía por compresión y la ecografía con doppler color. En la ecografía por compresión el criterio diagnóstico objetivo, como signo directo de padecer una TVP, es la imposibilidad de compresión del trayecto venoso. Es especialmente útil en las venas profundas proximales de la extremidad (femoral común, superficial y poplítea). La adición del sistema doppler color ayuda en la evaluación de las venas ilíacas y las más distales de la extremidad (221).

En un meta-análisis (222) se observó que la sensibilidad global para el diagnóstico de TVP en pacientes sintomáticos, con independencia de la técnica utilizada era del 90% con una especificidad del 94%, siendo la sensibilidad mayor en el caso de trombosis proximales. La adición del sistema doppler color conseguía mejorar la sensibilidad y el valor predictivo negativo, tanto de las TVP proximales como distales, pero no la especificidad (223).

Otros factor que contribuye a mejorar la sensibilidad de la prueba es la probabilidad clínica, de acuerdo con la escala de Wells (183). Ésta es superior en los pacientes con alta probabilidad clínica. Por el contrario, en pacientes asintomáticos su sensibilidad es muy baja y no se recomienda su uso (224).

Ante la sospecha clínica de TVP, una exploración ecográfica completa de la extremidad que resulte normal, parece suficiente para excluir el diagnóstico, ya que en algunos estudios se ha observado una incidencia de ETV a los 3 meses menor al 1% (225). Sin embargo, en algunos pacientes seleccionados, como son aquellos con una probabilidad clínica alta y un dímero-D positivo, la repetición de la ecografía una semana más tarde puede ser útil. En esta subpoblación de alto riesgo se ha objetivado la presencia de TVP en un 15% de los pacientes con una primera ecografía normal (226).

La exploración inicial del paciente se realiza en decúbito supino y posición ligeramente declive de las extremidades inferiores, lo cual permitirá un relleno más rápido del sistema venoso. En pacientes con buena movilidad el decúbito prono es la mejor posición para valorar la vena poplítea y sóleo-gemelares. En pacientes obesos o con abundante aire intestinal la exploración de las venas ilíacas y vena cava inferior se realiza mejor en decúbito lateral (227).

No existe consenso en la estrategia de la exploración. Algunos laboratorios realizan una exploración completa bilateral de todos los segmentos venosos en las extremidades. Otros recomiendan sólo la exploración de la pierna sintomática. Incluso algunos proponen una exploración restringida a maniobras de compresión de la vena femoral común y vena poplítea (227). Respecto a la necesidad de practicar un estudio de ambas extremidades en pacientes con sospecha de TVP existe controversia. Está justificada en presencia de una TVP unilateral o en aquellos pacientes con criterios clínicos de riesgo. En un estudio retrospectivo sobre 1080 ecografías-doppler bilaterales, García *et al* (228) detectaron una TVP en la extremidad contralateral asintomática de pacientes ingresados en un 5%, y en un 1.8% de pacientes ambulatorios. Ello les llevó a concluir que el examen ecografía-doppler bilateral rutinario de ambas extremidades no es necesario en pacientes ambulatorios, salvo que se detecte una TVP en la extremidad sintomática.

La exploración completa debe comprender la valoración de la compresibilidad del sector femoral, poplíteo y drenaje proximal de las venas de

sóleo y gastrocnemio. En presencia de trombosis venosa a nivel femoral es necesaria la exploración del sector iliocava. La exploración de la extremidad contralateral se puede valorar buscando la compresibilidad completa selectivamente de la vena femoral a nivel inguinal y en la vena poplítea, completando la exploración ante la existencia de alguna anomalía (227).

Los trombos en el sistema venoso profundo se forman fundamentalmente en los puntos en los que hay bifurcaciones, básicamente en:

- Unión vena safena mayor-vena femoral común
- Unión vena femoral profunda-vena femoral superficial
- Unión venas tibiales y peronea con la vena poplítea

La explicación más plausible es que, tal y como sucede en las arterias, las zonas en las que hay bifurcación hay más turbulencias y, por tanto, mayor posibilidad de lesión endotelial y formación de trombos. En diversos estudios se ha comprobado que el 70-80% de las TVP son proximales (desde la vena poplítea a la vena femoral común), mientras que sólo el 20-30% son distales exclusivamente (por debajo de la vena poplítea) (33,34). El riesgo de que una TVP distal se complique con una embolia de pulmón es muy bajo (a no ser que progrese a TVP proximal). En caso de TVP proximal bastaría demostrar la existencia trombosis a dos niveles (inguinal y poplíteo), ya que prácticamente el 100% de los trombos se podrán localizar en alguna de estas dos localizaciones, con afectación siempre de la vena poplítea y/o de la vena femoral superficial (229,230).

Clásicamente los signos ecográficos de TVP han sido la ausencia de compresibilidad, ausencia de variación respiratoria o aumentación, o presencia de trombo intraluminal (227). El signo más directo y fiable es la imposibilidad de colapso completo de las paredes venosas cuando se comprime la misma con la sonda ecográfica en proyección transversal. Una vena no colapsable, o parcialmente colapsable, significa que tiene un trombo en su interior, independientemente de que se observe o no material ecogénico en la luz del vaso, ya que trombosis recientes pueden ser anecoicas. En ocasiones es posible visualizar directamente la textura del trombo intraluminal y valorar subjetivamente su antigüedad según el grado de ecogenicidad del trombo (a mayor ecogenicidad mayor antigüedad). Las arterias, en cambio, no son colapsables debido a la gran presión en el interior de su luz.

El reconocimiento de la TVP sóleo-gemelar constituye un hallazgo clave en el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas ante la TVP. La propagación del trombo desde sectores sóleo-gemelares a la vena poplítea y segmentos venosos más proximales es un fenómeno bien conocido. Badgett *et al* (227) realizaron un estudio sobre el diagnóstico de la TVP, comparando los resultados obtenidos mediante un estudio completo del sistema venoso profundo con los resultados de una compresión secuencial en la vena femoral común y vena poplítea. Tras el examen de 5767 extremidades, el método de compresión secuencial no permitió el diagnóstico de TVP en 27% de TVP sóleo-gemelares. En total se produjeron un 30% de falsos negativos. Lohr *et al* (166) publicaron una tasa total de propagación de TVP desde las venas sóleo-gemelares de hasta el 32%.

Hoy en día el argumento de que la ecografía-doppler no es un test diagnóstico adecuado para el diagnóstico de TVP sóleo-gemelar no justifica obviar el examen. La continua y rápida mejoría técnica de los equipos de ecografía-doppler color, con una mejor resolución bidimensional, permiten aspirar a conseguir un mejor valor predictivo positivo y negativo en el sector venoso infra-poplíteo.

Una posible limitación de la técnica es en el caso de sospecha de recidiva trombótica en la misma extremidad, ya que la presencia de trombosis residual tras el primer episodio puede ser un elemento de confusión. Se ha descrito la presencia de alteraciones ecográficas residuales en un 80% de los pacientes a los 3 meses y un 50% al año (231). Por lo tanto, la presencia de segmentos venosos no compresibles no tiene por qué ser diagnóstico de una nueva TVP. Sólo se puede confirmar la recidiva si existe evidencia de la formación de un nuevo trombo.

Aunque la resolución completa del trombo es probable que no ocurra, lo que sí suele existir es una disminución del diámetro del trombo residual, que puede ser de hasta un 62% en la femoral común y de un 50% en la poplítea durante los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante (345). Varios estudios indican que el incremento del diámetro del trombo residual en 2-4 mm podría considerarse como una recidiva trombótica (346, 347).



#### 1.5.3.4. TC venoso y angioTC pulmonar

La tomografía computarizada (TC) en fase venosa se ha utilizado en la mayoría de ocasiones junto con el angio-TC torácico en los pacientes con sospecha de TEP. Tiene una alta sensibilidad y especificidad, con resultados similares a los de la ecografía venosa (232), pero con el inconveniente de ser una técnica, más agresiva, menos accesible y con mayor riesgo de complicación por la necesidad de administrar contraste intravenoso.

En el caso del TEP, desde la introducción de la TC multicorte de alta resolución espacial y temporal y gran calidad de la opacificación arterial, la angiografía por TC se ha convertido en el método de elección para visualizar la vasculatura pulmonar. Permite la visualización adecuada de las arterias pulmonares, hasta por lo menos el nivel segmentario (233) y presenta una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% (234), aunque esto varía de forma importante en función de la probabilidad clínica.

En pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia de TEP según la escala de Wells (192), una TC negativa tuvo un alto VPN para TEP (el 96 y el 89%, respectivamente), mientras que fue sólo del 60% en los casos en que la probabilidad previa a la prueba era alta. A la inversa, el VPP de la TC fue elevado (92- 96%) en pacientes con una probabilidad clínica intermedia o alta, pero mucho más bajo (58%) en pacientes con una probabilidad de TEP previa a la prueba baja.

En conjunto, se ha visto que un resultado negativo es un criterio apropiado para excluir el TEP en pacientes con una probabilidad clínica no alta de TEP; sin embargo, sigue siendo controvertido si los pacientes con una TC negativa y una alta probabilidad clínica de TEP deben someterse a otras pruebas diagnósticas (ecografía venosa de miembros inferiores, gammagrafía de ventilación/perfusión..) (191).

Por el contrario, una TC que muestre la presencia de TEP a un nivel segmentario o más proximal es una prueba adecuada en pacientes con una probabilidad clínica no-baja. Sin embargo, el VPP de la TC es menor en pacientes con una probabilidad clínica baja, por lo que se deben considerar otras pruebas adicionales, sobre todo si lo que se muestra es un trombo a nivel subsegmentario (191).

#### 1.5.3.5. *Gammagrafía o escintigrafía de ventilación/perfusión (V/Q)*

La gammagrafía V/Q fue la primera técnica de imagen no cruenta que se utilizó para el diagnóstico del TEP. El principio de esta prueba se basa en una inyección intravenosa de partículas de albúmina macroagregada marcadas con tecnecio-99m, que bloquean una pequeña fracción de capilares pulmonares y de esta forma permiten la evaluación escintigráfica de la perfusión pulmonar a nivel tisular. Donde hay oclusión de las ramas arteriales pulmonares, el lecho capilar periférico no puede recibir las partículas, y deja esa área «fría» en las siguientes imágenes. El estudio de perfusión se combina con estudios de ventilación, para los que se puede utilizar múltiples trazadores, como el gas xenón-133, los aerosoles marcados con 99mTc o las micropartículas de carbón marcadas con 99mTc (Technegas®). El objetivo del estudio adicional de ventilación es aumentar la especificidad, mediante la identificación de hipoventilación como causa no embólica de hipoperfusión por vasoconstricción reactiva (ajuste perfusión-ventilación). Por el contrario, en el caso de TEP, se espera que la ventilación sea normal en los segmentos hipoperfundidos (desajuste perfusión-ventilación) (235)

Los resultados de la gammagrafía V/Q se clasifican normalmente de acuerdo con criterios establecidos en el estudio clínico PIOPED (187), en cuatro categorías: normal o casi normal, probabilidad de TEP baja, probabilidad intermedia y probabilidad alta. La de alta probabilidad es válida para realizar el diagnóstico de TEP y la de probabilidad intermedia es diagnóstica si se acompaña de TVP, mientras que un resultado normal es válido para descartarlo.

Sin embargo, la alta frecuencia de resultados intermedios que indican la necesidad de realizar estudios diagnósticos adicionales y la llegada posterior de la TC que ha ido ganando en precisión, ha condicionado que la gammagrafía V/Q haya quedado relegada a casos en los que con la TC no se acaba de llegar a un diagnóstico o en los pacientes que esté contraindicado por alergia al contraste o insuficiencia renal (236).

#### 1.5.3.6. *Angiografía pulmonar*

La angiografía pulmonar ha formado parte de la práctica estándar desde finales de los años sesenta. Los criterios diagnósticos para el TEP agudo en la angiografía directa se definieron hace casi 40 años y consisten en la evidencia

directa de un trombo, un defecto de llenado o la amputación de una rama arterial pulmonar. Con la angiografía directa se pueden visualizar trombos pequeños de hasta 1-2 mm dentro de las arterias subsegmentarias (237). No obstante, existe una variabilidad significativa entre observadores a nivel subsegmentario (187). La angiografía pulmonar es una prueba invasiva y no está exenta de riesgos y, aunque se ha considerado el estándar para el diagnóstico o la exclusión de TEP, esta técnica apenas se usa actualmente ya que, el angio-TC, es una prueba no invasiva y proporciona información similar o mejor. Actualmente es útil cuando los resultados de la imagen no invasiva son ambiguos (191).

#### 1.5.3.7. *Ecocardiograma*

Se ha descrito que al menos un 25% de los pacientes con TEP tienen hallazgos ecocardiográficos que indican disfunción del ventrículo derecho (VD) (238) y su detección, ya sea por ecocardiografía o por TC, es útil para la estratificación del riesgo. Los criterios ecocardiográficos utilizados para el diagnóstico de TEP han sido diferentes en los distintos estudios clínicos, aunque normalmente se basan en la velocidad del flujo de la insuficiencia tricuspídea y las dimensiones del VD. Puesto que la sensibilidad descrita se encuentra en torno al 60-70%, un resultado negativo no puede excluir la existencia de TEP (239–241). Por otra parte, los signos de sobrecarga o disfunción del VD también pueden deberse a enfermedad cardíaca o respiratoria concomitante, en ausencia de TEP agudo (242). Los resultados que apuntan a que algunos signos ecocardiográficos pueden ser más específicos son escasos (243).

Por tanto, la exploración ecocardiográfica no está recomendada como un elemento de la estrategia diagnóstica electiva en pacientes normotensos, hemodinámicamente estables, con sospecha de TEP (239).

En pacientes con sospecha de TEP de alto riesgo que presentan shock o hipotensión, la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye el TEP como causa de la inestabilidad hemodinámica, en cambio los signos inequívocos de disfunción y sobrecarga de presión del VD son indicio firme y pueden justificar la instauración de un tratamiento agresivo para el TEP cuando no se puede utilizar otras herramientas diagnósticas debido al crítico estado del paciente (191,200,244,245).

#### 1.5.3.8. *Resonancia magnética nuclear (RMN)*

En el diagnóstico de la TVP la RMN ofrece unos resultados similares a los de la ecografía (246) pero requiere la interpretación de un radiólogo especialista, lo que limita su aplicabilidad en la práctica clínica. Algunas de las técnicas utilizadas pueden visualizar flujo sanguíneo sin necesidad de administrar contraste, sin embargo la administración de gadolinio intravenoso mejora la imagen de las estructuras vasculares.

Actualmente, en el diagnóstico del TEP, no es una técnica aconsejable debido a su baja sensibilidad, alta proporción de resultados no concluyentes y escasa disponibilidad en los servicios de urgencias (200).

#### 1.5.4. **Estrategia diagnóstica**

El diagnóstico de la ETV, ya sea como sospecha de TVP como de TEP, se basa en unos algoritmos diagnósticos validados y que se revisan y actualizan de forma periódica (34,200). El abordaje del paciente con sospecha de ETV comienza con el cálculo de una probabilidad pre-test, en función de una serie de síntomas y signos clínicos, para lo que se suele utilizar escalas clínicas como la de Wells o la de Ginebra (183,192,193). Los algoritmos de decisión indicarán el siguiente paso en función de esta probabilidad clínica, o bien la realización directa de una prueba de imagen para confirmar del diagnóstico de ETV, o bien la realización de una prueba intermedia (dímero-D) que nos lleve a decidir si se puede excluir la enfermedad o es necesaria la realización de pruebas de imagen.

Se ha descrito que la utilización de estos algoritmos diagnósticos permite la exclusión de la enfermedad en un 30-40% de los casos sin necesidad de pruebas de imagen (33,34,199,200). Sin embargo, varios estudios muestran que la utilización de estas guías no están lo suficientemente implementadas en la práctica clínica diaria, lo que podría suponer un sobrediagnóstico o infradiagnóstico que podría poner en peligro la seguridad del paciente, así como en un sobre coste por la mala utilización de las pruebas diagnósticas (247,248).

#### 1.5.4.1. Estrategia diagnóstica en la trombosis venosa profunda

Los algoritmos diagnósticos más utilizados son los recomendados por la *American College of Chest Physicians* (ACCP). Las últimas recomendaciones fueron publicadas en 2012 y corresponden a la novena conferencia de ACCP (34).

Ante la sospecha de TVP en primer lugar se debe determinar la probabilidad pretest según el modelo clínico de Wells (182,183) (Tablas 5b y 5c). Posteriormente, en la mayoría de casos, habrá que realizar la determinación del dímero-D plasmático. El diagnóstico de confirmación, en general, se realizará mediante ecografía venosa. En aquellos pacientes con sospecha de TVP en los que la ecografía no pueda realizarse, o en los que no sea diagnóstica, se sugiere la flebografía mediante TC o RMN.

En los pacientes con baja probabilidad clínica recomiendan la determinación del dímero-D con una técnica de moderada o alta sensibilidad. Si el DD es negativo no se recomienda la realización de test diagnósticos adicionales. Si el DD es positivo se sugiere la realización de ecografía venosa proximal en vez de una ecografía de toda la pierna o de una venografía. La realización directamente de una ecografía en vez del DD es menos utilizada y se reserva para casos especiales, como aquellos pacientes que presenten una comorbilidad asociada que pueda ocasionar un falso positivo del DD.

En los pacientes con probabilidad clínica moderada se recomienda la determinación de DD con técnica de alta sensibilidad, la realización de una ecografía proximal o de ecografía de toda la pierna. La elección entre el DD o la ecografía dependerá de la disponibilidad local, del coste y de la probabilidad de obtener un resultado negativo de DD si la trombosis no está presente. La ecografía puede preferirse en los pacientes con comorbilidad asociada y la ecografía de toda la pierna en aquellos con dificultad para volver si es preciso repetir la ecografía a la semana o en aquellos con síntomas graves.

Si el DD de alta sensibilidad es negativo no se recomienda la realización de test diagnósticos adicionales. Si es positivo se recomienda la realización de ecografía venosa proximal o de toda la extremidad.

Si se elige la ecografía proximal como test inicial y el resultado es negativo se recomienda repetir la prueba un una semana o bien determinar el DD de alta

sensibilidad y, si es positivo, repetir la ecografía en una semana. Si este DD fuera negativo no sería preciso repetir la ecografía ni realizar test adicionales.

Si se realiza la ecografía de toda la pierna, un resultado negativo excluiría el diagnóstico de TVP sin necesidad de repetir la prueba ni de realizar test adicionales. Si se detecta una TVP distal aislada se sugiere descartar la extensión proximal del trombo mediante la repetición de la ecografía en una semana a la anticoagulación inicial (grado de evidencia 2C). En pacientes con resultado anómalo en la ecografía distal que otorguen más valor a evitar el inconveniente de repetir la ecografía y menos valor a la posibilidad de un resultado falso positivo, probablemente elijan iniciar tratamiento. Los pacientes con síntomas graves y factores de riesgo de extensión (Tabla 12), probablemente se beneficien más del tratamiento en preferencia a repetir la ecografía.

Tabla 12. Factores de riesgo de progresión en una TVP distal
Dímero-D positivo
Trombosis que afecta o aproxima a las venas proximales
Trombosis extensa
Trombo > 5 cm de extensión Trombo > 7 mm de diámetro Trombosis de más de una vena
Presencia de factor de riesgo de TVP no reversible
Cáncer activo
ETV previa
Paciente hospitalizado

En los pacientes con alta probabilidad clínica de sufrir un primer episodio de TVP se recomienda realizar ecografía proximal o de toda la extremidad inferior, sin necesidad de la determinación previa de DD.

Si se decide realizar ecografía proximal y el resultado es negativo se recomienda repetir la prueba a la semana, o bien determinar DD de alta sensibilidad, o realizar una ecografía de toda la extremidad. Si el resultado de alguna de estas decisiones es negativo se podrá excluir la enfermedad sin necesidad de realizar test adicionales. Si el DD de alta sensibilidad es positivo se recomienda repetir la ecografía proximal en una semana, o bien realizar

directamente una ecografía de toda la pierna. Se actuará en función de los resultados obtenidos sin necesidad de realizar más pruebas.

#### 1.5.4.2. *Estrategia diagnóstica en el tromboembolismo pulmonar*

Actualmente las últimas guías publicadas sobre el diagnóstico y manejo del TEP son las realizadas por la Sociedad Europea de Cardiología, publicadas en 2014 (200).

La sospecha de TEP de alto riesgo y la de no alto riesgo son dos situaciones distintas que deben diferenciarse porque las estrategias diagnósticas son diferentes. Así mismo, debe tenerse en cuenta que el enfoque en caso de sospecha de TEP puede variar legítimamente de acuerdo con la disponibilidad local de las pruebas en los contextos clínicos específicos.

En el caso de sospecha de TEP de alto riesgo (presencia de hipotensión o shock) es una situación que pone en riesgo la vida del paciente. La probabilidad clínica suele ser elevada y el diagnóstico diferencial se debe realizar con el shock cardiogénico, la disfunción valvular aguda, el taponamiento y la disección aórtica. La exploración inicial más útil en esta situación es la ecocardiografía, que normalmente mostrará signos indirectos de hipertensión pulmonar aguda y sobrecarga del VD. Si el paciente se ha estabilizado con tratamiento de apoyo, se debe intentar un diagnóstico definitivo, siendo el TC la prueba más recomendada y que suele ser capaz de confirmar el diagnóstico. Se debe evitar la angiografía pulmonar convencional debido a que conlleva un alto riesgo de mortalidad en pacientes inestables (249) y aumenta el riesgo de hemorragias por trombolisis (250,251).

En los casos de sospecha de TEP de no-alto riesgo, el angio-TC es la prueba diagnóstica de elección. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes con sospecha de TEP no tienen la enfermedad, la TC no debe ser la prueba de primera elección. En los pacientes ingresados en urgencias, el primer paso lógico es la determinación del dímero-D combinada con la evaluación de la probabilidad clínica, que permite descartar el TEP en aproximadamente un 30% de los pacientes, con un riesgo tromboembólico a los 3 meses en los pacientes que se dejan sin tratar por debajo del 1% (192,193,205,252–255). El dímero-D no debe medirse en los pacientes con alta probabilidad clínica debido a su bajo VPN en

este tipo de pacientes (256). En la mayoría de los centros, la TC es la prueba de segunda elección en pacientes con una probabilidad clínica no-alta y una concentración elevada de dímero-D y la prueba de primera elección en pacientes con una alta probabilidad clínica (200).

Bajo determinadas circunstancias la ecografía venosa de miembros inferiores puede ser útil en el diagnóstico del TEP, ya que muestra la existencia de trombosis venosa profunda en un 30-50% de los pacientes con TEP (257,258). El hallazgo de una TVP proximal en un paciente con sospecha de TEP es suficiente para establecer un tratamiento anticoagulante sin necesidad de realizar pruebas adicionales (259). Por lo tanto, la realización de una ecografía antes de la TC puede estar indicada en pacientes con contraindicaciones para la realización del mismo, como aquellos con insuficiencia renal, alergia al contraste o embarazo.

Guías clínicas recientes (260) también proponen que en pacientes con probabilidad clínica baja se deben aplicar los criterios PERC (*"Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria"*) (Tabla 13), propuestos por Kline *et al* (261) y evaluados posteriormente (262). En este subgrupo de pacientes, si no presentan ninguno de estos criterios, se puede excluir la embolia pulmonar sin necesidad de realizar determinación de DD, ya que la probabilidad pretest con este score es menor de un 1%.

Tabla 13. Criterios PERC (261)	
Características clínicas	
Edad < de 50 años	
Frecuencia cardiaca inicial < 100 lpm	
Saturación de oxígeno en aire ambiente >94%	
No aumento de tamaño unilateral de miembro inferior	
No hemoptisis	
No antecedente de cirugía o traumatismo en las últimas 4 semanas	
No historia de ETV previa	
No uso de estrógenos	
Probabilidad pretest con score de 0 es < 1%	



## 1.6. TRATAMIENTO

Según las últimas guías del *American College of Chest Physicians* (ACCP) sobre el tratamiento de la TVP publicadas en la revista *Chest* en febrero de 2012 (9ª edición) (263), en el tratamiento de la ETV se pueden dividir 3 fases: la fase aguda o inicial que abarcaría los 7 primeros días de tratamiento, la crónica (o tratamiento a largo plazo) que abarcaría desde el séptimo día hasta el tercer mes y por último una fase posterior de tratamiento extendido que sería a partir del tercer mes, incluyendo la anticoagulación indefinida.

### 1.6.1. Tratamiento agudo

El objetivo principal del tratamiento agudo de la TVP es prevenir la extensión del trombo y, posteriormente, prevenir recurrencias y el desarrollo de complicaciones tardías como el síndrome postrombótico. El tratamiento se basa en la administración de fármacos anticoagulantes que disminuyan el riesgo de progresión proximal del trombo, ya que evitan que se formen trombos frescos en su superficie y que se desprendan fragmentos que embolicen al pulmón (el 35-45% de los pacientes con TVP tienen TEP asintomáticos (264)). El sistema fibrinolítico del paciente es el que se encargará de la disolución del trombo. En algunas ocasiones lo que se intenta es la actuación directa del trombo mediante fibrinólisis dirigida con catéter o la extracción quirúrgica del trombo, para restablecer el flujo del sistema venoso profundo.

La necesidad de anticoagulación en pacientes con ETV se conoce desde hace más de 40 años. El primer estudio que comparó el tratamiento anticoagulante con el tratamiento no anticoagulante se remonta a 1960 (265) y demostró que, en pacientes con TEP, un curso de 1.5 días de heparina y 14 días de antagonistas de la vitamina K (AVK) reducía el número de muertes y de recidiva.

El tratamiento anticoagulante parenteral debería iniciarse en el momento en que el paciente sea diagnosticado de forma cierta de una TVP y siempre que se excluya una contraindicación para dicho tratamiento. En cualquier caso, si la sospecha clínica de TVP es elevada y el diagnóstico se demora unas horas (24 horas), se recomienda incluso iniciar el tratamiento anticoagulante en espera de confirmar la TVP en la mayor brevedad posible (266).

El primer fármaco anticoagulante que demostró su utilidad en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) fue la heparina no fraccionada (HNF). Otras opciones como tratamiento inicial son la heparina de bajo peso molecular (HBPM), administrada de forma subcutánea, y el fondaparinux. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) no se deben utilizar como único tratamiento en el momento inicial, sino combinado con alguno de los fármacos antes mencionados. Actualmente se recomienda iniciar de forma conjunta la heparina y los AVK, suspendiendo la heparina tras 5 días de solapamiento y después de que el *International Normalized Ratio* (INR) sea mayor o igual a 2 durante al menos 24 horas (266). Este solapamiento se realiza correctamente en menos del 60% de los pacientes (267).

Dentro de los nuevos anticoagulantes orales directos (ACODs), el rivaroxabán y el apixabán (inhibidores del factor Xa) se pueden utilizar tanto en la fase aguda del tratamiento como en la crónica, sin necesidad de solaparlos con heparina durante los primeros días de tratamiento (268,269). En el caso del dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), el inicio de este fármaco se debe realizar después del tratamiento con un anticoagulante parenteral, como la HBPM, durante al menos 5 días.

#### 1.6.1.1. Heparina no fraccionada (HNF)

La HNF es un mucopolisacárido cargado negativamente y muy sulfatado muy heterogéneo en lo referente al tamaño molecular, la actividad anticoagulante y las propiedades farmacocinéticas. El tamaño molecular de la HNF oscila entre 3000 y 30000 daltons, con una media de 15000 daltons. Se une a la antitrombina a través de una secuencia pentasacárida especial, produciendo una alteración morfológica que hace que la antitrombina pase de ser un inhibidor lento y progresivo de la trombina a un inhibidor rápido de varias enzimas procoagulantes. El complejo heparina/antitrombina inactiva la trombina (factor IIa) y los factores Xa, IXa, XIa y XIIa, siendo los más sensibles a la inhibición la trombina y el factor Xa (270).

En bajas concentraciones se elimina con rapidez a través de un mecanismo celular saturable. En concentraciones más elevadas se elimina mediante un mecanismo renal no saturable más lento. En concentraciones terapéuticas, una

proporción importante de la heparina se elimina mediante el mecanismo saturable rápido. Este complejo mecanismo de eliminación de la heparina explica por qué la semivida biológica se incrementa al incrementar la dosis administrada. La biodisponibilidad de la heparina se reduce si se administra de forma subcutánea a dosis bajas, pero alcanza el 90% cuando se administra a dosis terapéuticas elevadas (270).

La HNF intravenosa se une de forma inespecífica a diversas proteínas plasmáticas, por lo que requiere que se administre una dosis inicial de carga con objeto de saturar estas uniones y con posterioridad una dosis intravenosa continua que realmente es la que ejerce el efecto terapéutico. Se pueden utilizar dos esquemas terapéuticos: la infusión de 5000 unidades (UI) intravenosas seguidas de una infusión continua de 30000 UI/24h (1300 UI/h) (en un paciente estándar de 70 Kg) o bien ajustado al peso del paciente, de tal manera que el bolo inicial sería de 80 UI/Kg seguido de una infusión continua de 18 UI/Kg/h (265,266). Debido a la variabilidad interindividual del efecto anticoagulante de la HNF, éste debe monitorizarse de forma que la dosis administrada se ajuste a tal efecto. Para ello se utiliza el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA), situándose el intervalo terapéutico de la infusión continua de HNF de 1.5-2.5 veces el valor normal (271), lo que corresponde a una heparinemia de 0.3-0.7 UI/ml de actividad anti-Xa. La frecuencia del control del TTPA se ajusta a la semivida de la HNF, de forma tal que se recomienda que al menos sea cada 6 h durante el primer día, con posteriores controles espaciados según el ajuste terapéutico conseguido.

La HNF dispone de un antídoto, el sulfato de protamina, que es capaz de anular el efecto de la HNF en caso de ser necesario (por ejemplo, ante una hemorragia activa). Se considera que 1 mg de sulfato de protamina es capaz de inhibir el efecto de 100 unidades de HNF. Dado que su semivida plasmática es de 7 minutos y la de la HNF intravenosa continua es de 60-90 minutos, se necesita calcular la HNF infundida durante varias horas previas, la cual será objeto de neutralización (270).

#### 1.6.1.2. *Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)*

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) proceden del fraccionamiento de la heparina no fraccionada por métodos químicos o enzimáticos, mediante los que se obtienen mezclas más homogéneas de 1000 a 10000 daltons. Presentan una menor unión a las proteínas plasmáticas que la HNF (272), lo que implica una mayor predictibilidad en su efecto anticoagulante, una superior actividad anti-Xa/anti-IIa que la HNF (entre 2 y 8, en lugar del valor 1 que tiene la HNF), lo que podría determinar un menor riesgo de hemorragias y una semivida más prolongada (265,273). Debido a estas características farmacocinéticas pueden ser administradas de forma subcutánea (biodisponibilidad superior al 90%) una o dos veces al día, sin necesidad de dosis de carga ni de monitorización, en la mayoría de los pacientes, lo que permitiría su administración ambulatoria. En general, se ha demostrado que las HBPM son superiores a la HNF en la reducción de la mortalidad asociada al tratamiento de la TVP, con un riesgo inferior de hemorragias, trombopenias y osteopenias (273).

El tratamiento de la TVP con HBPM no requiere el control de su efecto anticoagulante, si bien se considera que este es óptimo en el intervalo de una actividad anti-Xa de 0.6-1 U/ml, determinado a las 4 horas de su administración subcutánea, ya que es el momento en el que se considera que su efecto anticoagulante es máximo (270). En general, no se recomienda el control del efecto anticoagulante salvo en algunos casos, como las embarazadas, pacientes con insuficiencia renal (274) o pacientes con peso corporal extremo. Actualmente se dispone de 5 HBPM comercializadas en España: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina. Se diferencian básicamente en el método de fraccionamiento y en su peso molecular (Tabla 14), siendo menos relevantes sus diferencias en actividad, por lo que en la práctica se las puede considerar terapéuticamente equivalentes, aunque no intercambiables (270).

Tabla 14. Características de las HBPM

Nombre genérico (comercial)	Dalteparina (Fragmin®)	Enoxaparina (Clexane®)	Nadroparina (Fraxiparina®)	Tinzaparina (Innohep®)	Bemiparina (Hibor®)
Peso molecular (Daltons)	5819 Da	4371 Da	4855 Da	5819 Da	3600 Da
Relación anti Xa/IIa	2.1/1	2.7/1	3.2/1	1.9/1	8
Vida media plasmática (minutos)	119	129	129	120	300

La dosificación de las HBPM no es equivalente entre sí, por lo que debe individualizarse para cada principio activo (Tabla 15) (275). Algunas HBPM que requieren ser administradas 2 veces al día pueden ser dosificadas en relación con el peso del paciente para permitir la administración única diaria. Las últimas guías del ACCP (9ª ed.) apoyan la eficacia y seguridad de esta estrategia, para las HBPM cuya dosis cada 24 horas es el doble de la dosis cada 12 horas, así como la de la administración ambulatoria frente a los pacientes ingresados y la posibilidad de utilizar cualquiera de las diferentes HBPM (276).

Tabla 15. Posología HBPM en tratamiento de ETV

Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Tinzaparina
< 50 Kg: 5000 UI/24h	200 UI/Kg/24h (máx 18000 UI)	1 mg/Kg/12h (100 UI/Kg/12h)	85.5 UI/Kg/12h	175 UI/Kg/24h
50-70 Kg: 7500 UI/24h	Si necesidad > 18000 UI/día: emplear 100 UI/Kg/12h	1.5mg/Kg/24h (150 UI/Kg/24h)	171 UI/Kg/12h	
70-100 Kg: 10000 UI/24h				
> 100 Kg: 115 UI/Kg/24h				

#### 1.6.1.3. *Fondaparinux*

El fondaparinux es un análogo sintético del pentasacárido de unión a la antitrombina que se encuentra en la heparina y la HBPM. Gracias a su estructura modificada presenta mayor afinidad para la antitrombina que el pentasacárido original, así como una semivida más prolongada. Presenta fundamentalmente actividad anti-Xa (incluso más potente que las HBPM). Después de una inyección subcutánea se absorbe con rapidez y por completo, con una semivida terminal de 17 horas en individuos jóvenes y de 21 en individuos de edad avanzada, excretándose inalterado por la orina. Presenta una farmacocinética lineal y una unión a las proteínas plasmáticas mínima (270).

La dosis difiere según la indicación: para la tromboprofilaxis es de 2.5 mg una vez al día, mientras que en el tratamiento de la TVP o TEP en pacientes entre 50-100 Kg la dosis es de 7.5 mg al día (276). Su eliminación renal implica que en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento 30-50 ml/min) que requieran tromboprofilaxis la dosis se deba reducir a la mitad y que esté contraindicado cuando el aclaramiento sea inferior a 30 ml/min. Su eficacia y seguridad en el tratamiento de la TVP se demostró comparándolo con enoxaparina, por lo que en las guías se considera que está al mismo nivel que las HBPM y que la perfusión intravenosa de HNF (277). Su efecto no es neutralizado por el sulfato de protamina, pero si se produce una hemorragia grave durante el tratamiento con fondaparinux se puede administrar factor VIIa recombinante (incluido en el complejo protrombínico) (270).

#### 1.6.1.4. *Trombolíticos*

Los trombolíticos son fármacos que directamente inducen la lisis de trombo, a diferencia de las heparinas que sólo impiden la progresión del trombo. La resolución del trombo es más frecuente con los trombolíticos que solamente con el tratamiento anticoagulante (54% vs 4%) (266), por lo que se reduce el riesgo de síndrome posttrombótico, pero a expensas de un mayor riesgo hemorrágico (278). Por ello la trombolisis sistémica sólo se recomienda en los casos de TVP iliofemoral extensa, con menos de 2 semanas de evolución y con bajo riesgo de sangrado, así como en pacientes con buena situación funcional y expectativa de vida mayor de un año. Se optará por esta técnica siempre y cuando no se pueda

realizar la trombolisis dirigida con catéter (Grado de evidencia 2C) (266) (Tabla 16).

Tabla 16. Contraindicaciones tratamiento trombolítico

Contraindicaciones mayores	Contraindicaciones relativas
Alteración intracraneal estructural	TAS >180 mmHg y/o TAD >110 mmHg
Antecedente de hemorragia intracraneal	Sangrado reciente (no intracraneal)
Ictus isquémico en los 3 meses previos	Cirugía o procedimientos invasivos reciente
Sangrado activo	Ictus isquémico hace más de 3 meses
Cirugía cerebral o espinal reciente	Anticoagulación
Traumatismo craneoencefálico con fractura o daño cerebral reciente	Reanimación cardiopulmonar traumática
Diátesis hemorrágica	Pericarditis o derrame pericárdico
	Retinopatía diabética
	Embarazo
	Edad > 75 años
	Bajo peso corporal (ej: <60Kg)
	Sexo femenino
	Raza negra

La trombolisis con catéter tendría las mismas indicaciones que la sistémica, con menos riesgo de hemorragia, ya que la cantidad de fibrinolítico necesaria es menor, con lo que se consigue preservar el funcionamiento de las válvulas venosas reduciendo el riesgo de síndrome posttrombótico y resolver de forma adecuada el trombo con menos riesgos (278).

Otra técnica más reciente es la trombolisis fármaco-mecánica, que añade la fragmentación mecánica, con o sin aspiración, a la trombolisis dirigida con catéter y que parece preservar mejor el funcionamiento de las válvulas, disminuir el tiempo posterior de tratamiento, la estancia hospitalaria y reducir los costes (279).

Tras la realización de la trombolisis con catéter en cualquiera de sus modalidades, el paciente debe continuar con las mismas pautas y duración de tratamiento anticoagulante, e igual pauta de profilaxis secundaria posterior que los pacientes que no hayan requerido tratamiento trombolítico (263).

#### 1.6.1.5. *Trombectomía quirúrgica*

Se trata de una alternativa para eliminar el trombo en pacientes con TVP iliofemoral, en los que se consigue restaurar el flujo venoso y preservar la función valvular en la mayoría de los pacientes, con lo que disminuye la incidencia de síndrome posttrombótico posterior. Esta técnica quedaría relegada para pacientes muy seleccionados, con TVP aguda iliofemoral (menos de 7 días), con una buena situación funcional y una expectativa de vida mayor de 1 año (Grado 2B). Pero si el paciente no tiene un alto riesgo de sangrado es preferible la realización de trombolisis mediante catéter (Grado 2C). El régimen de anticoagulación tras la trombectomía es el mismo que en pacientes en los que no se haya realizado (263).

#### 1.6.1.6. *Filtros de vena cava*

Un filtro de vena cava es un dispositivo endovascular que, colocado en la vena cava superior o inferior, previene y evita la migración de coágulos o trombos hacia el corazón y los pulmones. La interrupción de la vena cava inferior como medida mecánica de profilaxis contra la embolia pulmonar aparece en los años cuarenta con la ligadura simple de este vaso. Este procedimiento conlleva una alta incidencia de complicaciones en el corto y largo plazo, como edema crónico de las extremidades inferiores y síndrome posttrombótico.

En la década de los cincuenta se introducen otras medidas, como la aplicación de "clips" que obstruían solo parcialmente el lumen, o la colocación de suturas no obstructivas, para evitar las secuelas de la ligadura. Sin embargo, estos procedimientos requerían de una intervención mayor (280).

A fines de los años sesenta, con la introducción del filtro de Mobin-Udin, se describió la técnica para la inserción de un dispositivo intraluminal desde la vena yugular interna, que buscaba obstruir parcialmente el lumen de la vena cava inferior, evitando el paso de émbolos hacia el pulmón. Estos dispositivos han sido modificados, permitiendo en la actualidad su inserción en forma percutánea desde las venas yugulares, subclavias o femorales, dependiendo de los diferentes modelos (280,281).

La mayor parte de los filtros se inspiran en el concepto de un "paraguas" cónico, que se instala en la vena cava inferior, la mayor parte de las veces bajo las



venas renales. Por su diseño es capaz de detener una embolia pulmonar generada en las venas profundas de la pelvis o extremidades inferiores.

El objetivo de la colocación del filtro de vena cava inferior es evitar la eventualidad de una embolia pulmonar en los pacientes con TVP (273). Por ello, sus indicaciones de utilización son aquellos casos en los que el riesgo hemorrágico es elevado, lo que impide la utilización de anticoagulación parenteral, o en los que la necesidad de tratamiento quirúrgico es inminente. No hay ensayos en los que se compare el tratamiento anticoagulante con la colocación del filtro de cava, pero sí se ha comparado el tratamiento anticoagulante estándar con la adición de la colocación del filtro (estudio PREPIC) y se demostró que éste reducía la incidencia de TEP, aunque con un leve aumento de la incidencia de TVP a los 2 y 8 años que, sin embargo, no se correspondía con un incremento en la aparición de síndrome postrombótico (282). En el estudio PREPIC-2 se comparó, en pacientes con TEP y TVP, la adición de filtro de vena cava temporal (3 meses) al tratamiento anticoagulante estándar con otro grupo de pacientes en los que no se implantó el filtro. Todos recibieron 6 meses de anticoagulación. No se objetivó una disminución del riesgo de TEP ni a los 3 ni a los 6 meses en el grupo en el que se implantó el filtro de vena cava (283).

La trombosis en el lugar de la inserción del filtro ocurre en un 10% de los pacientes y puede ser necesaria la colocación del mismo por encima de las venas renales o incluso en la vena cava superior (284).

Para los pacientes con TVP proximal aguda, que tienen un filtro de vena cava implantado como alternativa a la anticoagulación, en las guías del ACCP (263) se recomienda que reciban posteriormente un curso convencional de terapia anticoagulante, si se resuelve el riesgo de hemorragia (Grado 2B). No consideran que la presencia de un filtro de vena cava inferior permanente sea por sí sola indicación de anticoagulación indefinida.

El desarrollo de los filtros de vena cava recuperables ha supuesto un gran avance, ya que su retirada es posible tras unas semanas de su colocación, lo que permite retirarlo cuando el riesgo de hemorragia sea menor y permita iniciar el tratamiento anticoagulante. Tras su retirada, el tratamiento anticoagulante seguirá los mismos esquemas que en el resto de pacientes (263), ya que se ha visto que el filtro de vena cava no elimina totalmente el riesgo de TEP y sí aumenta el

riesgo de TVP recurrente. Sin embargo, muchos de estos filtros nunca llegan a ser retirados, lo que aumenta la frecuencia de complicaciones a largo plazo incluso por encima de las que generan los filtros permanentes (285,286).

#### *1.6.1.7. Inmovilización durante el tratamiento agudo*

Tradicionalmente se recomendaba el reposo en cama tras un episodio de TVP por el miedo a que el trombo se pudiera desprender y producir una embolia pulmonar. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la deambulación precoz con medias de compresión elástica reduce la sintomatología asociada a la trombosis (dolor e inflamación) sin aumento del riesgo de TEP (287). Por lo que, en las guías, se recomienda la deambulación precoz (263) en vez de reposo en cama (Grado 2C) siempre que sea posible.

### **1.6.2. Tratamiento crónico, a largo plazo y extendido**

Una vez se ha instaurado el tratamiento inicial con heparina (5-10 primeros días), tras un episodio de ETV, es necesario la continuación del tratamiento anticoagulante a largo plazo. Según las guías del ACCP este tratamiento crónico tiene dos objetivos principales: completar el tratamiento iniciado durante la fase aguda y prevenir nuevos episodios de trombosis que no estén directamente relacionados con el episodio inicial (266). Durante la primera fase del tratamiento (primeros tres meses) el objetivo principal es el de completar el tratamiento de la fase aguda, mientras que durante la segunda fase del tratamiento (después de los primeros tres meses) lo que predomina es la prevención de nuevos episodios.

La duración del tratamiento crónico ha sido objeto de controversia y de múltiples estudios. La anticoagulación debe mantenerse mientras sus beneficios (reducción del riesgo de recurrencia) no sean sobrepasados por sus riesgos (aumento del riesgo de hemorragias). El riesgo de recidiva tras la suspensión de la anticoagulación está determinada principalmente por dos factores: el adecuado tratamiento del episodio agudo y el riesgo intrínseco de cada paciente a sufrir un episodio de trombosis (el riesgo es menor cuando la trombosis ha sido secundaria a un factor de riesgo reversible que cuando es idiopática) (263,288).

Como hemos visto previamente, se podrían clasificar a los pacientes en dos grandes grupos: los que sufren un episodio de ETV secundario a un factor

desencadenante o factor de riesgo y aquellos en los que no se encuentra causa predisponente. Estos últimos son los que reciben el nombre de idiopáticos. Dentro de los factores de riesgo no todos tiene el mismo peso y la misma importancia. Hay factores de riesgo transitorios y otros permanentes. Algunos son considerados como factores de riesgo mayores, como es el caso de la cirugía reciente, y otros como factores de riesgo menores como puede ser el tratamiento hormonal con estrógenos. Además, se podría clasificar a un grupo especial de pacientes, que son los que sufren ETV en el contexto de un cáncer.

El conocimiento de estos factores de riesgo y el peso específico de cada uno de ellos es importante porque el riesgo de recidiva en cada paciente será diferente y, por lo tanto, el tratamiento y su duración también debe ser diferente, individualizando cada caso (263).

Se han realizado múltiples estudios sobre cuánto debe durar la anticoagulación tras un episodio de trombosis. Hay estudios que han comparado una duración corta (4-6 semanas) frente una intermedia (3-6 meses), otros que han comparado diferentes duraciones intermedias (3, 6 o 12 meses) y otros que se han basado en comparar una anticoagulación indefinida frente a duraciones más intermedias. Dentro de los primeros (289–291), se vio que una corta duración se asociaba al doble de recurrencias durante los siguientes 1-2 años, mientras que el riesgo de eventos hemorrágicos no fue mayor en los pacientes en los que se prolongó el tratamiento a 3-6 meses. Por tanto, la duración mínima de la anticoagulación debe ser de al menos 3 meses. Los estudios que compararon 3, 6 y 12 meses (292,293) no evidenciaron diferencias en el riesgo de recidiva, pero sí un menor riesgo de hemorragias en el grupo de los 3 meses (289). Basado en estos estudios se concluyó que los anticoagulantes eran muy eficaces en la prevención de recurrencias mientras el paciente estaba recibiendo el tratamiento, pero tras suspender la anticoagulación el riesgo era similar entre los diferentes grupos (60). Por último, en los estudios que compararon una duración intermedia frente a una indefinida se vio que, en estos últimos, se reducía el riesgo de recidiva en un 90%, a expensas de un mayor riesgo de episodios hemorrágicos (3%), por lo que se debe valorar el riesgo-beneficio de mantener el tratamiento anticoagulante a largo plazo (294–296).

Como recomendaciones generales en el tratamiento a largo plazo y, tal y como viene recogido en las últimas guías y protocolos (263,297), se puede indicar que:

- Los pacientes con TVP relacionada con un factor de riesgo transitorio deberían tratarse durante 3 meses.

- Los pacientes que han presentado una TVP sin factores de riesgo aparentes (idiopática) tienen inicialmente un riesgo de recurrencia mayor, por lo que deberían tratarse durante al menos 3 meses y después reevaluar el riesgo-beneficio de mantener la anticoagulación más a largo plazo.

- Los factores de riesgo que deben tenerse en cuenta a la hora de considerar el riesgo de recidiva de un paciente son: la presencia de TVP proximal frente a distal, ser varón, haber presentado un episodio de trombosis previo, tener un dímero-D positivo un mes después de suspender la anticoagulación oral, la presencia de anticuerpos antifosfolípido o de algún factor de riesgo reversible, la trombosis residual o la presencia de cáncer activo.

- En pacientes con un segundo episodio de TVP idiopática se debe mantener anticoagulación indefinida.

- En pacientes con un primer episodio de TVP distal, la anticoagulación durante 3 meses parece ser suficiente.

- En pacientes con TVP y cáncer se aconseja anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante 3-6 meses. Posteriormente se valorará el paso a anticoagulación oral o mantener la HBPM de forma indefinida o hasta que se resuelva el tumor.

- La presencia de una trombofilia hereditaria no debe usarse como guía para la duración de la anticoagulación, dado que los estudios realizados indican que estos factores no son determinantes en el riesgo de recurrencia.

#### 1.6.2.1. *Fármacos antagonistas de la vitamina K*

En España existen, hasta el momento, dos tipos de anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK): acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®). Tanto el acenocumarol como la warfarina son fármacos derivados de la 4-hidroxycumarina, y las diferencias entre ambos son básicamente

farmacocinéticas y farmacodinámicas, siendo la semivida de la warfarina más larga que la del acenocumarol (29-45 horas frente a 0.5-9 horas). La warfarina es el fármaco más utilizado en los países anglosajones, mientras que el acenocumarol es el más utilizado en el resto. Esto hace que la bibliografía médica haga referencia, en su mayor parte, a la warfarina. Su mecanismo de acción se basa en interferir en el metabolismo de la vitamina K, con el resultado de una disminución plasmática y producción hemostáticamente deficiente de los factores de la coagulación vitamina K-dependientes (protrombina o factor II y factores, VII, IX y X) y de dos inhibidores naturales de la coagulación, las proteínas S y C. Aunque el efecto anticoagulante es predominante, al inicio del tratamiento con AVK se produce una disminución de los niveles de proteína C y S, previo a la disminución del resto de factores dependientes de la vitamina K que presentan una vida media más larga (298). Esto conlleva a que al inicio del tratamiento exista cierto efecto procoagulante, lo cual es una de las razones que lleva a que, durante los primeros días, se tenga que administrar otros fármacos anticoagulantes, como la HNF o la HBPM. Dado que la vida media de la protrombina es de 60-72 horas, al menos se precisan 5 días de solapamiento de ambos tratamientos (298).

Su buena solubilidad en lípidos les permite ser absorbidos rápida y completamente desde el tubo digestivo, y explica por qué son capaces de traspasar la barrera placentaria. En el plasma circulan unidos a albúmina en un 98%, de la cual se liberan para entrar a los hepatocitos, donde alteran la síntesis de proteínas y son metabolizados (por oxidación). Los residuos se eliminan por vía renal. Su metabolización es a través de la enzima CYP2C9 del sistema del citocromo P450, lo que conlleva que estos fármacos tengan múltiples interacciones con otros fármacos que se metabolizan por la misma vía (retardan el metabolismo: amiodarona, fenilbutazona, metronidazol, cotrimoxazol, cimetidina, omeprazol; aceleran el metabolismo: fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, griseofulvina) (298).

La eficacia y seguridad de los AVK están estrechamente relacionadas con la intensidad de la respuesta anticoagulante, siendo la relación dosis-respuesta muy variable entre diferentes individuos y dentro del mismo paciente. Esto hace que sea preciso un seguimiento estrecho de la dosis para evitar una infra o

sobredosificación. El seguimiento de laboratorio se realiza midiendo el TP que responde a la disminución de 3 de los 4 factores procoagulantes dependientes de la vitamina-K (protrombina, factores VII y X) (298).

Los reactivos comerciales del TP varían en su respuesta a la reducción de los factores de coagulación, por lo que la forma de monitorizar el tratamiento con AVK es a través de la Ratio Internacional Normalizada (INR), que no es más que una forma de estandarización del tiempo de protrombina a través de una fórmula matemática que tiene en cuenta el Índice de Sensibilidad Internacional de la tromboplastina, utilizada como reactivo para realizar el tiempo de protrombina, así como el tiempo de protrombina del paciente y de un plasma control (299).

Los rangos terapéuticos de INR óptimos para cada paciente dependen de la patología por la que se indica el tratamiento y, dado que las complicaciones hemorrágicas están estrechamente relacionadas con la intensidad del efecto anticoagulante, lo que se intenta es establecer el menor rango terapéutico eficaz para cada indicación. Un INR de intensidad moderada (INR 2-3) es eficaz para la mayoría de las indicaciones, entre las que se encuentra el tratamiento de la ETV. Comparado con una anticoagulación más intensa, la moderada ha demostrado una reducción en el número de eventos hemorrágicos sin reducir la eficacia (300). Al compararlo con una intensidad menor (INR 1.5-2) esta aparece menos eficaz sin una reducción importante de las hemorragias (301).

El efecto anticoagulante de los AVK puede estar influenciado por factores genéticos y ambientales. En los últimos años se ha postulado la existencia de factores genéticos que pueden explicar, en parte, las variabilidades en requerimientos de dosis. Concretamente se trata de dos variantes alélicas de la enzima CYP2C9 (2C9\*2 y 2C9\*3) y de la isoenzima VKORC1 (vitamina K oxidoreductasa) (298). Las dos primeras producen un aumento de la semivida de eliminación de la warfarina y, por lo tanto, un mayor riesgo de hemorragias. Por el contrario, mutaciones del gen del VKORC1 producen enzimas con diferentes afinidades de unión a la warfarina, que probablemente sean la causa de la resistencia hereditaria a la warfarina (302).

Las causas no genéticas relacionadas con la variabilidad intraindividual destacan: faltas de cumplimiento o error de dosificación; modificaciones de tratamientos farmacológicos, o productos de herboristería u homeoterapia;

cambios de alimentación que conlleven el incremento de alimentos con alto contenido en vitamina K, como son las verduras de hoja verde; y enfermedades médicas intercurrentes, u otras comorbilidades como la fiebre, hepatopatía, malabsorción, etc (298,303).

Dentro de los fármacos utilizados concomitantemente, el AAS, los AINEs y las penicilinas a dosis altas aumentan el riesgo de sangrado mediante una inhibición de la función plaquetaria. De todos estos, el AAS es quizás el más importante, por lo generalizado de su uso y el efecto prolongado que producen, incluso a dosis bajas, sobre la agregación plaquetaria. Tanto el AAS como los AINEs además son gastroerosivos, lo que incrementaría aún más el riesgo de sangrado gastrointestinal (304).

Tras la administración de AVK el efecto empieza a aparecer a los 2-3 días, dependiendo de la dosis administrada por lo que, si es necesario un efecto anticoagulante rápido, como es el caso del tratamiento inicial de la ETV, debe iniciarse tratamiento concomitante con HNF, HBPM o fondaparinux. Cuando el INR se ha situado dentro del intervalo terapéutico en dos mediciones llevadas a cabo con una diferencia de 24 horas, se puede suspender la heparina y continuar sólo con el acenocumarol o warfarina.

La selección de la dosis inicial depende de las características del paciente. En general suele oscilar entre 2-4 mg/día de acenocumarol o 5-10 mg/día de warfarina. Algunos pacientes pueden precisar dosis menores, como los ancianos, ya que la sensibilidad a la warfarina aumenta con la edad, los pacientes con alteración de la función hepática, insuficiencia cardiaca (por congestión hepática), malnutrición y aquellos que presenten un alto riesgo de hemorragias. Si tuviéramos en cuenta el rol de la farmacogenética, los pacientes con las variantes alélicas CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 serían los que precisarían menos dosis, y los pacientes con la variante VKORC1 (isoenzima 1) presentarían resistencia a la terapia con AVK y precisarían mayores dosis (302), aunque la realización de estos estudios no está recomendada en pacientes en los que se inicia tratamiento (298).

El primer control de la anticoagulación se realizará al tercer-cuarto día del inicio del tratamiento. A partir de ahí, los controles sucesivos se irán prolongando en el tiempo, siempre y cuando el resultado de la INR esté en el margen terapéutico. Como norma general se realizará un control INR cada 4-6 semanas,

modificando las dosis de tratamiento basándose en los resultados del mismo (263,298).

#### 1.6.2.2. *Heparinas de bajo peso molecular*

Ya hemos visto previamente las características principales de las HBPM y su indicación en el tratamiento agudo de la trombosis venosa. Como tratamiento crónico se pueden utilizar de forma similar a los AVK, principalmente porque las tasas de recurrencia y de complicaciones hemorrágicas son similares. Sin embargo, la vía de administración (subcutánea) y el mayor riesgo de osteoporosis con el tratamiento prolongado, hace que las HBPM se hayan quedado relegadas a un segundo plano en la mayoría de pacientes. A pesar de esto existen algunos pacientes que no pueden o no deben ser tratados con los AVK bien porque estén contraindicados, porque su uso produzca complicaciones o porque no son el tratamiento anticoagulante más recomendado en determinadas situaciones clínicas, como en los pacientes con cáncer o en las embarazadas.

Los AVK están contraindicados en situaciones de hipersensibilidad a los AVK o sus derivados, en aquellos pacientes incapaces de realizar un tratamiento, seguimiento y control adecuados (dificultad para acceder a los controles, para comprender las recomendaciones de tratamiento, etc) (305) y en las embarazadas, ya que atraviesan la placenta y su uso durante el embarazo se asocia en el primer trimestre con hasta un 30% de malformaciones fetales (embriopatía warfarínica) y, a lo largo del embarazo, con complicaciones hemorrágicas en el feto y en la madre (306,307). El uso mayoritario de las HBPM en la gestación contrasta con la falta de ensayos clínicos por razones éticas, por lo que su eficacia y seguridad durante el embarazo nace mayoritariamente de diversos estudios y meta-análisis.

Hay algunas situaciones clínicas que hacen que los AVK no sean el tratamiento de elección en la TVP. Principalmente se trata de los pacientes oncológicos, en los que se recomienda la HBPM como primera opción terapéutica, ya que se ha visto que producen menos recurrencias sin mayor riesgo de sangrado en comparación con los AVK (263,308). Son varios los estudios realizados con las distintas HBPM que evalúan su eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con cáncer (estudio CLOT (309), estudio CANTHANOX (310)). Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane



analiza HBPM frente a AVK como terapia anticoagulante a largo plazo en los pacientes con ETV y cáncer. Con datos de 6 estudios aleatorizados no hay diferencias en supervivencia, pero hay una disminución estadísticamente significativa del riesgo de recidiva trombotica del 53% a favor de la HBPM, sin diferencias en los episodios de sangrado ni en la trombopenia (311).

### 1.6.2.3. Nuevos anticoagulantes orales o anticoagulantes orales directos (ACODs)

Se trata de fármacos que son inhibidores directos de la trombina o del factor Xa. Poseen una biodisponibilidad estable al ser administrados por vía oral, una farmacocinética altamente predecible y no precisan monitorización habitual (Tabla 17) (298). Están llamados a ser los sustitutos de los AVK y posiblemente de las HBPM por su rápido inicio de acción que hace que no precisen combinarlos con heparinas en la fase inicial. De momento, salvo dabigatrán (312), no disponen de antídoto y presentan un precio elevado, lo que hace que se reserven para determinadas situaciones, principalmente en las que los AVK no se han tolerado, ha producido algún problema o bien el perfil del paciente hace que sea difícil la monitorización con los AVK.

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN
Acción	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
Profármaco	Si	No	No
Biodisponibilidad	6%	>80%	50-66%
Pico de actividad	2 horas	3 horas	1-3 horas
Vida media	12-17 horas	7-11 horas	9-14 horas
Eliminación renal	80%	66%	27%
Interferencia citocromos	No	CYP3A4	CYP3A4
Posología	110 mg / 12 h 150 mg / 12 h	10 mg / 24h 20 mg / 24h	2.5 mg / 24h 5 mg / 24h

Dabigatrán es un inhibidor directo y reversible de la trombina. Ha sido evaluado en ensayos fase III sobre profilaxis de la TVP en cirugía ortopédica (RE-MODEL, RE-NO-VATE y RE-MOBILIZE) y en un ensayo fase III sobre el tratamiento de la TVP en la fase de prevención secundaria (no en la fase aguda)

comparándolo con warfarina (RE-COVER (313)), ya que todos los pacientes recibían tratamiento con heparina durante los primeros 5 días del episodio trombótico. En este último ensayo se demostró que dabigatrán fue no inferior a warfarina con la dosis de 150 mg dos veces al día. Es el único de los ACODs que, en el momento actual, tiene un antídoto. Se trata del idarucizumab, un fragmento de anticuerpo desarrollado para revertir la acción anticoagulante del dabigatrán en pocos minutos (312).

Rivaroxabán es un derivado oxazolidónico, potente y selectivo inhibidor del factor Xa. El estudio de este fármaco en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica se desarrolló mediante el estudio EINSTEIN-DVT (268), que comparaba rivaroxabán oral en monoterapia (15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de 20 mg una vez al día) frente a su control con enoxaparina seguida de un AVK durante 3, 6 o 12 meses en pacientes con TVP aguda proximal. El estudio, en la fase extendida del tratamiento, demostró la no inferioridad de rivaroxabán en la variable principal que fue la trombosis recurrente (EINSTEIN-EXT) comparado con placebo en pacientes que ya habían completado de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante tras un episodio de TVP, donde resultó superior a placebo en la prevención de recurrencias a expensas de un pequeño número de hemorragias mayores no fatales que no fue significativo (314).

Apixabán es un inhibidor directo, selectivo y reversible del factor Xa que se utiliza en dosis fija cada 12 horas. En el estudio AMPLIFY realizado por Agnelli *et al* (269), se comparó el apixabán (10 mg cada 12 horas durante 7 días, seguido de 5 mg cada 12 horas) con el tratamiento convencional de HBPM seguido de AVK. El tratamiento con apixabán no fue inferior al tratamiento convencional para tratar la ETV aguda y se acompañó de menos complicaciones hemorrágicas. Los mismo autores, en el estudio AMPLIFY-EXT (315), demostraron que el apixabán era superior a placebo en la prevención de la ETV recurrente en pacientes que ya habían recibido tratamiento convencional durante 6-12 meses, por lo que podría ser una alternativa en pacientes que han completado este tiempo de anticoagulación pero que podrían presentar un riesgo elevado de recidivas. El NNT para evitar un episodio trombótico anual fue de 14 pacientes y el NNT para que ocurriera un episodio hemorrágico fue de 200. Sin embargo, en este estudio,

sólo un 15% de los pacientes tenían más de 75 años y el número de pacientes con bajo peso o con insuficiencia renal moderada o severa fue también muy escaso, lo que restaría validez externa al estudio.

En un reciente meta-análisis (316) en el que se comparaban la eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales y de la aspirina en el tratamiento extendido de la ETV se vio que el apixabán y la aspirina eran los únicos fármacos que no incrementaban de forma significativa el riesgo de sangrado cuando se comparaban con placebo. Los demás ACODs, así como los AVK, presentaban un riesgo de sangrado entre 2 y 4 veces mayor que el apixabán a dosis de 2.5 mg. No se encontraron diferencias entre las dosis de 2.5 mg y 5 mg de apixabán.

## 1.7. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Las dos principales complicaciones del tratamiento anticoagulante son las complicaciones hemorrágicas y la trombocitopenia inducida por heparina.

### 1.7.1. Complicaciones hemorrágicas

La hemorragia es la principal complicación de la terapia antitrombótica y fibrinolítica. Los eventos hemorrágicos son difíciles de predecir y suelen ocurrir de forma inesperada, limitando el beneficio del tratamiento anticoagulante. La incidencia de estos eventos durante el tratamiento anticoagulante a dosis terapéuticas varía entre el 10-17% anual para todos los tipos de sangrado y entre 2-5% anual para las hemorragias mayores (317,318). En general, en los estudios realizados sobre el tema, se define hemorragia mayor como aquella clínicamente evidente en la que se objetive anemia, con una caída de la hemoglobina de al menos 2 g/dl o precise la transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes, o bien sea retroperitoneal o intracraneal (319). El riesgo de hemorragia es mayor al inicio del tratamiento y disminuye a partir de los 3 primeros meses y sobre todo del año del inicio del tratamiento (320).

Según los datos publicados del RIETE en 2008 (321), eventos mayores ocurrieron en un 2.4% de los pacientes durante los primeros 3 meses de tratamiento y, en uno de cada 3 casos la hemorragia fue mortal. Los episodios de hemorragia mayor suelen afectar con más frecuencia al tracto digestivo, tejidos

blandos y tracto urinario, siendo más rara la hemorragia intracraneal aunque se asocia a mayor gravedad y mayor mortalidad (317,321,322).

El riesgo de hemorragia asociada a la HNF intravenosa está relacionada con la dosis, pero la asociación entre el TTPa y la hemorragia no es uniforme. Las HBPM tienen menor riesgo de sangrado que la HNF y además no precisan monitorización, sin embargo, en determinados pacientes como los que tienen insuficiencia renal, el efecto anticoagulante es variable (tienen eliminación renal) y esto aumenta el riesgo de hemorragias. Muchos autores han recomendado la utilización de HNF en este tipo de pacientes (323), aunque actualmente se recomienda ajustar la dosis de la HBPM en función del aclaramiento de creatinina y de la medición de los niveles de factor anti-Xa (274). Con los AVK no está relacionada con la dosis, sino con la intensidad del efecto que se puede medir con la determinación del INR. El tratamiento con fondaparinux a una dosis de 2.5 mg/día está asociado a menos hemorragias que una dosis terapéutica de HBPM en los pacientes con síndrome coronario agudo, pero en los pacientes con ETV, una dosis de 7.5 mg/día de fondaparinux comportó un riesgo de hemorragia similar a las dosis terapéuticas de HNF o HBPM.

Los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores directos de la trombina e inhibidores del factor Xa) se han comparado con warfarina en pacientes con ETV y FA. Dabigatrán (inhibidor directo de la trombina) a dosis de 150 mg dos veces al día se asocia a una incidencia similar de hemorragias, mientras que la dosis de 110 mg dos veces al día sí ha demostrado una menor incidencia de eventos hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (298). Los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán) han mostrado una tasa de hemorragias similar a la warfarina.

La terapia trombolítica aumenta el riesgo de hemorragia grave entre 1.5-3 veces en los pacientes con ETV, ictus o síndrome coronario agudo.

Es importante intentar establecer los factores de riesgo que favorecen la aparición de hemorragias y así poder distinguir los pacientes que deben recibir un tratamiento anticoagulante el menor tiempo posible por presentar un alto riesgo de eventos hemorrágicos, de los que se pueden beneficiar de un tratamiento más prolongado por el bajo riesgo hemorrágico. Se han publicado múltiples estudios que intentan establecer factores de riesgo de sangrado y así poder clasificar a los

pacientes en diferentes grupos de riesgo que nos pueda ayudar en la toma de decisiones con respecto a la duración del tratamiento anticoagulante. Muchos de estos estudios tiene limitaciones por el diseño, la población estudiada y los criterios de inclusión y exclusión.

La primera escala de valoración de riesgo de hemorragia fue la publicada por Beyth *et al* en 1998 (324), conocida como “*The Outpatient Bleeding Risk Index*” (OBRI) fue validada de forma prospectiva en una cohorte de 264 pacientes anticoagulados con warfarina. Las variables eran: edad mayor o igual a 65 años, ictus previo, antecedente de sangrado gastrointestinal en las dos semanas previas, infarto de miocardio previo, hematocrito menor del 30%, creatinina mayor de 1.5 mg/dl y la diabetes. Clasificaba a los pacientes en 3 grupos de riesgo que variaba desde el 3% de sangrado en un año, en el grupo de bajo riesgo, hasta el 48% en el grupo de alto riesgo (Tabla 18). Este modelo, al igual que otros (319), fracasaron en la capacidad de predecir el riesgo de sangrado al validarlas en otras poblaciones, así como por su limitada aplicabilidad clínica.

Crterios	Puntuación
Edad $\geq$ 65 años	1
Ictus previo	1
Sangrado gastrointestinal en las 2 semanas previas	1
Infarto de miocardio reciente	1
Hematocrito $<$ 30%	1
Creatinina $>$ 1.5 mg/dl	1
Diabetes mellitus	1
Riesgo	Riesgo hemorragia mayor al año
Alto ( $\geq$ 3)	48%
Medio (1 – 2)	12%
Bajo (0)	3%

La escala HEMORR2HAGES publicada en 2006 por Gage *et al* (325) fue desarrollada mediante la adaptación de tres escalas previas y la revisión sistemática de la literatura. Fue validada en una cohorte de 3971 paciente mayores de 65 años anticoagulados con warfarina por fibrilación auricular (FA). Se basa en 11 variables con la misma puntuación menos una, el antecedente de hemorragia previa que contabiliza el doble (Tabla 19). También clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo, teniendo un valor predictivo mayor que el resto de estudios. En

el grupo de bajo riesgo, la incidencia de hemorragia grave al año es del 2.1% y del 8.8% en el grupo de mayor riesgo. Uno de los problemas de esta escala es que introduce factores de riesgo no disponibles en la práctica clínica como el polimorfismo genético CYP2C9.

Tabla 19. Escala HEMORR2AGES (325)

Criterios	Puntuación
Alteración renal o hepática	1
Alcohol	1
Cáncer	1
Edad $\geq$ 75 años	1
Trombocitopenia o disfunción plaquetaria	1
Sangrado previo	2
Hipertensión mal controlada	1
Anemia	1
Factor genético (polimorfismo CYP2C9)	1
Excesivo riesgo de caídas	1
Ictus	1
Riesgo	Incidencia hemorragias graves x 100 pacientes/ año
Alto (>4)	8.8
Medio (2 - 3)	5
Bajo (0 - 1)	2.1

El sistema de puntuación de sangrado HAS-BLED fue diseñado tras la evaluación de 3978 pacientes con FA anticoagulados con AVK (326). Este sistema de evaluación mide el riesgo de padecer en un año una hemorragia importante. Clasifica en tres niveles y ha sido recomendado por la Sociedad Europea de Cardiología y por la Sociedad Canadiense de Cardiología, ya que demostró un buen poder predictivo de sangrado. Un score igual o mayor de 3 puntos no siempre significa la no administración de anticoagulación o detener ésta, sino que es un indicativo de una estrecha supervisión periódica del paciente. Los factores de riesgo son: HTA, función renal y hepática alteradas, antecedente de ictus o de sangrado, el mal control de INR, la edad avanzada (>65 años) y la toma de fármacos o alcohol (Tabla 20). Muchos de estos factores de riesgo coinciden con los descritos en otros estudios (320,324), pero se ha visto una clara ventaja del HAS-BLED frente a otras escalas, con buena correlación riesgo de hemorragia mayor con mayor puntuación en el score. Esta escala, además, posee capacidad

predictiva para hemorragias intracraneales, otras clínicamente relevantes y muerte.

Tabla 20. Escala HAS-BLED (326)

Criterios	Puntuación
Hipertensión (TAS>160)	1
Alteración función renal (diálisis, trasplante o creat > 2) o hepática	1 + 1
Ictus previo	1
Sangrado previo y/o predisposición al sangrado	1
INR lábil (INR en rango<60%)	1
Edad > 65 años	1
Fármacos (AAS, AINEs) y/o alcohol	1 +1
Riesgo	Incidencia hemorragias graves x 100 pacientes/ año
Alto ( $\geq 3$ )	6.7
Medio (1 – 3)	3.7
Bajo (0)	0.9

El ATRIA score (327) es una sencilla escala de 5 variables, diseñada a partir de 9186 pacientes anticoagulados por FA con una incidencia anual global de hemorragias del 1.4%. De las 5 variables, la anemia y la enfermedad renal grave son las de mayor puntuación (3 puntos cada una), seguidas por la edad mayor de 75 años (2 puntos), el antecedente de hemorragia y la hipertensión (1 punto cada una). El riesgo anual varía desde el 0.8% en los de bajo riesgo hasta el 5.8% en los de alto riesgo (Tabla 21).

Tabla 21. ATRIA score (327)

Criterios	Puntuación
Anemia	3
Insuficiencia renal grave	3
Edad $\geq 75$ años	2
Hipertensión	1
Hemorragia mayor reciente	1
Riesgo	Incidencia hemorragias graves x 100 pacientes/ año
Alto (5 - 10)	5.8
Intermedio (4)	2.6
Bajo (0 -3)	0.8

Los factores de riesgo descritos por Ruíz-Giménez *et al* (321) basados en el registro RIETE (por lo tanto pacientes anticoagulados por ETV) son: edad >75 años, antecedente de hemorragia reciente, la insuficiencia renal grave, la anemia, el cáncer y el debut como TEP de la ETV. En función de estos factores proponen un modelo de predicción que permite la división de los pacientes en 3 categorías (Tabla 22). En los de bajo riesgo, la incidencia de hemorragia mayor fue de 0.3%, en los de riesgo intermedio de 2.6% y en los de alto riesgo del 7.3%.

<b>Criterios</b>	<b>Puntuación</b>
Hemorragia mayor reciente	2
Creatinina >1.2 mg/dl	1.5
Anemia	1.5
Cáncer	1
TEP	1
Edad > 75 años	1
<b>Riesgo</b>	<b>Incidencia hemorragias graves x 100 pacientes/ año</b>
Alto (> 4)	7.3
Intermedio (1 – 4)	2.6
Bajo (0)	>0.3

La última escala publicada es la de Kearon *et al* en las guías del ACCP de 2012 (263) y consta de 17 ítems. También clasifica a los pacientes en tres categorías de riesgo de sangrado. El riesgo lo calculan tanto en los 3 primeros meses de tratamiento como a partir del tercer mes (Tabla 23).



Tabla 23. Factores de riesgo de sangrado mayor. Guías ACCP 2012 (263)

Criterios	Puntuación	
Edad > 65 años	1	
Edad > 75 años	1	
Sangrado previo	1	
Cáncer	1	
Cáncer metastásico	1	
Insuficiencia renal	1	
Insuficiencia hepática	1	
Trombocitopenia	1	
Ictus previo	1	
Diabetes	1	
Anemia	1	
Antiagregantes	1	
Mal control anticoagulante	1	
Comorbilidades y disminución de la capacidad funcional	1	
Cirugía reciente	1	
Caídas frecuentes	1	
Alcohol	1	
Riesgo	Sangrado mayor en los 0-3 meses (%)	Sangrado mayor a partir de los 3 meses (%)
Alto ( $\geq 2$ )	12.8	$\geq 6.5$
Moderado (1)	3.2	1.6
Bajo (0)	1.6	0.8

Si el episodio hemorrágico ocurre durante el tratamiento con AVK, el primer paso será la suspensión de dicho tratamiento y la eventual administración de vitamina K oral o intravenosa, prefiriendo esta última a dosis altas en caso de hemorragia importante. La reducción del INR comienza a las 2 horas de su administración y la corrección completa suele ocurrir a las 24 horas, si la función hepática es normal (328). Cuando la hemorragia es grave y precisa de una reversión inmediata disponemos de otras 3 herramientas: el plasma fresco congelado, el complejo protrombínico y el factor VII activado (301).

### 1.7.2. Trombocitopenia inducida por heparina

La complicación más habitual y frecuentemente diagnosticada de la utilización de cualquier tipo de heparina es la hemorragia; sin embargo, existe otra complicación potencialmente más grave: la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). Se trata de un efecto adverso de la heparina mediada por

anticuerpos, produciendo una caída en el recuento plaquetario y, de forma paradójica, un incremento del riesgo de eventos trombóticos (riesgo de trombosis 30-75%) tanto venosos como arteriales (329–331) y que se da tanto con dosis terapéuticas como profilácticas de heparina. El diagnóstico de TIH no es sencillo y requiere descartar otros procesos; esto ha determinado que la TIH esté infradiagnosticada pese a su gravedad. Debería sospecharse en todo paciente tratado con heparina que desarrolle una trombocitopenia asociada o no a un fenómeno trombótico (332).

La heparina tiene una gran afinidad por el factor 4 plaquetario (PF4). Cuando se unen forman un complejo heparina- PF4 que sufre un cambio conformacional y expone nuevos epítomos, que actúan como inmunógenos. La TIH se produce por la unión de anticuerpos, habitualmente IgG, al complejo heparina-PF4. Estos anticuerpos activan las plaquetas y causan la liberación de micropartículas protrombóticas, consumo de plaquetas y trombocitopenia. El complejo antígeno-anticuerpo también interactúa con los monocitos y causa la producción de factor tisular y daño endotelial; ambos procesos favorecen la trombosis. Sin embargo, la aparición de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 tras la exposición a heparina es muy variable, estando presentes en prácticamente todos los pacientes con diagnóstico de TIH, pero existen pacientes con anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 que no desarrollan TIH (333).

La TIH es un síndrome clínico-inmunopatológico, cuyo diagnóstico se basa en aspectos clínicos e inmunológicos. La simple aparición de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4 no establece el diagnóstico de TIH. El cuadro típico es el de un paciente tratado con heparina durante al menos 5 días que presenta una trombocitopenia (descenso relativo  $\geq 50\%$ , aunque el número total sea  $> 150 \times 10^9/l$ ), o un fenómeno trombótico asociado a trombocitopenia, una vez excluidas otras causas de trombocitopenia y comprobada la presencia de anticuerpos anticomplejo heparina-PF4. Se ha descrito un sistema de puntuación (“Sistema de puntuación de las 4 T”) (334) para establecer la probabilidad de TIH antes de la realización de pruebas de detección de anticuerpos (Tabla 24).

	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	Descenso relativo >50% o nadir 20.000-100.000	Descenso relativo 30-50% o nadir 10.000-19.000	Descenso relativo <30% o nadir <10.000
Tiempo exposición heparina-trombocitopenia	5-10 días o ≤1 día si exposición a heparina 30 días previos	>10 días o ≤1 día si exposición a heparina 30-100 días previos	≤1 día (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis	Confirmada	Dudosa	No
Otras causas de trombocitopenia	No	Dudosa	Confirmada
PROBABILIDAD PRETEST			
	Alta	6-8 puntos	
	Intermedia	4-5 puntos	
	Baja	0-3 puntos	

En los pacientes diagnosticados de TIH, sin trombosis en el momento del diagnóstico, el riesgo de eventos tromboticos tanto arteriales como venosos en los días posteriores al cese de la heparina es de un 19-52%, persistiendo el riesgo incluso si los valores plaquetarios se normalizan. Otras manifestaciones clínicas que pueden aparecer son la presencia de lesiones cutáneas, en los lugares de inyección de la heparina, o reacciones sistémicas agudas (anafilactoides), que se producen tras la inyección de un bolo de heparina.

En general, la incidencia de TIH en un paciente en tratamiento con heparina es de un 0.5-5% (330,335). Se ha descrito en pacientes tratados con cualquier tipo de heparina y a cualquier dosis (336). La incidencia es hasta 10 veces mayor con heparina intravenosa que con HBPM (337) y también es mayor en pacientes que hayan sido tratados con heparina en los 100 días previos. La incidencia es especialmente alta en los pacientes que reciben un trasplante cardíaco (11%) (338) y, en general, en los pacientes quirúrgicos que en los médicos. Es infrecuente en los pacientes pediátricos, obstétricos y en diálisis (331,332). Otros factores de riesgo descritos por el RIETE son la edad joven, la presencia de un cáncer concomitante y el sexo femenino (337).

Se ha descrito una trombocitopenia inducida por heparina no inmunitaria, llamada en algunos casos trombocitopenia inducida por heparina tipo I para diferenciarla de la inmunitaria, que se denominaba tipo II (aunque esta nomenclatura está en desuso), en cuyo caso no hay manifestaciones clínicas, la

trombocitopenia se suele presentar de 1-4 días tras la exposición de heparina, es menos marcada y se resuelve espontáneamente tras el cese de la heparina. Se ha indicado que el mecanismo en este tipo de trombocitopenia no es inmunológico, sino por una toxicidad de la heparina mediante una activación directa de las plaquetas por la heparina (335).

Existen diversos tipos de pruebas para la detección de anticuerpos TIIH. Están los métodos inmunológicos, con una sensibilidad muy elevada (97%) y menor especificidad (74-86%), por lo que presentan un alto valor predictivo negativo (>95%) y los métodos funcionales, de alta especificidad y elevado valor predictivo positivo (89-100%) (339). La utilización de ambos métodos de detección puede ser complementaria; dado su alto valor predictivo negativo, se recomienda la realización de una prueba serológica en los casos de sospecha clínica intermedia o alta: si el resultado es negativo, invita a pensar en diagnósticos alternativos. En los pacientes con una sospecha intermedia y prueba serológica positiva se recomienda confirmarlo con una prueba funcional, si está disponible (339).

Ante la sospecha clínica, se debe establecer el tratamiento. El objetivo es reducir la activación plaquetaria y la formación de trombina para disminuir el riesgo de trombosis. Cuando hay una sospecha intermedia-alta de TIIH, se debe suspender cualquier clase de tratamiento con heparina, inclusive HBPM y catéteres heparinizados, y se debe valorar el tratamiento con un anticoagulante alternativo (331,332). No se debe considerar la warfarina/acenocumarol como tratamiento alternativo, ya que paradójicamente puede empeorar la trombosis y causar gangrena de extremidades y necrosis cutánea (340). Si un paciente se encuentra en tratamiento con uno de estos fármacos cuando se diagnostica la TIIH, se recomienda la administración de vitamina K para revertir sus efectos.

Existen 2 clases de anticoagulantes admitidos para el tratamiento de la TIIH: los inhibidores directos de la trombina y los heparinoides (331). Los inhibidores directos de la trombina actúan fundamentalmente reduciendo la actividad de la trombina, mientras que los heparinoides actúan disminuyendo su formación (332). La mayoría de los datos clínicos en la profilaxis de la TVP, en el tratamiento de la ETV y en el del síndrome coronario agudo en pacientes sin TIIH se circunscribe al fondaparinux, pero éste no está aprobado para la TIIH.

Las transfusiones de plaquetas no están indicadas para la prevención de las hemorragias en los pacientes con TIH aguda, ya que las hemorragias son muy poco frecuentes en la TIH y es posible que las transfusiones de plaquetas contribuyan al riesgo de accidentes tromboembólicos (331). Además de este cambio de tratamiento, en los paciente que presenten TIH y trombosis, se recomienda anticoagulación oral durante al menos 3-6 meses. Se puede reiniciar el tratamiento con warfarina/acenocumarol una vez que el recuento plaquetario se encuentre por encima de 100.000 (preferiblemente por encima de 150.000).

Los pacientes que hayan presentado un episodio previo de TIH tienen mayor riesgo de sufrir un nuevo episodio si se les vuelve a exponer a la heparina, por lo que en estos pacientes se recomienda el uso de anticoagulantes alternativos, siempre que sea posible (332).

#### 1.8. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA ETV

Las secuelas más importantes de la enfermedad tromboembólica venosa son el síndrome posttrombótico (SPT) y la hipertensión pulmonar (HP). El síndrome SPT puede afectar a entre un 20% y un 50% de los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) (336,341–343), mientras que la HP se da en un 4-5% de los pacientes tras un TEP (343).

##### 1.8.1. Síndrome posttrombótico

El síndrome posttrombótico (SPT) es el desarrollo de una insuficiencia venosa tras un episodio de TVP. La trombosis venosa profunda crea esta situación al provocar una lesión persistente con engrosamiento fibroso de las venas y destrucción valvular (59,344). Como consecuencia de este proceso, existe una alteración del endotelio capilar y trastornos de la permeabilidad y de la reabsorción, con extravasación de sangre hacia los tejidos pericapilares y depósito de derivados de la hemoglobina (hemosiderina). Esto lleva a una esclerosis de la piel y del tejido celular subcutáneo (lipodermatoesclerosis) (59,345).

El SPT se caracteriza por la presencia de edema en el miembro afectado, dolor crónico, ectasia venosa y pigmentación rojiza o marrón de la piel, que suele afectar a la región entre el tercio inferior de la pantorrilla y el tobillo, con

endurecimiento y pérdida del tejido adiposo subcutáneo, llevando inclusive a la aparición de úlcera venosa, lo que conlleva una morbilidad importante. No existe ningún test que pueda considerarse como “gold standard” para el diagnóstico del SPT, que suele basarse principalmente en los hallazgos clínicos (342), pero sí contamos con una clasificación de la gravedad de la insuficiencia venosa crónica (IVC) en función de la clínica (Tabla 25).

Clase clínica	Signos clínicos
0	No signos visibles o palpables de insuficiencia venosa
1	Telangiectasias y venas reticulares
2	Venas varicosas
3	Edema por enfermedad venosa
4	Cambios en la piel con hiperpigmentación y eccema (lipodermatoesclerosis)
5	Úlceras cicatrizadas
6	Úlceras activas

Con respecto a los factores de riesgo para su desarrollo, parece existir un consenso claro en que la recidiva de trombosis en el mismo miembro aumenta el riesgo de SPT (345). Otros factores que se han asociado a un mayor riesgo de SPT son el sexo femenino, la terapia hormonal sustitutiva, la inmovilización, la obesidad, la localización proximal de la trombosis y las varices (342,345,346). En los últimos años se está estudiando la posibilidad de que el SPT sea en sí mismo un factor de riesgo para la aparición de episodios recurrentes de TVP, ya que hay estudios en los que aparece un riesgo 3 veces mayor de recurrencia en los pacientes con SPT (347). Una posible explicación para esta asociación podría ser que los factores que se asocian a la recidiva trombótica y a la aparición de SPT son similares. Otra explicación podría ser que estos pacientes tienen una menor capacidad de trombolisis (347). Tampoco está claro si existe asociación entre la presencia de determinadas trombofilias, como el Factor V Leiden o la mutación del gen de la protrombina 20210A que podrían actuar como factores protectores (348), aunque en estudios recientes no se ha visto asociación entre la presencia de trombofilia hereditaria y el SPT o el desarrollo de hipertensión pulmonar tras un episodio de embolia pulmonar (342,343,349).

El SPT ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes con TVP y, en más de dos tercios, cuando la trombosis es iliofemoral (345,350). En un estudio realizado en España se vio que la prevalencia de SPT fue del 53%, siendo un 56.2% de carácter leve, un 10.6% de carácter moderado y un 23.2% grave (346). El tratamiento inicial de la trombosis, principalmente cuando se realiza una trombectomía o trombolisis, puede disminuir el riesgo de desarrollarlo. La utilización prolongada, durante unos 2 años, de medias de compresión fuerte (30-40 mmHg) pueden reducir la aparición del SPT en un 50%, pero no disminuye el riesgo de recidiva trombótica (263,351). Estos hallazgos fueron descritos por Brandjes *et al* en 1997 (351) y, estudios posteriores, también coinciden en la eficacia de la utilización de las medias de compresión para la prevención del SPT, con resultados diferentes más allá de los 2 primeros años en los que el beneficio es mayor (352,353). Sin embargo, en 2014 aparece un estudio (“trial SOX”) en el que se pone en entredicho la utilidad de las medias de compresión. Se trata de un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 803 pacientes con un primer episodio de TVP proximal, que fueron randomizados a recibir medias de compresión fuerte (entre 30-40 mmHg) o medias-placebo, con un seguimiento de 2 años y en el que no se observaron diferencias entre ambos grupos (354).

Con respecto al tratamiento, pocos se han mostrado efectivos. El objetivo será controlar los síntomas, promover la curación y prevenir la recidiva de úlceras, permitiendo al tiempo el desarrollo de una vida con normalidad. El principal problema a combatir es el edema, mediante medidas higiénicas, posturales y el uso de medias de compresión, aunque no han demostrado un claro beneficio (353,355). Las medias proporcionan un soporte elástico que consigue actuar sobre el contingente venoso colapsándolo. Durante el ejercicio proporcionan una contención que complementa la acción de la bomba muscular. La media permite una compresión graduada desde el tobillo y está disponible con diferente longitud (Tabla 26).

Tabla 26. Clasificación medias de compresión

Tipo	Denominación	Valor compresión (mmHg)
I	Compresión normal	22-29
II	Compresión fuerte	39-40
III	Compresión muy fuerte	>40

Con respecto al tratamiento farmacológico, los fármacos destinados a tratar la IVC son los denominados flebotónicos. La mayoría son sustancias de origen vegetal cuya utilidad está cuestionada, ya que son pocos los estudios realizados con un diseño adecuado que garantice la validez de los resultados (263). La Agencia Española del Medicamento estableció, en septiembre de 2002, la indicación terapéutica de los agentes flebotónicos por vía oral únicamente para un alivio a corto plazo del edema (de 2 a 3 meses) y síntomas relacionados con la IVC.

El tratamiento es quirúrgico sólo en casos graves, con persistencia de úlceras venosas. El tratamiento quirúrgico convencional tiene como principios esenciales la interrupción de los puntos de reflujo y la extirpación de los segmentos venosos insuficientes. Para ellos los procedimientos que más se emplean son la extracción completa de la safena interna, la safena externa, la ligadura de la unión safenofemoral, la ligadura de la unión safenopoplítea, la ligadura de perforantes o la flebectomía localizada. La cura CHIVA es otra estrategia quirúrgica más conservadora, dirigida a obtener un resultado funcional óptimo sin recurrir a la total demolición del sistema venoso superficial. Permite, además, la posibilidad de minimizar la aparición de hematomas y preservar la vena safena como injerto autógeno para futuros hipotéticos bypass. Lo que se realiza es una ligadura selectiva del sistema venoso superficial (356).

### **1.8.2. Hipertensión pulmonar crónica**

La hipertensión pulmonar (HP) se define como un aumento en la presión arterial pulmonar PAPm  $\geq 25$  mmHg en reposo y calculada por cateterismo cardiaco derecho. La hipertensión pulmonar crónica ha sido considerada como una complicación relativamente rara del embolismo pulmonar, aunque con una importante morbimortalidad asociada.

Se cree que los síntomas se desarrollan varios años después del episodio inicial de TEP, aunque esto realmente no se conoce bien y la incidencia real (estimada en un 0.1% de los pacientes que sobreviven a un TEP) puede estar infraestimada (357,358). Alrededor del 40% de los casos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica tiene su origen en un tromboembolismo



venoso asintomático (359). La incidencia acumulada es del 1-5% a los 2 años del episodio de tromboembólico (357,360).

Algunos factores de riesgo que se han identificado en el desarrollo de la hipertensión pulmonar son los episodios recidivantes de TEP, el debut en edades tempranas y la presentación de un episodio inicial de TEP idiopático (360).

En pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, el material embólico original es sustituido durante meses o años por tejido fibroso, que se incorpora a la íntima y la media de las arterias pulmonares. La obstrucción crónica del lecho vascular pulmonar produce una elevación progresiva de la resistencia arterial pulmonar, lo que en último término conduce a una insuficiencia cardíaca derecha (349,361).

La fase inicial de la enfermedad suele ser asintomática, pero se continúa con una disnea e hipoxemia progresivas. Los síntomas suelen ser intermitentes y se producen cuando resulta afectado más del 60% de la circulación pulmonar (362). La intolerancia al ejercicio y la disnea son síntomas frecuentes, junto con la fatiga, el dolor torácico, el síncope recurrente durante el ejercicio o al toser, la hemoptisis y el vértigo. En la fase avanzada de la enfermedad, los pacientes pueden presentar todos los signos de insuficiencia cardíaca derecha avanzada. Se debe sospechar la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en todos los pacientes con hipertensión pulmonar.

La estrategia diagnóstica se basa en la ecocardiografía transtorácica, que es un instrumento diagnóstico importante, y sirve de método de detección sistemática. La tomografía computarizada espiral con contraste intravenoso es un método diagnóstico importante y muy preciso. Además de las afecciones vasculares, puede evaluarse el estado del parénquima pulmonar. La gammagrafía de ventilación/perfusión también es una prueba que se puede realizar. Es necesario efectuar determinaciones de la resistencia arterial pulmonar, el índice cardíaco y la presión auricular media mediante cateterismo cardíaco derecho para valorar la gravedad de la enfermedad, la operabilidad y el pronóstico (362).

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica suele afectar a vasos grandes (358), por lo que el tratamiento primario es la tromboendarterectomía que puede reducir o curar la hipertensión y sus síntomas asociados (279,349,363). Sin embargo, la operación es compleja, con una mortalidad aproximada del 5% en

centros especializados (279,364,365). Este procedimiento, además, incluye la inserción de un filtro de vena cava antes o durante la intervención, así como una anticoagulación indefinida (349,364,365). Los pacientes que más se pueden beneficiar de una tromboendarterectomía son los pacientes jóvenes, con enfermedad trombótica más central, deterioro clínico progresivo y con acceso a un equipo multidisciplinar especializado (263).

El tratamiento médico está dirigido a controlar la insuficiencia cardiaca derecha y reducir la resistencia arterial pulmonar. Puede haber una cierta mejoría hemodinámica o funcional con los análogos de prostaciclina, los antagonistas de los receptores de endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (363,366). El riociguat es un estimulador soluble de la guanilato ciclasa, enzima de la vía metabólica del óxido nítrico, que ha demostrado en estudios clínicos efectos beneficiosos en el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria al TEP crónico. En 2013 aparece un estudio (367) en el que 261 pacientes fueron aleatorizados a recibir este fármaco o placebo durante 16 semanas, demostrando una mejoría significativa en la capacidad de esfuerzo, en las resistencias vasculares pulmonares, así como una disminución en los niveles de NT-proBNP y en la clase funcional de la OMS. Actualmente, el riociguat es el único agente terapéutico aprobado para el tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (363). Sin embargo, la eficacia de cualquier tratamiento médico está limitada por el sustrato morfológico de la obstrucción arterial pulmonar y se reserva para los pacientes no operables y los pacientes en los que la intervención quirúrgica ha fallado en el restablecimiento de los parámetros hemodinámicos casi normales (263).

Las últimas recomendaciones del ACCP además recomiendan la anticoagulación indefinida en pacientes con hipertensión pulmonar de origen tromboembólico con un grado de evidencia 1B (263), ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de recidiva trombótica que, además, podría ser fatal si la recidiva es en forma de TEP por el deterioro cardiopulmonar (279,349).

#### 1.9. RECIDIVA DE LA ETV

La duración del tratamiento anticoagulante tras un primer episodio trombótico es tema de controversia, debiéndose valorar el riesgo de recidiva y el

riesgo de hemorragia individualizado para cada paciente. En general, el riesgo de recidiva tras finalizar el tratamiento depende de dos factores: si el episodio trombótico fue tratado correctamente (al menos 3 meses) y si el paciente presenta factores de riesgo de recidiva (263).

En global, la tasa de recurrencia de ETV es de aproximadamente 5-10% al año (60,296,368-370), pudiendo ocurrir hasta 10 años o más tras el primer episodio (289) y siendo mayor durante los primeros 6-12 meses (371). Sin embargo, este riesgo está muy condicionado por la presencia de determinados factores que pudieron determinar la presencia del primer episodio de ETV. En el caso de una ETV provocada por una cirugía, el riesgo al año es del 1% y del 3% a los 5 años. En caso de ETV provocada por un factor de riesgo reversible no-quirúrgico, el riesgo asciende al 5% al año y al 15% a los 5 años. En los casos de ETV idiopática, el riesgo de recurrencia es del 10% al año y del 30% a los 5 años (263).

El caso de la ETV asociada a cáncer es un caso especial, con un alto riesgo de recidiva, de un 15% al año (59,372). Aunque este riesgo varía mucho en función del tipo de cáncer, la presencia o no de metástasis, el tratamiento con quimioterapia, etc.

Existen otros factores de riesgo que también pueden influir en la duración del tratamiento. Si el episodio trombótico inicial fue una TVP confinada a la circulación distal el riesgo de recidiva es aproximadamente un tercio del riesgo de recurrencia de la TVP proximal o el TEP (293,373). Si se trata de un segundo episodio trombótico el riesgo de una nueva recidiva es un 50% mayor que en el caso de un primer episodio (309).

Otros factores que pueden ayudar a predecir el riesgo de recurrencia, pero que no son los suficientemente consistentes como para influir en la duración del tratamiento, son: estado protrombótico hereditario o adquirido (296,369,374,375), persistencia del trombo residual (296,369,376), dímero-D elevado tras un mes de haber suspendido la anticoagulación (289,368,371,373,376-382), sexo masculino (289,368,371), edad (37,369,383-385), raza asiática (386), índice de masa corporal (369) y síndrome posttrombótico (369,375).

La determinación del dímero-D tras la finalización del tratamiento ha sido muy estudiado y su interpretación muy discutida. Aunque lo ideal sería medir el

dímero-D durante el tratamiento anticoagulante, de tal manera que nos pudiera ayudar a decidir si prolongar o interrumpir el tratamiento, se ha visto que en esta situación sólo se encuentra elevado en el 15-29% de los pacientes, mientras que si se mide una vez finalizado el tratamiento lo podemos encontrar alterado hasta en el 40% (376,387). Por tanto, medirlo durante el tratamiento puede hacer que perdamos pacientes, en los que se encontraría alterado una vez finalizado.

Diversos estudios han mostrado que los niveles normales de dímero-D al finalizar el tratamiento anticoagulante y durante el seguimiento pueden tener un alto valor predictivo negativo (378), mientras que un valor alterado podría indicar un mayor riesgo de recurrencia (376,388), sobre todo si se ajustara este resultado a las diferentes características clínicas del paciente (377,378), por ejemplo con el sexo, ya que el sexo masculino parece ser un indicador muy potente de riesgo de recurrencia (369), o con la presencia de trombofilia.

El valor predictivo negativo del dímero-D también parece que aumenta con la edad (377), por lo que deberían existir niveles de corte diferentes según la edad del paciente, ya que se ha visto que los niveles de dímero-D aumentan con la edad, sobre todo si coexisten otros factores como la insuficiencia renal (389). Todo esto indica que la mejor manera de interpretar el dímero-D sería ajustándolo a estas características de los pacientes (390,391).

A pesar de tantos estudios sobre este tema, hay muy poco consenso sobre cómo interpretar los resultados, ya sean de forma aislada o conjuntamente con otros factores y cómo aplicar estos resultados a nuestra práctica clínica diaria (390).

La presencia de trombo residual durante el seguimiento, diagnosticado mediante pruebas de imagen como la ecografía-doppler, parece indicar un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad (376,380). Aunque no se conocen bien los mecanismos que relacionan el trombo residual con el riesgo de recurrencia, parece lógico pensar que este trombo ocasione una situación de estasis venosa que propicie la retrombosis. Sin embargo, esta explicación contrasta con los hallazgos de los estudios, que muestran que la recidiva trombótica puede ocurrir, hasta en un tercio de los pacientes, en la pierna contralateral a la afectada inicialmente (231).

Por lo tanto, la persistencia de trombo residual probablemente refleje un estado de hipercoagulabilidad subyacente que ponga al paciente en un alto riesgo de recidiva y, aunque en un trabajo realizado por Prandoni *et al* (380) se objetiva un riesgo relativo de 2.9 (CI 1.6-5.2;  $p=0.001$ ) en pacientes con trombo residual, no todos los estudios realizados llegan a la misma conclusión (376).

Se ha observado que la anticoagulación por largos periodos de tiempo reduce hasta en un 90% el riesgo de recidiva (376) y parece existir consenso en que la duración mínima del tratamiento tiene que ser de unos 3-6 meses, para evitar la alta tasa de recurrencias que ocurren durante los primeros meses tras el episodio. Se han realizado diversos estudios para evaluar los beneficios y riesgos de prolongar el tratamiento más allá de los 3 meses y se ha visto que el riesgo de recidiva durante el tratamiento es muy bajo, pero que este riesgo reaparece tras la suspensión del mismo, sobre todo durante el primer año. Para algunos autores el prolongar la anticoagulación no evita las recidivas, sino que únicamente las atrasa (60), mientras que para otros sí existe una reducción en la incidencia de recidivas si se prolonga el tratamiento 6 meses (392).

Como vemos, no queda claro si mantener el tratamiento anticoagulante durante más tiempo es beneficioso o no, ya que este tratamiento no está exento de complicaciones. Hay que tener en cuenta el riesgo de episodios hemorrágicos, tanto menores como mayores, al que está asociado y que pueden ser de más del 2% por paciente y año tras 3 meses de tratamiento (321,376,378). Por lo tanto, decidir la duración óptima del mismo y valorar el beneficio-riesgo en cada paciente es fundamental para minimizar las complicaciones.

Se acepta que para los episodios de trombosis asociados a factores de riesgo transitorios, 3 meses de anticoagulación serían suficientes, siempre que dichos factores hayan desaparecido. Pacientes cuya trombosis sea idiopática o se encuentre asociada a factores de riesgo permanentes, presentan un alto riesgo de recidiva, por lo que el tratamiento deberá prolongarse más allá de los 3 meses, e individualizarse para cada paciente (390). Sigue siendo un tema controvertido la duración de la anticoagulación en determinadas situaciones como cuando existen alteraciones en los estudios de hipercoagulabilidad (145,393).

El desarrollo de guías de predicción para recurrencia de ETV es problemático, ya que el poder estadístico de los estudios prospectivos disponibles

está limitado por el riesgo individual de cada paciente, algo que no puede tenerse en cuenta en los meta-análisis.

En 2008 fue publicado un estudio de Rodger *et al* (369) en el que, a partir de una cohorte de 646 pacientes con un primer episodio de ETV idiopática, identificaron un subgrupo de mujeres con bajo riesgo de recidiva. Para ello tenían que tener una o ninguna de las siguientes variables: hiperpigmentación, edema o eritema de la pierna afectada (síndrome posttrombótico), DD mayor o igual a 250 ng/ml durante el tratamiento, un IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup> y una edad mayor o igual a 65 años. Por lo tanto, sólo el hecho de ser varón ya suponía un factor importante de riesgo de recidiva.

El “*Vienna Prediction Score*” (385) fue publicado en 2010 en un estudio realizado en 929 pacientes con ETV idiopática seguidos durante 43 meses, de los cuales un 18.9% recidivaron. Las variables asociadas a un mayor riesgo de recidiva fueron el sexo masculino, TVP proximal o TEP y el dímero-D positivo durante el tratamiento. Uno de los inconvenientes de este modelo es su complejidad para el cálculo del riesgo.

El score DASH es una escala de predicción de riesgo de recidiva en función de 4 variables (383). La escala DASH fue diseñada a partir de un estudio con 1818 pacientes con ETV idiopática con un seguimiento medio de 22 meses. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, IMC, uso de hormonas en el momento del episodio trombótico, trombofilia, dímero-D elevado al final del tratamiento y duración de la anticoagulación. Las variables que se asociaron a un mayor riesgo de recurrencia fueron, principalmente, la elevación del DD, seguido por la edad menor de 50 años y el ser varón. El uso de tratamiento hormonal durante el episodio trombótico estuvo asociado a un menor riesgo de recidiva y se decidió incluir en el score (Tabla 27). Con respecto al DD, un 45.5% de los pacientes lo tenían positivo al mes de finalizar el tratamiento.

Tabla 27. Escala DASH

Criterios		Puntuación
Dímero-D elevado		2
Edad < 50 años		1
Varón		1
ETV asociada a tratamiento hormonal		-1
Puntuación	Recurrencia acumulada 1 año	Recurrencia acumulada 5 años
1	5.1	15.9
2	8.4	25.3
3	14.6	40.9
4	21.9	61.3

Según este estudio el riesgo anual de sangrado en pacientes con anticoagulación a largo plazo es del 1-3% en general y del 4-5% en los ancianos. Un riesgo anual de recurrencia por debajo del 5% se considera aceptable y, por tanto, un riesgo de recurrencia menor del 3% justifica la suspensión de los anticoagulantes. El score DASH de 1 o menos se asocia a una recurrencia del 3.1%, por lo que estaría justificado suspender la anticoagulación después de 3-6 meses de tratamiento. Un score DASH de 2 o más puntos indica que se debe seguir con la anticoagulación, incluso si existe riesgo de sangrado.





## **II – ANTECEDENTES DEL TEMA**



## 2. ANTECEDENTES DEL TEMA

### 2.1. RELACIÓN ENTRE EL DÍMERO-D Y LA EDAD

Como hemos visto anteriormente el dímero-D (DD) es un producto de degradación de la fibrina por la acción de la plasmina que tiene lugar durante la fibrinólisis, mecanismo que se produce cuando hay un coágulo activo. Es formado por la acción secuencial de tres enzimas: trombina, factor XIIIa y plasmina. Primero, la trombina escinde al fibrinógeno produciendo monómeros de fibrina. Segundo, la trombina activa al factor XIII, catalizando la formación de enlaces covalentes entre los dominios D en la fibrina polimerizada. Tercero, la trombina fragmenta al plasminógeno generando la plasmina, la cual escinde las uniones cruzadas de la fibrina, liberando productos de la degradación de la fibrina y exhibiendo el antígeno del DD (202,394).

El sistema fibrinolítico está mediado principalmente por la plasmina; su principal función es la proteólisis de la fibrina, limitando así la formación del trombo y la degradación de la placa. Otros componentes de este sistema son: el plasminógeno (precursor inactivo de la plasmina), activadores del plasminógeno y los inhibidores de los activadores del plasminógeno como el PAI-1, la antiplasmina y el TAFI. El sistema se activa con la unión del plasminógeno a la fibrina, seguida de la liberación de activadores del plasminógeno en respuesta al daño venoso (202,394).

Este proceso de la fibrinólisis genera el dímero-D, unos péptidos cuyo peso molecular es aproximadamente de 180.000 daltons. La vida media en plasma de los fragmentos DD es de unas 8 horas, ocurriendo su eliminación a través del riñón y del sistema retículo endotelial (395). Aproximadamente un 2-3% del fibrinógeno plasmático es convertido, de forma fisiológica, en fibrina y posteriormente degradado, por lo que pequeñas cantidades de DD pueden ser detectables en el plasma de individuos sanos.

Las pruebas comerciales modernas para la determinación del dímero-D utilizan anticuerpos monoclonales que detectan un epítipo presente en el factor

XIIIa-fragmento dominio D de la fibrina entrecruzada, pero no en productos de la degradación del fibrinógeno o de la fibrina no entrecruzada (396). Los complejos resultantes se determinan mediante técnicas de inmunoabsorción ligada a enzima (ELISA) o técnica de aglutinación. Las diferentes pruebas comercializadas, así como sus índices de sensibilidad han sido comentadas previamente y, aunque los puntos de corte los determina el fabricante de la misma se han ido estandarizando, siendo actualmente el punto de corte más frecuente el de 500 ng/ml.

La elevación de las concentraciones de DD se detecta aproximadamente una hora después del inicio de formación del trombo y puede persistir alrededor de 7 días, para descender de nuevo a valores normales (397).

Los niveles de DD en sangre estarán aumentados cuando aparezca un fenómeno trombótico, siendo un marcador muy sensible y con alto valor predictivo negativo para la ETV, principalmente en aquellos pacientes con una probabilidad clínica baja, en los que los valores de DD menores de 500 ng/ml permiten la exclusión de la enfermedad sin necesidad de más estudios (183,398,399).

Sin embargo, la utilidad del DD es diferente en función de la probabilidad clínica pretest. En un estudio realizado por Linkins *et al* (400) se vio que utilizando el punto de corte en 500 ng/ml la sensibilidad disminuía, así como la especificidad y valor predictivo negativo, de forma especialmente significativa conforme ascendíamos en la escala de riesgo, de tal manera que en pacientes con un alto riesgo según la escala de Wells (182), la utilidad del DD para excluir la enfermedad era muy limitada. Estos resultados concuerdan con otros estudios (183,401) y guías clínicas en las que no se recomienda la determinación del DD en pacientes de alto riesgo (34,183,200).

Por este motivo se ha estudiado la posibilidad de utilizar diferentes puntos de corte de DD según la probabilidad clínica (402). Linkins *et al* (400) buscaron para los pacientes con probabilidad clínica baja y alta un punto de corte en el que se mantuviera un VPN de al menos un 98%. En pacientes con probabilidad clínica baja el punto de corte elegido fue de 2100 ng/ml, en los de probabilidad alta fue de 200 ng/ml y se mantuvo el de 500 ng/ml en los de probabilidad clínica moderada. En general se vio que la sensibilidad y el VPN eran prácticamente los mismos que cuando se utilizaba el punto de corte de 500 ng/ml para todos los pacientes pero con una mejora en la especificidad, que pasó de ser de un 44.7% a

un 60.4%. Los autores concluían que el uso de puntos de corte diferentes para cada probabilidad clínica podría aumentar la utilidad del DD en el diagnóstico de la ETV.

Sin embargo, los niveles de DD también pueden verse incrementados en muchas otras circunstancias, haciendo que la especificidad y el valor predictivo positivo sean bajos. Una de ellas es la elevación prácticamente fisiológica que se produce con la edad de la persona, pudiendo ser positivo en hasta el 90% de los mayores de 80 años (50), con lo que la especificidad del DD se reduce con la edad y el rendimiento diagnóstico es menor, siendo excepcional el número de pacientes en los que vamos a poder excluir la ETV sin necesidad de realizar otras pruebas (397,403–406).

En un estudio realizado por Righini *et al* (50) se vio que en pacientes mayores de 80 años con sospecha de TEP, el número de pacientes en los que era necesario la determinación del DD para poder excluir un episodio de TEP (NNT) ascendía a 20, cuando en otro estudio realizado por Perrier *et al* (193) de pacientes con sospecha de TEP, con una edad media de 61 años, el NNT era de tan sólo 3.3.

En 1995 Hager y Platt publicaron un trabajo en el que se evaluaba la variabilidad del DD con la edad y las posibles causas del mismo (404). El estudio se realizó en 70 individuos sanos que se dividieron en 4 grupos de edad. Comparando el grupo de 11-30 años con el de 71-90 años se vio un aumento significativo de DD, fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular (VSG), leucocitos, urea, colesterol y triglicéridos en los pacientes de mayor edad, mientras que el aclaramiento de creatinina disminuía. Dado este aumento de DD con la edad, la especificidad del mismo disminuía del 100% en los individuos menores de 50 años al 71% en el grupo de 51-60 años y al 40% en los de mayor edad.

El DD es eliminado por los macrófagos y también excretado por la orina, por lo que una de las razones por las que el DD podría estar más elevado en los pacientes de edad avanzada es la disminución del aclaramiento renal. Un dato que contribuiría a esta hipótesis es la demostración de que existe una correlación inversa entre el aclaramiento de creatinina y la concentración plasmática de DD (404).

En este estudio también se observó una correlación estrecha entre el DD y la VSG, lo que sugería una relación entre el DD y la inflamación, siendo las situaciones proinflamatorias más frecuentes en los pacientes de edad avanzada, lo que también podría contribuir a la elevación de los niveles de DD.

Así mismo, esta elevación de DD se podría deber a cambios en el catabolismo del fibrinógeno. Aproximadamente un 2-3% del fibrinógeno plasmático es convertido en fibrina. En el estudio de Hager *et al* (404) las concentraciones de fibrinógeno eran un 40% mayor en el subgrupo de mayor edad, lo que induce a la formación de mayor cantidad de fibrina.

En el año 2013 se publicó un estudio prospectivo realizado por Haase *et al* (407) en una población sana de Dinamarca de 23 a 93 años, cuyo objetivo era el de establecer intervalos de referencia para el dímero-D en función de la edad y el sexo y ver qué consecuencias tenía. En el estudio se excluyeron todos aquellos individuos con enfermedades cardiovasculares, ictus, ETV, cáncer, diabetes mellitus, trombofilia, embarazo, hospitalización en el último año, cuadro infeccioso en las últimas 4 semanas y/o toma de anticonceptivos orales, antiagregantes o anticoagulantes. Un total de 1352 individuos fueron incluidos en el estudio. Se determinó la concentración plasmática de DD mediante STA-Liatest® en la mayoría de casos, menos en las 94 muestras más recientes en las que se utilizó HemosIL® test. Se clasificaron en grupos de edad: menores de 50 años, 50-60, 60-70 y mayores de 70 años y estos a su vez por sexos. En cada uno de estos subgrupos se determinaron intervalos de referencia con los valores de DD máximo y mínimo en los que el 90-95% de dicha población estuviera incluida.

En los resultados se evidenciaba que el intervalo de referencia depende de la edad, recomendando el uso de estos intervalos de referencia en vez de los puntos de corte fijos. Con respecto a la variabilidad por sexos, en sus conclusiones los autores no recomendaban la utilización de intervalos. Con respecto a la comparación entre los 2 test analizados, vieron que los resultados eran diferentes, ya que el HemosIL® test tenía menos valores positivos.

Una característica principal de este estudio es que está realizado en población sana, mientras que los estudios realizados con puntos de corte fijos están realizados en pacientes con sospecha de ETV, por lo que los resultados son difícilmente comparables entre sí.

## 2.2. ESTUDIOS SOBRE LA UTILIDAD DEL INCREMENTO EN EL PUNTO DE CORTE DEL DÍMERO-D EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Como hemos visto previamente el dímero-D aumenta con la edad. Recientemente han aparecido diversas publicaciones y estudios en los que se evalúa la utilización de diferentes puntos de corte en función de la edad del paciente, de tal forma que este punto de corte aumente con la edad y permita la exclusión de la enfermedad en un mayor número de pacientes, es decir, aumentemos la especificidad sin perder seguridad.

Se han propuesto dos formas de realizar este ajuste. Uno es mediante la utilización de puntos de corte fijos y otro es mediante un punto de corte móvil, ajustado a la edad de cada paciente.

En la actualidad, la propuesta realizada por Douma *et al* (408) en 2010 de multiplicar la edad del paciente por 10 en los mayores de 50 años y utilizar esta cifra como punto de corte a partir del cual el DD se consideraría positivo, parece ser la estrategia más aceptada y recomendada en las últimas guías clínicas (260).

### 2.2.1. Estudios realizados en pacientes con sospecha de ETV o TEP aislado

En 2007 aparece un estudio realizado por Harper *et al* (409) cuyo objetivo era la determinación de puntos de corte de DD en función de la edad del paciente. Se trata de un estudio retrospectivo donde se revisaron los valores de DD determinados en los 12 meses previos en una cohorte de pacientes ingresados por patología aguda, sin especificar la sospecha diagnóstica, aunque en la mayoría de casos sería por sospecha de ETV y de los que se recogió la edad y el sexo. La técnica de determinación de DD fue VIDAS, con una sensibilidad mayor de 95% y una especificidad del 39%.

Se analizaron un total de 6631 muestras que fueron separadas en 4 grupos de edad (16-40 años, 40-60 años, 60-80 años y mayores de 80 años). La media de los valores de DD en cada grupo fue de 294, 387, 854 y 1397 ng/ml respectivamente. Se comprobó que menos del 5% de los pacientes mayores de 80 años presentaban un DD menor de 500 ng/ml, lo que sugiere un escaso poder discriminativo en este grupo de edad.

En una segunda parte del estudio, también retrospectiva, se revisó una cohorte de 1897 pacientes con sospecha de ETV, con el objetivo de valorar el efecto de la edad en la especificidad de la técnica de determinación de DD. Con el punto de corte clásico de 500 ng/ml, la especificidad de la técnica era de un 70% en los pacientes menores de 40 años, pero caía hasta el 25% en los pacientes de 60 años y era menor del 5% en los mayores de 80 años. Además, en todos los pacientes mayores de 80 años con TVP confirmada, la concentración de DD era mayor de 1000 ng/ml y en el grupo de entre 60-80 años sólo un paciente presentaba una concentración entre 500 ng/ml y 1000 ng/ml.

Determinaron la especificidad del DD con otros puntos de corte, que fueron 750 ng/ml y 1000 ng/ml. Con el punto de corte de 750 ng/ml la especificidad en el grupo de 60-80 años ascendía al 43% y al 13% en los de más de 80 años. Con el punto de corte de 1000 ng/ml la especificidad era todavía mayor, del 55% y 27% respectivamente (Tabla 28).

Las conclusiones del estudio fueron que el DD aumentaba con la edad, teniendo escaso valor como test de exclusión en los mayores de 80 años. Los autores recomendaban aumentar el punto de corte en los mayores de 60 años y mantener el clásico de 500 ng/ml en los menores de 60 años. Además comprobaron que con el punto de corte de 1000 ng/ml no disminuía la seguridad en los mayores de 60 años.

En 2010 aparece un primer estudio de Douma *et al* (408) en el que se realiza una búsqueda de diferentes puntos de corte de DD en función de la edad con los que se pudiera conseguir un aumento de la especificidad, manteniendo la seguridad a la hora de poder excluir la enfermedad con un resultado negativo. Para ello realizan un estudio retrospectivo a partir de los datos de 3 cohortes europeas prospectivas de pacientes con sospecha de TEP, en los que la prevalencia del TEP en general era del 20-24%. De estos pacientes un total de 5132 presentaban una probabilidad clínica de TEP “poco probable” utilizando las escalas de Wells y Ginebra y en donde estaban incluidos pacientes oncológicos. La determinación del DD se realizó con 2 test diferentes según la cohorte (VIDAS® y Tina-quant®).



Los autores realizaron un análisis por curva ROC para la determinación de los diferentes puntos de corte y vieron que el DD aumentaba en 11.2 ng/ml al año. Tras este resultado desarrollaron una fórmula de uso sencillo en la práctica clínica diaria para determinar el punto de corte en función de la edad del paciente. Esta fórmula consistía en multiplicar la edad del paciente por 10 (simplificación de los 11.2 ng/ml de incremento anual) en los mayores de 50 años.

Tras la aplicación de esta fórmula en la cohorte anterior se vio un incremento del 17-20% en el número de resultados negativos, en los que se podría excluir la enfermedad sin necesidad de realizar más estudios, siendo este incremento mayor en los pacientes mayores de 70 años. Se comprobó que no existían diferencias en el VPN entre el punto de corte tradicional (500 ng/ml) y el corregido por edad, con lo que se conseguía un aumento de la especificidad manteniendo la seguridad. También demostraron que no existían diferencias entre los 2 test utilizados para la determinación del DD (Tabla 28).

En 2012 Penaloza *et al* (410) publicaron un estudio cuyo objetivo principal era la validación externa del DD corregido por edad. Realizaron un análisis retrospectivo de 3 bases de datos prospectivas de pacientes con sospecha de TEP, excluyendo aquellos que estuvieran anticoagulados. Dos de estas bases de datos eran europeas y la otra estadounidense. Para la clasificación clínica pretest utilizaron la escala de Ginebra, pero con una modificación, ya que en la base de datos americana el criterio de dolor unilateral de miembro inferior no estaba recogido, por lo que en las otras dos bases de datos realizaron el cálculo de la probabilidad clínica como si este criterio estuviera ausente. Esto es posiblemente una de las principales limitaciones de este estudio, ya que la probabilidad clínica puede estar falseada y aparecer como menor de lo que en realidad sería, lo que podría aumentar el número de falsos negativos del dímero-D.

En este estudio se utilizaron 3 tipos diferentes de métodos de determinación de DD (VIDAS®, Liatest® y MDA®). Se recogieron un total de 4537 pacientes que se clasificaron en 4 grupos de edad (<50 años, 51-65, 66-75 y >75 años) y se siguieron durante 45 días. La prevalencia de TEP fue del 10.1%.

Compararon los dos puntos de corte de DD y vieron que con la corrección por edad se incrementaba el número de pacientes con resultados negativos en casi

un 10%. Esta diferencia era todavía mayor en los mayores de 75 años, pasando de un 12.3% con el corte tradicional de 500 ng/ml a un 27.9% con el DD ajustado por edad, lo que supone un incremento del 15.6%. Con respecto al número de falsos negativos se vio que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos puntos de corte.

Los autores también calcularon el NNT, es decir, el número necesario de pacientes en los que se debe realizar el DD para encontrar un resultado negativo, y encontraron diferencias entre ambos puntos de corte que se incrementaban con la edad de los pacientes. Así en mayores de 50 años el NNT con el punto de corte de 500 ng/ml era de 2.7 y disminuía a 2.2 con el DD ajustado por edad, pero en los mayores de 75 años esta diferencia era mayor, pasando de un NNT de 8.1 a un NNT de 3.6 (Tabla 28).

Además de esto realizaron un análisis estadístico que combina información acerca de la sensibilidad y la especificidad para establecer la capacidad del test como método diagnóstico de exclusión, la razón de verosimilitud (RV) ( $RV_{neg} = (1 - \text{sensibilidad}) / \text{especificidad}$ ). Un resultado de 1 significa que el test no tiene validez diagnóstica, mientras que un resultado menor de 1 significa que sí tiene capacidad diagnóstica de exclusión. Si la  $RV_{neg}$  es  $\leq 0.5$  esta capacidad es baja, si es  $\leq 0.2$  es moderada y si es  $\leq 0.1$  es alta. En los resultados de este estudio la  $RV_{neg}$  fue de 0.08, por lo que los autores concluyen que el DD ajustado por edad se puede utilizar de forma segura como test de exclusión en pacientes con una probabilidad clínica pretest baja o moderada.

Al analizar los 3 métodos de determinación del DD vieron que no existían diferencias entre ellos.

Schouten *et al* realizaron en 2013 (411) una revisión sistemática de 5 estudios publicados antes de junio del 2012, realizados en población con sospecha de ETV en los que se revisaba la exactitud diagnóstica del dímero D utilizando el punto de corte tradicional o el ajustado por edad. La prevalencia de ETV en pacientes con probabilidad clínica no-alta era del 12.3% en menores de 50 años y ascendía al 21.5% en pacientes entre 71-80 años. La especificidad del DD corregido por edad aumentaba sobre todo en los mayores de 80 años, pasando del 14.7% al 35.2%, disminuyendo escasamente la sensibilidad de forma no significativa y

manteniéndola por encima del 97%. Concluían que en pacientes mayores de 80 años con probabilidad clínica no-alta, la utilización del DD corregido por edad permitía excluir la enfermedad en uno de cada tres pacientes sin necesidad de realizar otros estudios.

En 2014 aparece un estudio realizado por Woller *et al* (412) cuyo objetivo principal era comprobar la seguridad del DD ajustado por edad en pacientes con sospecha de TEP. Es un estudio retrospectivo realizado en EEUU a partir de pacientes en los que se había realizado un angioTC por sospecha de TEP, escogiendo los que presentaban una probabilidad clínica no-alta mediante el score de Ginebra. Por último seleccionaron aquellos pacientes con una edad mayor de 50 años. En total 923 pacientes se incluyeron en el estudio. El método de determinación de DD fue Stago® latex agglutination.

Los autores compararon los falsos negativos del punto de corte clásico de 500 ng/ml con el del DD ajustado por edad mediante la fórmula de Douma *et al* (408)(edad x 10). Es decir, pacientes con negatividad para el DD en los que al ser de riesgo no-alto se podría haber excluido la enfermedad sin necesidad de realizar angioTC pero que, sin embargo, presentaban un TEP en ese momento o bien durante un seguimiento de 90 días.

El porcentaje de pacientes con un DD negativo fue del 11.3% con el punto de corte tradicional y ascendía al 29.6% con el DD ajustado por edad. No hubo ningún falso negativo con el punto de corte de 500 ng/ml, mientras que con el DD corregido por edad 4 pacientes presentaron un TEP, aunque sólo 2 de ellos en ese momento, lo que equivaldría a un 0.7%(Tabla 28).

Con estos resultados los autores concluyen que posiblemente el uso del DD ajustado por edad sea una estrategia segura pero que no lo pueden confirmar.

También en este año aparece otro estudio realizado por Mullier *et al* (413) cuyo objetivo es comparar 5 métodos de determinación de DD y valorar el punto de corte en función de la edad propuesto por Douma *et al* (408). Este estudio tiene una primera parte prospectiva que es la de determinar el DD con los 5 tipos de test y el punto de corte tradicional de 500 ng/ml y una segunda parte retrospectiva en la que se realiza una evaluación del beneficio de utilizar el DD ajustado por edad.

La población incluida son los pacientes ambulatorios que acuden a un servicio de urgencias por sospecha de TVP y/o TEP, excluyendo las embarazadas y pacientes anticoagulados. Finalmente 430 pacientes son los incluidos en el estudio.

Las 5 técnicas de determinación de DD son las siguientes: STA-Liatest®, AxSYM® D-Dimer, VIDAS®, Innovance® D-Dimer y HemosIL® D-Dimer.

Un total de 400 pacientes presentaban un clasificación clínica pretest de riesgo bajo o medio mediante la escala de Wells. La edad media en los de bajo riesgo era de 60 +/- 18 años y en los de riesgo medio de 66 +/- 16 años. Con el corte de 500 ng/ml un total de 36.2% presentaban un resultado negativo. El NNT, es decir, el número necesario de pacientes en los que es preciso realizar el test para encontrar un resultado negativo, era de 2.8. Con el DD ajustado por edad este porcentaje ascendía al 50%. El NNT en este caso sería de 2. Con el punto de corte tradicional ningún paciente presentó un evento trombótico durante el seguimiento, mientras que con el DD ajustado por edad se hubiera perdido un paciente que sufrió un TEP durante el seguimiento de 90 días.

Al analizar los 5 tipos de técnicas de determinación de DD se vio que no existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la sensibilidad y al valor predictivo negativo. Sin embargo, el número de pacientes en los que el resultado se encontraba por debajo del punto de corte y la especificidad de la prueba eran estadísticamente diferentes, siendo STA-Liatest® el que permitía la exclusión de la ETV en un número significativamente mayor de pacientes. Estas diferencias eran menores cuando se utilizaba el DD ajustado por edad (Tabla 28).

Los autores concluían que el uso del DD ajustado por edad es costoefectivo y seguro y disminuye las diferencias existentes entre los diferentes test.

Además del DD ajustado por edad, se han evaluado otras estrategias, como el incremento por décadas de edad (ej, 600 ng/ml para pacientes entre 61-70 años). En un estudio realizado por Gupta *et al* (414) se valoraron ambas estrategias en pacientes con sospecha de TEP, viendo que aumentaba la especificidad sin disminuir la sensibilidad de forma significativa, en comparación con el punto de corte tradicional de 500 ng/ml (Tabla 28).

En un estudio retrospectivo, Polo Friz *et al* (415) analizan la utilidad del DD ajustado por edad y la utilización de un umbral de 1000 ng/ml en una población anciana, mayor de 75 años, en los que se realiza angioTC pulmonar por sospecha de TEP. Observan que ambos puntos de corte aumentan la proporción de pacientes en los que se podría excluir la embolia pulmonar sin necesidad de realizar angioTC, en un 5.2% en el caso del DD ajustado por edad y en un 6.3% en el caso del punto de corte de 1000 ng/ml, sin aumentar el número de falsos negativos. Por lo tanto, se incrementaría la especificidad sin reducir la sensibilidad. En este estudio no se hace mención a la probabilidad clínica de TEP de los pacientes (Tabla 28).

El único estudio prospectivo realizado con el objetivo de validar la fórmula del DD corregido por edad de Douma ( $\text{edad} \times 10$ ) fue publicado en 2014 en JAMA y realizado por Righini *et al* ("The ADJUST-PE Study") (416). Este estudio prospectivo y multicéntrico fue realizado en servicios de urgencias con pacientes con sospecha de TEP, excluyendo aquellos con un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min. La valoración de la probabilidad clínica se realizó mediante las escalas de Wells y Ginebra y se utilizaron 6 métodos diferentes de determinación de DD. Se realizó un seguimiento posterior de los pacientes a 3 meses.

En total se incluyeron en el estudio 3346 pacientes con sospecha de TEP, 2898 de los cuales presentaban una probabilidad clínica no-alta. De estos, un 28.2% tenían un DD negativo con el punto de corte tradicional de 500 ng/ml, pero ascendía al 39.8% con la corrección por edad, es decir, un incremento del 11.6%. Este incremento era todavía mayor en los mayores de 75 años, pasando del 6.4% al 29.7%. Ninguno de estos pacientes presentó un episodio trombótico durante el seguimiento de 3 meses y los resultados fueron homogéneos para los diferentes métodos de determinación de DD. La prevalencia de TEP en el estudio fue del 19% (Tabla 28).

También se ha demostrado la utilidad y seguridad de esta estrategia en población asiática. Un estudio publicado en 2015 por Han *et al* (417) incluía 594 pacientes con sospecha de ETV (TVP y/o TEP), de los que 373 presentaban una probabilidad clínica baja o moderada de ETV. En estos pacientes la utilización del DD ajustado por edad incrementaba en un 5.9% la proporción de pacientes en los

que la enfermedad podía ser excluida sin necesidad de realización de pruebas de imagen y sin aumentar el número de falsos negativos (Tabla 28).

Uno de los pocos estudios realizados en España sobre este tema es el de Flores *et al* (418), publicado en 2015. El objetivo de este estudio es evaluar, en una población española, la utilidad y seguridad del dímero-D ajustado por edad. Para ello incluyeron pacientes con sospecha de TEP atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital de Alcalá de Henares, entre septiembre de 2008 y octubre de 2010. Con un total de 362 pacientes se realizó un análisis retrospectivo. Se utilizó la escala de Wells de tres niveles y el análisis del DD se realizó posteriormente, con un método de alta sensibilidad (VIDAS). El seguimiento de los pacientes fue de 3 meses.

Un 91.4% de los pacientes presentaban un riesgo no-alto de TEP, siendo la prevalencia de TEP del 27%. Se objetivó una mejoría en la especificidad con la utilización del DD ajustado por edad, pasando de un 36% a un 47% en los pacientes con un riesgo no-alto de TEP, manteniendo la misma sensibilidad (100%). Se evidenció, por tanto, un incremento de un 8.7% en el número de pacientes en los que el TEP se podía excluir de forma segura con la utilización del DD ajustado por edad, ya que no hubieron falsos negativos con la utilización del mismo (Tabla 28).

Otro estudio, también publicado en 2015 y realizado por Altmann *et al* (419), evalúa la eficacia del dímero-D ajustado por edad ( $\text{edad} \times 10$ ) en 530 pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios, en los que se realiza un angioTC pulmonar por sospecha de TEP. Realizan un análisis retrospectivo y determinan que la proporción de pacientes, mayores de 50 años, en los que se podría haber evitado la realización de angioTC si se hubiera utilizado este ajuste del DD era del 4.1%. Al igual que en el anterior estudio, tampoco hubo ningún falso negativo. Esta mejora en la discriminación de los pacientes se observó tanto en los pacientes hospitalizados como en los ambulatorios, sin diferencias entre ambos.

Fuchs *et al* (420), en 2016, presentan un estudio realizado en 1241 pacientes con probabilidad baja o intermedia de TEP. De ellos, 654 tenían un DD mayor de 500 ng/ml, de los que 208 tendrían un valor normal con la utilización del DD ajustado por edad ( $\text{edad} \times 10$ ). De estos 208 pacientes sólo un paciente presentó

TEP. Los autores realizaron un análisis ROC en función de la edad, evidenciando que la edad en la que se obtenía un mejor resultado con el nuevo punto de corte era los 60 años (0.671; CI 95% 0.55-0.79).

Este mismo año aparece otro estudio realizado por Sharp *et al* (421), retrospectivo, en el que se incluían 31.094 pacientes mayores de 50 años con sospecha de TEP, en los que no se calculaba la probabilidad clínica. Evaluaban la utilidad de 3 puntos de corte, el tradicional de 500 ng/ml, un punto de corte fijo más elevado de 1000 ng/ml y el punto de corte ajustado por edad (edad x 10). Los resultados los podemos ver en la siguiente tabla (Tabla 28). Los autores concluyen que la utilización del DDedad tiene el potencial de reducir la realización de pruebas de imagen en los pacientes mayores de 50 años, en comparación con el punto de corte de 500 ng/ml, manteniendo unos buenos niveles de sensibilidad y VPN.

Como vemos, en los estudios en los que se analiza el DDedad los resultados son beneficiosos hacia la utilización de este nuevo punto de corte. Sin embargo, un reciente estudio pendiente de publicación, pone en duda el beneficio real de esta estrategia (422). Se trata de un estudio en el que se analizan muestras de sangre obtenidas de otros dos estudios prospectivos, uno de ellos realizado en pacientes con sospecha de TVP (423) y el otro en pacientes con sospecha de TEP (424). Los autores analizan tres estrategias: DDedad, un nivel de DD medio que fijan en 620 ng/ml y que corresponde al valor promedio de DD cuando se utiliza el DDedad y una tercera estrategia, que denominan estrategia inversa. Esta última está basada en catalogar de negativo el valor de DD cuando el nivel sea menor de 500 ng/ml en los pacientes con una edad mayor o igual a 66 años o, en los menores de 66 años, cuando el DD sea menor que 500 más 10 veces la diferencia entre 66 años y la edad del paciente (ej; menor de 660 ng/ml si el paciente tiene 50 años; menor de 810 ng/ml si tiene 35 años). El estudio se realiza en 1649 pacientes con probabilidad clínica baja o moderada de TVP (1011 pacientes) o de TEP (638 pacientes).

Los autores observan cómo la sensibilidad y el valor predictivo negativo son similares entre las 3 estrategias planteadas y el punto de corte tradicional de 500 ng/ml, mientras que la especificidad sí mejora con cualquiera de las tres estrategias nuevas con respecto al punto de corte de 500 ng/ml. Sin embargo, el

que los resultados sean tan similares con cualquiera de las tres estrategias podría indicar que estos resultados no apoyan la utilización del DDedad. Los autores destacan que el incremento en la especificidad y el incremento de pacientes con un DD negativo cuando se utiliza el DDedad, tal y como se ha visto en estudios previos, simplemente se debe a un incremento global en el punto de corte del DD y no tanto a un incremento del punto de corte específicamente en los pacientes de mayor edad (Tabla 28).

Sin embargo, el estudio presenta algunas limitaciones importantes, como es la combinación de pacientes con sospecha de TVP y de TEP para obtener unos resultados comunes, sin diferenciar datos entre los dos grupos. Otra limitación es el carácter retrospectivo del estudio y, por último, que la estrategia del DD medio puede parecer difícil de aplicar en la práctica clínica real, tal y como comentan otros autores (425).



REFERENCIA (autor y año)	N	EDAD	% ETV	DD NUEVO	RESULTADOS DD TRADICIONAL	RESULTADOS DD NUEVO
<b>Harper 2007</b> (409)	1897		8.69	750 y/o 1000 en >60 años	S >95% E 39% global E 25% (60-80 años) E 4.5% (>80 años)	S >95%. <u>CORTE 750</u> : E 43% (60-80 años). E 13% (>80 años). <u>CORTE 1000</u> : E 55% (60-80 años) E 27% (>80 años)
<b>Douma 2010</b> (408)	5132*		20- 24	DDedad		
Douma 2010 "Derivation"	1721	61	24		NNT 2.2 (global) NNT 18 (> 80 años)	NNT 2 (global) NNT 4.8 (> 80 años)
Douma 2010 "Validation 1"	3306	59	20		NNT 2.2 (global) NNT 6.6 (> 80 años)	NNT 2 (global) NNT 3.5 (> 80 años)
Douma 2010 "Validation 2"	1819	53	21		NNT 2.9 (global) NNT 12 (> 80 años)	NNT 2.5 (global) NNT 4.7 (> 80 años)
<b>Penalzoa 2012</b> (410)	4537	51	10.1	DDedad	NNT 2.8 (> 50 años) NNT 8.1 (> 75 años)	NNT 2.2 (> 50 años) NNT 3.6 (> 75 años)
(Europa)	1420	59	21.1		Global DD neg: 28.2% ≥ 75 años DDneg: 6.4%	Global DD neg: 39.8% ≥ 75 años DDneg: 29.7%
(EEUU)	3117	47	5.1		S 100%. E 12.4%	S 97.6%. E 32.4%
<b>Righini 2014</b> (ADJUST-PE Study) (416)	3346 2898*	63	19	DDedad	S 100% (todos los test) E 53, 39.6, 38, 40 y 47% NNT 2, 2.6, 2.8, 2.6, 2.2	S 87.5, 94, 94, 100 y 93% E 61, 53, 52, 50 y 57% NNT 1.7, 2, 2, 2.1 y 1.8
<b>Woller 2014</b> (412)	923*	67	10.3*	DDedad		Incremento: 18.3% Falso negativo: 0.7%
<b>Mullier 2014</b> (413)	430 400*	61	4.9	DDedad	S >95% E 39% global E 25% (60-80 años) E 4.5% (>80 años)	S >95%. <u>CORTE 750</u> : E 43% (60-80 años) E 13% (>80 años). <u>CORTE 1000</u> : E 55% (60-80 años) E 27% (>80 años)
<b>Polo-Friz 2014</b> (415)	481	73	22.5	1000 y DDedad	S 100% E 2.1% VPN 100% NNT 60	DD1000: S 93.6%. E 15.3%. VPN 92.4%. NNT 8. Incremento 11% DDedad: S 98.2%. E 6.9%. VPN 92.9%. NNT 17. Incremento: 4.1%
<b>Gupta 2014</b> (414)	1055	53	8.3	DDdécada y DDedad	S 100% E 7.4%	DDdéc: S 98.7%. E 13.5 DDedad: S 97.4%. E 16.7
<b>Han 2015</b> (417)	594 373*	57	32.8	DDedad	S 93.9% E 76.9% VPN 96.2%	S 95%. E 84% VPN 99.3% Incremento 5.9%
<b>Flores 2015</b> (418)	362 330*	60	27	DDedad	S 100% E 36%	S 100%. E 47% Incremento: 8.7%
<b>Sharp 2016</b> (421)	31094	65	1.6	1000 y DDedad	S 98% E 54.5% VPN 99.9%	DD1000: S 84.2%. E 75.4%. VPN 99.7% DDedad: S 92.9%. E 63.9%. VPN 99.8%
<b>Takach- Lapner 2016</b> (422)	1649*	58	6.6*	DDmedio (620), DDedad y DDinverso	S 98% E 46.8% VPN 99.7%	DDmedio: S 97.3%. E 55%VPN 99.7%. Incremento: 7.9% DDedad: S 97.3%. E 54.4%. VPN99.6%. Incremento: 7.1% DDinverso: S 98.2%. E 52.9%. VPN99.8%. Incremento: 5.7%

\* Pacientes con probabilidad clínica no-alta

### 2.2.2. Estudios realizados en pacientes con sospecha de TVP

Hass *et al* (426) realizaron un estudio que fue publicado en 2009 en el que evaluaban 3 puntos de corte de DD (500 ng/ml, 750 ng/ml y 1000 ng/ml) y analizaban 3 técnicas de determinación de DD (STA liatest®, Tina-quant® e Innovance® D-Dimer) en pacientes ambulatorios con síntomas de TVP. Se trataba de un estudio retrospectivo, en el que se analizaron 466 muestras de plasma de una cohorte previa de 812 pacientes con sospecha de TVP. Dividieron a los pacientes en 2 grupos de edad, con los 60 años como dintel.

En los resultados que obtuvieron se demostró que la especificidad disminuía con la edad, sobre todo en mayores de 80 años. Los autores proponían el umbral de 750 ng/ml como punto de corte para los mayores de 60 años, ya que aumentaba la especificidad manteniendo la sensibilidad y un VPN del 100% con las 3 técnicas.

Con el punto de corte de 1000 ng/ml se obtuvieron resultados dispares, ya que con la técnica de Tina-quant® disminuía la sensibilidad al 92.9% y el VPN al 97.9%. Con los otros 2 métodos tanto la sensibilidad como el VPN continuaban siendo del 100% con un incremento de la especificidad (Tabla 29).

En 2013 aparece un estudio italiano (Granziera *et al* (427)), prospectivo, en una población de pacientes mayores de 65 años hospitalizados por causa médica, en el que los autores buscan puntos de corte diferentes al convencional, de tal manera que se incremente la rentabilidad en el diagnóstico de la TVP asintomática.

Se recogieron un total de 199 pacientes con una edad media de 86 años a los que se realizaba una determinación de DD en las primeras 12 horas de ingreso y un doppler de miembros inferiores en las primeras 24 horas. Como método de determinación de DD se utilizó BIOPOOL DASIT®, cuyo punto de corte era de 230 ng/ml. En esta población la sensibilidad y VPN de este punto de corte fueron del 100% con una especificidad del 20%. Utilizando una curva ROC los autores eligieron el punto de corte con mayor especificidad que mantuviera una sensibilidad del 100%. Este valor fue de 492 ng/ml, con una especificidad que aumentaba al 39%, manteniendo una sensibilidad y VPN del 100% (Tabla 29).

La prevalencia de TVP asintomática al ingreso fue del 12.6% y el valor medio del DD fue de 1201 ng/ml. Con el punto de corte convencional la proporción de pacientes con DD positivo (con o sin TVP) fue del 83.9%. La conclusión de este estudio, único realizado en pacientes hospitalizados, fue que en pacientes ancianos hospitalizados el aumento del punto de corte del DD proporciona un incremento en la utilidad del DD en la exclusión de la TVP.

En 2012, Douma *et al* (428), realizaron un estudio retrospectivo para analizar la seguridad y utilidad del DD ajustado por edad combinado con la probabilidad clínica en 2818 pacientes procedentes de 5 cohortes prospectivas con sospecha de TVP, con diferentes métodos de determinación de DD. Los autores aplicaron la fórmula "edad x 10" en aquellos pacientes de más de 50 años y concluyeron que en pacientes con probabilidad clínica no-alta de presentar TVP, según la escala de Wells, el uso del DD corregido por edad incrementaba la proporción de pacientes en los que la TVP podía ser excluida sin disminuir la seguridad. Este incremento era del 6-11% en función de la cohorte y llegaba al 20-28% en los mayores de 70 años (Tabla 29).

Varios estudios posteriores han analizado esta estrategia de ajuste de DD con la edad en función de la fórmula propuesta por Douma *et al* (408).

Schouten *et al* publicaron un estudio en 2012 (429) sobre este tema. Analizaban de forma retrospectiva si el uso del DD ajustado por edad se podría trasladar al ámbito de la atención primaria en pacientes con sospecha de TVP. Para ello evaluaban 3 puntos de corte, el tradicional de 500 ng/ml, el aconsejado por Haas *et al* (426) de 750 ng/ml en pacientes mayores de 60 años y la fórmula de Douma *et al* (408) de "edad x 10" en los mayores de 50 años. En el estudio se demostraba que el uso de ambos puntos de corte nuevos, combinados con una probabilidad clínica no-alta, incrementaba considerablemente el número de pacientes en los que la TVP se podría excluir de forma segura en atención primaria.

Otro estudio realizado exclusivamente en pacientes con sospecha de TVP fue publicado en 2014 por Cini *et al* (430) y realizado en Italia, con un total de 279 pacientes con sospecha de TVP y probabilidad clínica no-alta.

Los autores, en base a que en la mayoría de los estudios realizados sobre el tema del DD corregido por edad se utilizan métodos de determinación de DD cuyos resultados viene dados en FEU (Fibrinogen Equivalent Units), lo que tratan

es de identificar puntos de corte para un tipo de test específico (HemosIL®) cuyos resultados vienen dados en D-DU (D-Dimer Units), así como evaluar su eficacia y seguridad. Este punto de corte vendrá dado tras la realización de un análisis mediante curva ROC en el subgrupo de pacientes de 60 años o más. De esta manera se identifica la cifra de 376 ng/ml como el valor que presenta la mayor especificidad preservando una sensibilidad del 100%.

En el estudio se analizan y comparan el punto de corte “tradicional” del test (230 ng/ml), con el nuevo punto de corte “modificado” (376 ng/ml para los mayores de 60 años) y con el punto de corte “ajustado por edad” propuesto por Douma *et al* (408) en los mayores de 50 años. Para obtener este último valor se multiplicará la edad del paciente por 5, ya que 1 FEU equivale a 2 D-DU.

En los resultados del estudio se observa que la sensibilidad y VPN es del 100% para los 3 tipos de punto de corte. Sin embargo la especificidad sí que varía, siendo del 40.3% para el “tradicional”, 63.7% para el “modificado” y del 67.3% para el “ajustado por edad”. En general, el porcentaje de pacientes con un DD negativo era del 35.8%, 56.6% y 59.9% respectivamente. En mayores de 80 años era de sólo el 8.8% con el punto de corte tradicional, mientras que con el modificado ascendía al 43.9% y al 56.1% con el ajustado por edad. El NNT en el global de la población estudiada era del 2.8, 1.8 y 1.7 respectivamente, siendo esta diferencia mayor en los pacientes de más de 80 años en los que era del 11.4, 2.3 y 1.8 (Tabla 29).

Los autores concluyen que sus resultados son similares a los obtenidos con métodos de DD expresados en FEU y que el uso del DD ajustado por edad en pacientes mayores con una probabilidad clínica no-alta de TVP aumenta el número de pacientes en los que se puede excluir la enfermedad de forma segura.

Tabla 29. Estudios TVP

REFERENCIA (autor y año)	N	EDAD	% TVP	TEST DD	DD NUEVO	RESULTADOS DD TRADICIONAL	RESULTADOS DD NUEVO
<b>Haas 2009</b> (426)	466 316#	60	39%	STA-Lia Tina-quant Innovance	750 y/o 1000 en >60 años	S 97%, 100% y 100% E 43%, 51.5% y 43%	DD750: S 97%, 95% y 95% E 58%, 69% y 61% DD1000: S 95%, 89.5% y 94% E 66%, 78% y 68%
<b>Granziera</b> 2013 (427)	199	86.3	12.6%	Biopool Dasit	492	S 100% E 20%	S 100% E 39%
<b>Douma 2012</b> (428)	2818 1887#*				DDedad	NNT: 2.4 (5.9 en >80 años)	NNT: 2 (2.3 en >80 años)  Incremento: 8.6% (24% en >80 años)
Douma 2012 (Cohorte 1)	812 475*	59	39%	Tinaquant			Incremento 5%
Douma 2012 (Cohorte 2)	474 419*	61	23%	VIDAS			Incremento 9%
Douma 2012 (Cohorte 3)	359 297*	66	23%	STA- Liatest			Incremento 10%
Douma 2012 (Cohorte 4)	556 484*	65	10%	MDA			Incremento 10%
Douma 2012 (Cohorte 5)	617 212#	58	37%	Sta-Liatest y Tinaquant			Incremento: 8% (33% en >70 años)
<b>Schouten 2012</b> (429)	1374 647#	59	20%	VIDAS y Tinaquant	750 en >60 años y DDedad	NNT 2.4 (global) NNT 4.8 (> 80 años)	DD750: NNT 2.1 (global) NNT 3 (> 80 años) DDedad: NNT 2.1 (global) NNT 2.8 (> 80 años)
<b>Cini 2014</b> (430)	326 279*	67	16.6% 11%*	Liatest y HemosIL	376 en >60 años y DDedad	S 100% E 40.3%	DD376: S 100% E 63.7% DDedad: S 100% E 67.3%
#Pacientes con probabilidad clínica "improbable"							
* Pacientes con probabilidad clínica "no-alta"							



## **III - OBJETIVOS**





### III. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar la utilidad y seguridad del incremento del punto de corte del dímero-D con la edad del paciente en el algoritmo diagnóstico de la trombosis venosa profunda.

#### 3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar la utilidad y seguridad del dímero-D ajustado por edad ( $DD = \text{edad} \times 10$ ) en los pacientes mayores de 50 años.
- Determinar la utilidad y seguridad del punto de corte de 750 ng/ml en los pacientes mayores de 60 años.
- Comparar los nuevos puntos de corte con el tradicional de 500 ng/ml.
- Evaluar los 3 puntos de corte en los diferentes rangos de edad.



## **IV - MATERIAL Y MÉTODOS**



## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. DISEÑO

- **Tipo de estudio:** Estudio observacional, retrospectivo en el que se evalúan dos puntos de corte de dímero-D en el algoritmo diagnóstico de la TVP y se comparan con el punto de corte tradicional.

- **Ámbito del estudio:** Servicios de Urgencias del Hospital Universitario Santa Lucía (HUSL) de Cartagena y Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM) de San Javier, ambos en la Región de Murcia. El HUSL es el hospital de referencia del Área II de Salud de la Región de Murcia, consta de unas 667 y atiende a una población de 279.000 tarjetas individuales sanitarias. El HULAMM es el hospital de referencia del Área VIII de Salud, consta de unas 170 camas en utilización y presta servicio a una población de unos 100.000 habitantes fijos.

- **Periodo del estudio:** Desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre del 2013. Se realizará un seguimiento posterior de todos los pacientes a través de la historia clínica informatizada durante los 30 días siguientes a la realización de la primera ecografía.

### 4.2. SUJETOS

- **Criterios de inclusión:** Pacientes en los que se haya realizado una ecografía doppler, solicitada desde los Servicios de Urgencias Hospitalarias del HUSL y HULAMM en el año 2013.

- **Criterios de exclusión**

- Menores de 18 años
- Embarazo o puerperio
- Ausencia de dímero-D en el momento de la realización de la ecografía
- Realización de la ecografía por un motivo distinto al de la sospecha de TVP: patología arterial, sospecha de TEP y no de TVP, etc.

- Ecografía de miembro superior
- Paciente hospitalizado

**- Muestreo**

- Muestreo no probabilístico, consecutivo
- La captación de pacientes se realizará mediante la recuperación de las ecografías-doppler realizadas en los servicios de radiología de ambos hospitales, derivados desde el circuito de urgencias de pacientes ambulatorios.
- Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no estén recibiendo tratamiento anticoagulante, en el momento de la consulta en Urgencias y la realización de la ecografía venosa, formarán parte de la “cohorte de estudio”.

#### 4.3. MÉTODOS DE MEDIDA

**- Cálculo de la probabilidad clínica**

Para calcular la probabilidad clínica de TVP se ha utilizado la escala dicotómica de Wells, que clasifica a los pacientes en 2 categorías: probable e improbable. La escala está formada por 10 ítems. Aquellos pacientes con menos de 2 puntos son clasificados como “improbable” y aquellos con 2 o más puntos serían clasificados como “probable” (Tabla 5c). En el algoritmo diagnóstico utilizado los pacientes clasificados como “probable” son sometidos directamente a ecografía doppler, mientras que los clasificados como “improbable” son a los que se les determina el dímero-D. Los resultados positivos son sometidos a ecografía doppler y en el caso de resultados negativos se excluye la enfermedad sin necesidad de realizar más estudios.

**- Determinación de dímero-D**

En este estudio se ha utilizado el método STA®-Liatest® D-DI, diseñado para la determinación cuantitativa del dímero-D en el plasma mediante un método inmunoturbidimétrico. Esta determinación se basa en el aumento de la turbidez de una suspensión de micropartículas de látex mediante fotometría. Cuando las microesferas de látex, sobre cuya superficie se han fijado anticuerpos específicos del dímero-D, se mezcla con el plasma, la reacción antígeno-anticuerpo que ocurre provoca la aglutinación de las microesferas. Este fenómeno

conduce al aumento de la turbidez de la mezcla de la reacción, siendo la magnitud de este fenómeno dependiente de la cantidad de DD contenida en el plasma.

Para la obtención de la muestra se extraen 9 ml de sangre que se introduce en un bote con citrato trisódico y se centrifuga durante 15 minutos a 2000-25000 g.

Los niveles de DD se expresan en FEU (Fibrinogen Equivalent Units). Por definición, una FEU es la cantidad de fibrinógeno inicialmente presente que lleva al nivel observado de dímero-D. El punto de corte con este método es de 500 ng/ml FEU, considerándose positivas aquellas determinaciones que iguallen o superen este umbral. El intervalo de medición está entre 0.27 y 4.00 ng/ml (FEU).

Este método presenta una alta sensibilidad (93% en TVP y 95% en TEP), un valor predictivo negativo del 95-100% y una especificidad intermedia.

Para la realización del estudio se han analizado tres puntos de corte diferentes:

- Punto de corte tradicional: 500 ng/ml para todos los pacientes (DD500), independientemente de su edad.
- Puntos de corte nuevos:
  - Dímero-D ajustado por edad (DDedad): punto de corte individual, multiplicando la edad del paciente por 10 para aquellos pacientes mayores de 50 años. En los menores de 50 años se utilizará el punto de corte de 500 ng/ml.
  - Punto de corte de 750 ng/ml (DD750): incremento del punto de corte a 750 ng/ml en aquellos pacientes mayores de 60 años. En los menores de 60 años se utilizará el punto de corte de 500 ng/ml.

#### **- Ecografía doppler**

Para la realización de la ecografía doppler, como método diagnóstico o de exclusión de la TVP, se utilizaron dos ecógrafos diferentes en cada hospital. En el HUSL se utilizó un ecógrafo de la marca Siemens, modelo Acuson S2000 y en el HULAMM un ecógrafo de la marca Philips, modelo iU22.

El protocolo de exploración se realiza en la extremidad sintomática, con exploración de los territorios femoral común y superficial, poplíteo, unión de la safena con la femoral común y drenaje proximal de las venas tibiales y peroneas.

La exploración de los sectores femorales se realiza con el paciente en decúbito supino. El sector poplíteo es preferible con el paciente en decúbito prono, pero en los casos de movilidad limitada se puede realizar con el paciente en decúbito supino, elevación de la pierna y colocación del transductor por debajo de la región a explorar.

El diagnóstico se realiza por la presencia de trombo intraluminal y/o ausencia de compresibilidad parcial o completa de la vena. El examen se completa con la adición de doppler, que ayuda a valorar la permeabilidad de las venas y la dirección del flujo sanguíneo.

#### 4.4. VARIABLES A ESTUDIO

##### - Variables cualitativas

- Sexo: varón/mujer
- Hospital: HUSL/HULAMM
- Tabaquismo activo: si/no
- Obesidad: si/no
- Varices / Insuficiencia venosa crónica: si/no
- Cáncer activo: si/no
- Tipo de cáncer y tratamiento actual
- Tratamiento hormonal: si/no
- Tipo de tratamiento hormonal
- ETV previa: si/no
- ETV familiar: si/no
- Trombofilia previa: si/no
- Cirugía previa: si/no
- Inmovilización previa: si/no
- Viaje previo: si/no
- Enfermedad inflamatoria crónica (EIC): si/no
- Tipo de EIC: enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, psoriasis, lupus, vasculitis, esclerosis cutánea y pacientes trasplantados.



- Otras comorbilidades (si/no): HTA, DM, DLP, asma/EPOC, FA, ICC, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, ictus, enfermedad renal crónica, hepatopatía, infección por VIH
- Consumo de venotónicos: si/no
- Consumo de antiagregantes: si/no
- Consumo de anticoagulantes: si/no
- Consumo de AINEs de forma habitual: si/no
- Consumo de corticoides de forma habitual: si/no
- Probabilidad clínica TVP (escala de Wells modificada): probable/improbable
- Signos TVP en miembros inferiores: dolor, inflamación, rubor y calor: si/no
- Presencia de cordón venoso indurado: si/no
- Hallazgos de la ecografía-doppler: trombosis venosa superficial, trombosis venosa profunda
- Localización del trombo (venas afectadas)
- Diagnóstico al alta de urgencias
- Síntomas de TEP: disnea, dolor torácico, tos, hemoptisis: si/no
- Probabilidad clínica de TEP (escala de Wells): probable/improbable
- TEP confirmado: si/no
- Localización TEP
- Tratamiento ETV
- Seguimiento 30 días: si/no
- Recidiva ETV durante el seguimiento: si/no
- Hemorragia mayor durante el seguimiento: si/no
- Éxito: si/no
- **VARIABLES CUANTITATIVAS:**
  - Número de registro
  - Número de Historia Clínica
  - Fecha de realización de la ecografía doppler
  - Edad
  - Peso (kg), talla (m), IMC (kg/m<sup>2</sup>)

- En caso de cirugía, inmovilización o viaje previo: tiempo desde el mismo (días)
- Duración de los síntomas (días)
- Datos analíticos en Urgencias: creatinina, filtrado glomerular (ml/min), fibrinógeno (mg/dl), TP (%), TTPa (segundos) y dímero-D (ng/ml)
- En caso de ETV, hemorragia o éxitus: fecha del mismo
- Tiempo total de seguimiento (meses)

#### 4.5. RECOGIDA DE VARIABLES

Se realizará a través la historia clínica informatizada, mediante unas hojas de recogida de datos diseñadas para tal fin.

#### 4.6. ANÁLISIS DE DATOS

Se realizará mediante el programa estadístico SPSS20. La significación estadística se alcanzará cuando el valor de "p" sea inferior a 0.05.

- **Descripción de la muestra:**
  - Se describirán las características del total de sujetos incluidos en el estudio, así como las características de los sujetos incluidos en la cohorte de estudio.
  - Las variables discretas se describirán mediante tablas de frecuencias.
  - Las variables continuas se describirán mediante medidas de tendencia central como la media en el caso de variables que sigan una distribución normal y la mediana en el caso de distribuciones no normales. Como medidas de dispersión o variabilidad se utilizarán la desviación estándar y/o el rango intercuartílico, respectivamente.
- **Análisis simple:**
  - Se estudiará la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.
  - La comparación entre variables cualitativas se realizará mediante el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, cuando proceda.

- La comparación entre una variable cualitativa dicotómica y una cuantitativa que siga una distribución normal se realizará mediante el test de la T-Student. En el caso de una variable cualitativa con más de dos categorías se utilizará el análisis de la varianza (ANOVA).
- La comparación entre variables cuantitativas se realizará mediante regresión logística simple.
- Para determinar la capacidad diagnóstica de una prueba o algoritmo se calcularán la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa (RV+, RV-), área bajo la curva ROC y NNT.

Una medida clave de un modelo de predicción es su capacidad de diferenciar a los individuos que sufrirán el evento de los que no. El área bajo la curva (AUC-ROC) es la medida más utilizada para cuantificar la capacidad de discriminación. La interpretación consiste en la probabilidad de clasificación correcta para un par de pacientes, con y sin el resultado evaluado (431).

El NNT o número necesario de pacientes a tratar es una extrapolación del número necesario de pacientes a tratar (también NNT) aplicado a los modelos de decisión. El NNT se utiliza cada vez con más frecuencia en la medicina basada en la evidencia, ya que sirve para expresar los beneficios de utilizar un tratamiento o actividad preventiva sobre un control, interpretándolo de forma coloquial como “el precio a pagar para obtener un beneficio” (432).

Estos parámetros también se calcularán para diferentes rangos de edad: <50 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79 años y  $\geq 80$  años, así como un subgrupo de todos aquellos pacientes  $\geq 60$  años.

- Para la comparación de nuevos modelos con modelos anteriores utilizaremos el índice de reclasificación neta (NRI) y el índice de mejora de la discriminación (IDI).

El índice de reclasificación neta (NRI) y el beneficio neto (BN) que se utilizan para la evaluación del valor incremental de un nuevo marcador. El NRI se centra en la reclasificación en sentido correcto de los pacientes en los que se utiliza el nuevo marcador (433), mientras que el BN es una medida enfocada a la utilidad clínica de dicho marcador (434). El NRI cuantifica lo

que mejora la clasificación para los eventos con el nuevo método, descontando lo que empeora para los no eventos. El resultado indica el porcentaje de casos que globalmente se reclasificarían de forma correcta con el nuevo modelo (435). El IDI representa lo que mejora en promedio el nuevo modelo en cuanto a la predicción de más verdaderos eventos, descontando lo que empeora por la predicción de falsos eventos. El IDI es una medida que integra la reclasificación neta sobre todos los posibles puntos de corte para la probabilidad del resultado. Es equivalente a la diferencia en las pendientes de discriminación de 2 modelos (436).

- Para la evaluación de modelos de predicción utilizaremos el beneficio neto.

El beneficio neto (BN) es un tipo de análisis de decisión, en el que los beneficios y los daños se ponen en la misma escala, de forma que se puedan comparar directamente. Se cuantifican los daños y los beneficios de forma que conduzcan a un umbral de decisión óptimo (434) enfocado a la práctica clínica, de tal forma que normalmente elegiremos la estrategia con un mayor beneficio neto.

El BN se calcula mediante la fórmula:  $BN = (VP - wFP)/N$ . Donde VP es el número de clasificaciones verdaderas positivas, FP el número de falsos positivos, N el número total de individuos y  $w$  el *threshold probability* o probabilidad umbral. El *threshold probability* es el resultado del cociente daño/beneficio, según el límite de probabilidad o riesgo que estemos dispuestos a asumir. El valor de corte para la aplicación clínica de un modelo de predicción a menudo no se define de manera precisa, es decir, que el cociente daño/beneficio puede no ser conocido o puede variar en función de la opinión de cada médico. Vickers y Elkin (434) propusieron utilizar una gama de puntos de corte y calcular el BN para cada valor. El resultado se puede representar gráficamente mediante una curva de decisión.

Un resultado positivo del BN se interpreta como el aumento neto de las clasificaciones positivas verdaderas y la disminución de las clasificaciones falsas positivas.

## **V - RESULTADOS**



## V. RESULTADOS

Se seleccionaron las ecografías doppler solicitadas a lo largo del año 2013 desde los servicios de urgencias de dos hospitales de la Región de Murcia, el Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena (HUSL) y el Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM) ubicado en el municipio de San Javier. Se obtuvieron un total de 732 exploraciones.

Fueron excluidos 80 pacientes por tratarse de mujeres gestantes (12 pacientes), puérperas (6 pacientes), ser la ecografía de miembro superior (9 pacientes), haberse realizado para valoración de territorio arterial (2 pacientes) o del territorio venoso pero dentro de sospecha de TEP y no de TVP (2 pacientes), o bien por no tener la determinación del dímero-D en Urgencias (31 pacientes). También se excluyeron las que se solicitaron dentro del ámbito de hospitalización (18 pacientes). Finalmente 652 exploraciones fueron incluidas en el estudio. De ellas, 492 fueron realizadas en el HUSL y 160 en el HULAMM (Gráfico 1).

Gráfico 1. Flujo de inclusión de pacientes en el estudio



Se utilizó la escala dicotómica de Wells para la valoración clínica, en la que se tiene en cuenta el haber presentado un episodio previo de TVP y que clasifica a los pacientes como “probable” de tener una TVP si presentan dos o más puntos o “improbable” de sufrir una TVP si tienen menos de dos puntos (ver apartado 1.5.1.1, tabla 5c). Para la determinación del dímero-D se utilizó el método STA®-Liatest® D-DI (ver apartado 4.1), cuyo punto de corte es 500 ng/ml FEU, a partir del cual se consideraría positivo.

## 5.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

### 5.1.1 Características generales en el global de pacientes

Las características generales de los pacientes incluidos en el estudio pueden verse en la siguiente tabla (Tabla 30). Del global de pacientes incluidos en el estudio 262 eran varones (40%) y 390 mujeres (60%) (Gráfico 2), con una edad media de 66 años (Gráfico 3). De los 652 pacientes, 546 eran mayores de 50 años (84%) y 466 (72%) mayores de 60 años (Gráfico 4). Como vemos en los siguientes gráficos la edad no seguía una distribución normal, según el test de Kolmogorov-Smirnov.

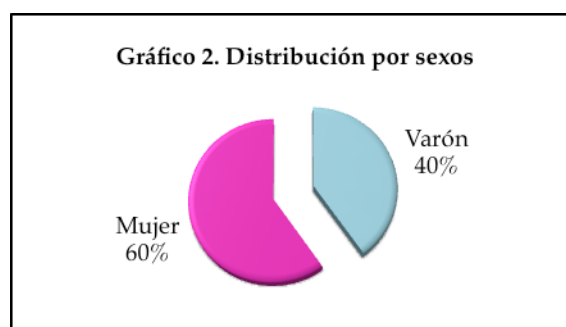




Gráfico 3. Histograma edad

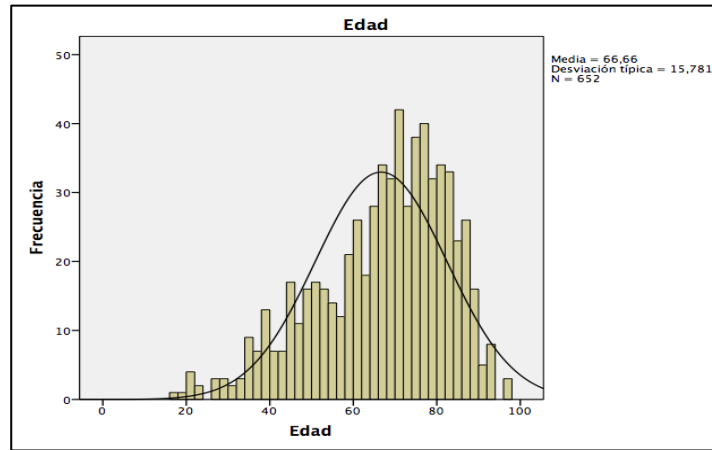


Gráfico 4. Distribución por edad

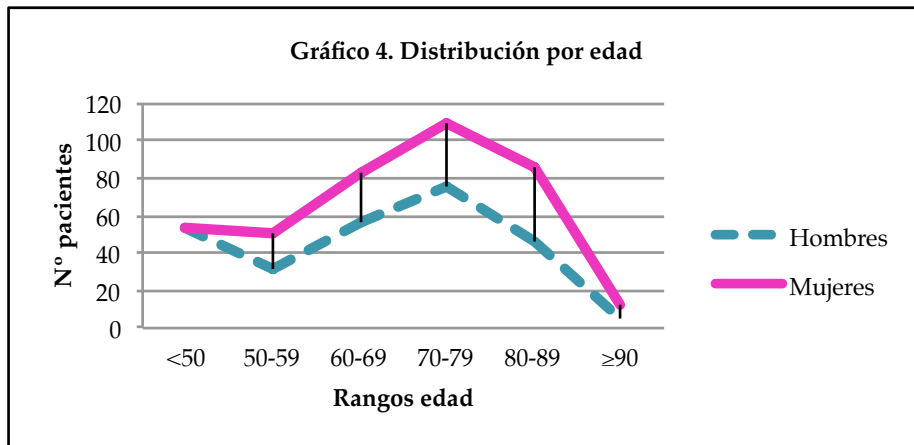


Tabla 30. Características generales de los pacientes

Características basales	Total pacientes N=652
Sexo varón	262 (40%)
Edad media (años)(media±SD)	67±15
Edad media (años)(mediana (RIC))	70 (22)
Edad media hombres(años)	65±16
Edad media mujeres(años)	68±15
Edad ≥ 50 años	546 (84%)
Edad ≥ 60 años	466 (72%)

Con respecto a las comorbilidades (Tabla 31), 501 pacientes (77%) presentaban algún tipo de comorbilidad o enfermedad crónica, siendo lo más frecuentes los factores de riesgo cardiovasculares clásicos como la hipertensión arterial (321 pacientes, 49%), la dislipemia (189 pacientes, 29%) y la diabetes mellitus (141 pacientes, 22%). Además, 222 pacientes (59%) eran obesos. Con respecto a las cardiopatías crónicas, 46 pacientes presentaban insuficiencia cardiaca crónica (6.9%), 49 padecían cardiopatía isquémica crónica (7.4%) y 50 pacientes fibrilación auricular (7.5%). También se observó que 51 pacientes habían sufrido un ictus previo (7.7%) y que 17 presentaban arteriopatía periférica (2.5%). La nefropatía crónica estaba presente en 46 pacientes (7%) y la hepatopatía en 17 (2.5%), mientras que 57 pacientes (8.7%) presentaban algún tipo de cáncer activo en el momento de la visita a Urgencias, siendo los más frecuentes los de próstata y mama.

En cuanto a la toma de fármacos (Tabla 31), 160 pacientes (25%) estaban recibiendo algún tipo de tratamiento antiagregante, 72 pacientes (11%) estaban anticoagulados, 47 (7.2%) recibía tratamiento con venotónicos y 29 pacientes (4.4%) estaban recibiendo tratamiento con HBPM a dosis profilácticas. Con respecto a los antiinflamatorios, 78 pacientes (34%) tomaban AINEs de forma crónica y 11 pacientes (1.7%) corticoides orales.

Tabla 31. Comorbilidades de los pacientes	
	Total pacientes N=652
<b>Comorbilidades</b>	
Obesidad (N=374)	222 (59%)
Hipertensión arterial	321 (49%)
Diabetes mellitus	141 (22%)
Hiperlipemia	189 (29%)
Hiperuricemia	36 (5.5%)
Broncopatía crónica	101 (16%)
Fibrilación auricular	50 (7.7%)
Insuficiencia cardíaca crónica	46 (7.1%)
Cardiopatía isquémica	49 (7.5%)
Arteriopatía periférica	17 (2.6%)
Ictus previo	51 (7.8%)
Nefropatía crónica	46 (7.1%)
eTFG (CKDEPI) (media±SD)	76±27
eTFG (CKDEPI) (mediana (RIC))	79 (41)
≥60 mL/min	452 (69%)
30-60 mL/min	174 (27%)
<30 mL/min	26 (4.0%)
Hepatopatía crónica	17 (2.5%)
Infección por VIH	2 (0.3%)
<b>Tratamientos concomitantes</b>	
Antiagregantes	160 (25%)
Anticoagulantes	72 (11%)
Venotónicos	47 (7.2%)
AINEs	78 (12%)
Glucocorticoides	11 (1.7%)

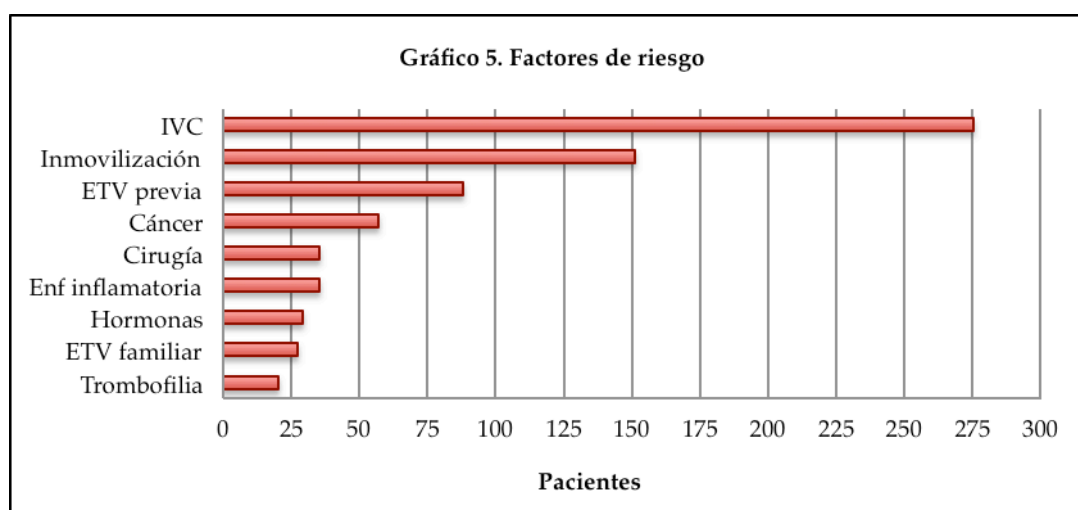
Con respecto a los factores de riesgo de ETV (Tabla 32), 275 pacientes (42%) presentaban insuficiencia venosa crónica, casi un 30% del total de pacientes habían estado inmovilizados o habían sufrido algún tipo de cirugía previa y 88 (14%) habían sufrido un episodio de ETV previa.

Tabla 32. Factores de riesgo de ETV en el total de pacientes

Factores de riesgo	Total pacientes N=652
Cirugía previa	35 (5.4%)
Inmovilización previa	151 (23%)
Cáncer activo	57 (8.7%)
Tratamiento hormonal	29 (4.4%)
Enfermedad inflamatoria crónica	35 (5.4%)
Viaje prolongado	9 (1.4%)
ETV previa	88 (14%)
Trombofilia previa	20 (3.3%)
ETV familiar	27 (4.1%)
Insuficiencia venosa crónica	275 (42%)

Otros factores de riesgo fueron la presencia de cáncer en 57 pacientes (8.7%) y, menos frecuente, el antecedente de cirugía previa (5.4%), el tratamiento hormonal (4.4%), los antecedentes familiares de ETV (4.1%) y la trombofilia previamente conocida (3.3%) (Gráfico 5).

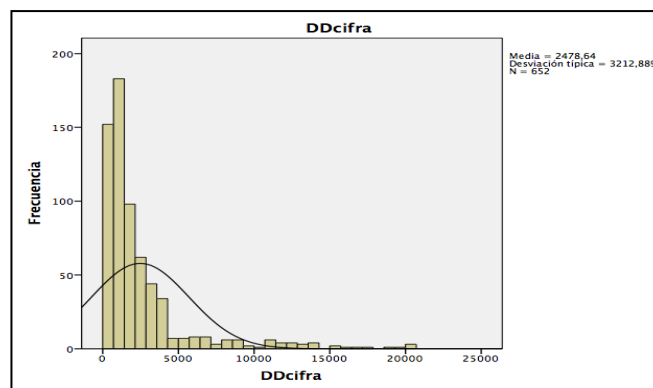
Como forma de simplificación se han incluido dentro del concepto de enfermedad inflamatoria crónica diferentes entidades como la enfermedad inflamatoria intestinal, patologías reumatológicas y otras enfermedades como la psoriasis o la miastenia gravis, que presentan un riesgo aumentado de ETV por la situación proinflamatoria sistémica que conllevan.



La TVP se confirmó en 119 pacientes, lo que supone un 18% del total de la población estudiada. Del total de pacientes, 315 (48%) presentaban síntomas en el miembro inferior derecho y 322 (49%) en el izquierdo. Sólo 15 pacientes (2.3%) presentaban síntomas bilaterales (Tabla 33). Con respecto a la presencia de TEP sólo 12 pacientes (1.8%) en los que se confirmó la TVP presentaron síntomas compatibles y en todos ellos se confirmó la embolia pulmonar.

La distribución de los valores de dímero-D en la muestra no sigue una distribución normal (Gráfico 6), siendo la media de 2479 ng/ml (desviación típica = 3212) y la mediana de 1365 ng/ml (RIC = 2037).

Gráfico 6. Histograma dímero-D

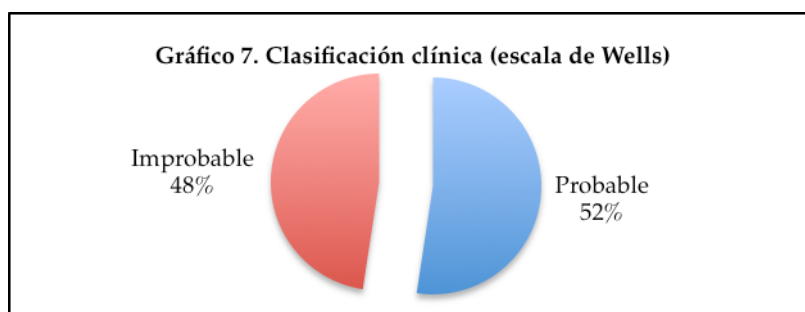


Del global de pacientes, 570 (87%) tenían un valor de DD mayor de 500 ng/ml, 517 pacientes (79%) lo tenían mayor de 750 ng/ml y 519 pacientes (80%) tenían un DD positivo utilizando la corrección por edad según la fórmula propuesta por Douma *et al* (408) (Tabla 33).

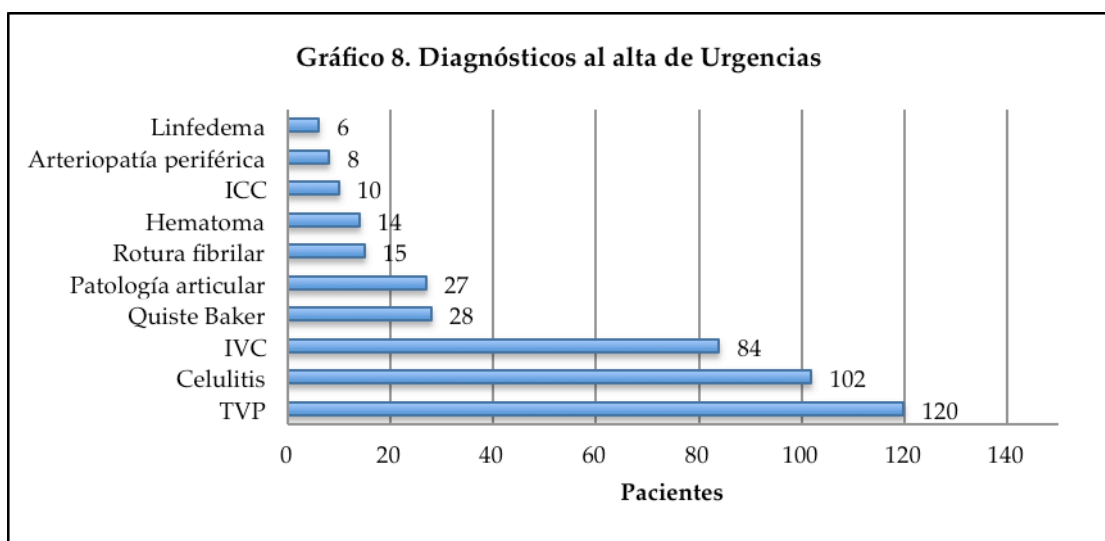
Tabla 33. Datos relacionados con la ETV

Características del episodio	Total de pacientes N=652
TVP confirmada	119 (18%)
Días de síntomas (media $\pm$ SD) (N=626)	7.7 $\pm$ 10.1
Días de síntomas (mediana (RIC))	4.0 (6.0)
<b>Localización</b>	
Derecha	315 (48%)
Izquierda	322 (49%)
Bilateral	15 (2.3%)
<b>Probabilidad de Wells</b>	
Probable	342 (53%)
Improbable	310 (47%)
Valor de D-dímero (media $\pm$ SD)	2,478 $\pm$ 3,213
Valor de D-dímero (mediana (RIC))	1,365 (2,038)
D-dímero >500 ng/mL	570 (87%)
D-dímero >750 ng/mL	517 (79%)
D-dímero corregido por edad elevado	519 (80%)
Síntomas de TEP	12 (1.8%)
TEP confirmado	12 (1.8%)

Con respecto a la probabilidad clínica de TVP, se utilizó la escala dicotómica de Wells. Un total de 310 pacientes (48%) presentaron una puntuación menor de 2 puntos, por lo que fueron incluidos dentro de la categoría de “improbable” (Gráfico 7).



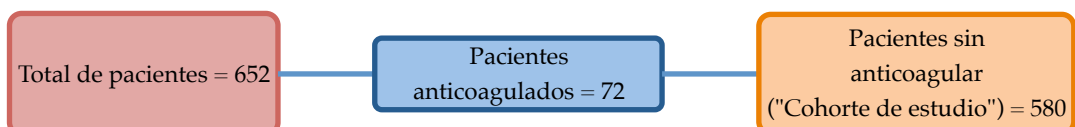
Los diagnósticos al alta de urgencias más frecuentes, al margen del de TVP, fueron los de insuficiencia venosa crónica (84 pacientes) y celulitis (102 pacientes), siendo este último el más prevalente (Gráfico 8). Entre ambos diagnósticos abarcaban casi un tercio del total de los pacientes (186 pacientes, 29%).



### 5.1.2. Características generales en la cohorte de estudio

Dado que el tratamiento anticoagulante puede interferir en el valor del dímero-D de los pacientes, el análisis principal del estudio se ha realizado excluyendo a estos pacientes. Por lo tanto, tendríamos el grupo del total de pacientes y el subgrupo de los pacientes sin anticoagular, que será al que denominaremos "cohorte de estudio" (Gráfico 9).

**Gráfico 9. Cohorte de estudio**



Antes de continuar con los resultados del estudio vamos a analizar las características de los pacientes de nuestra cohorte de estudio y compararlas con aquellos pacientes que estaban recibiendo tratamiento anticoagulante y que serán excluidos del análisis principal del estudio.

Como podemos ver en la siguiente tabla (Tabla 34) las características basales de los pacientes en los dos subgrupos son muy similares.

Características basales	Total de pacientes N=652	Pacientes anticoagulados N=72	Cohorte de estudio N=580
Sexo varón	262 (40%)	30 (42%)	232 (40%)
Edad (años)(media±SD)	67±15	66±16*	70±16
Edad (años)(mediana (RIC))	70 (22)	74 (17)‡	69 (21)
Edad ≥ 50 años	546 (84%)	65 (90%)	481 (83%)
Edad ≥ 60 años	466 (72%)	57 (79%)	409 (71%)

\*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001

En cuanto a las comorbilidades (Tabla 35), vemos cómo los pacientes anticoagulados tenían una mayor prevalencia de HTA (61% vs 48%), hiperuricemia (11% vs 4.8%), FA (49% vs 2.6%), ICC (21% vs 5.3%) y/o ictus previo (14% vs 7.1%) que en la cohorte de estudio, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Este subgrupo también presentaba un filtrado glomerular más bajo, ya que la prevalencia de pacientes con un FG mayor de 60 ml/min era de un 49%, comparado con un 72% en la cohorte de estudio (p<0.001).



Tabla 35. Comorbilidades en los subgrupos

Comorbilidades	Total de pacientes N=652	Pacientes anticoagulados N=72	Cohorte de estudio N=580
Obesidad (N=374)	222 (59%)	34 (62%)	188 (59%)
Hipertensión arterial	321 (49%)	44 (61%)*	277 (48%)
Diabetes mellitus	141 (22%)	21 (29%)	120 (21%)
Hiperlipemia	189 (29%)	21 (29%)	168 (29%)
Hiperuricemia	36 (5.5%)	8 (11%)*	28 (4.8%)
Broncopatía crónica	101 (16%)	15 (21%)	86 (15%)
Fibrilación auricular	50 (7.7%)	35 (49%)‡	15 (2.6%)
Insuficiencia cardiaca crónica	46 (7.1%)	15 (21%)‡	31 (5.3%)
Cardiopatía isquémica	49 (7.5%)	8 (11%)	41 (7.1%)
Arteriopatía periférica	17 (2.6%)	2 (2.8%)	15 (2.6%)
Ictus previo	51 (7.8%)	10 (14%)*	41 (7.1%)
Nefropatía crónica	46 (7.1%)	9 (13%)	37 (6.4%)
eTFG (CKDEPI) (media±SD)	76±27	77±26†	66±31
eTFG (CKDEPI) (mediana (RIC))	79 (41)	58 (51)	80 (39)
≥60mL/min	452 (69%)	35 (49%)‡	417 (72%)
30-60 mL/min	174 (27%)	31 (43%)	143 (25%)
<30 mL/min	26 (4.0%)	6 (8.3%)	20 (3.4%)
Hepatopatía crónica	172.6 (%)	0	17 (2.9%)
Infección por VIH	2 (0.3%)	0	2 (0.3%)

\*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001

En relación a la toma de antiagregantes, venotónicos, AINEs y corticoides, no hubo diferencias (Tabla 36). En cambio, en los pacientes anticoagulados sólo un 13% tomaba antiagregantes (un 26% en la cohorte de estudio;  $p < 0.05$ ), siendo mucho mayor la toma de AINEs (24% vs 11%;  $p < 0.01$ ).

Tabla 36. Tratamientos concomitantes en los subgrupos

Tratamientos concomitantes	Total de pacientes N=652	Pacientes anticoagulados N=72	Cohorte de estudio N=580
Antiagregantes	160 (25%)	9 (13%)*	151 (26%)
Venotónicos	47 (7.2%)	3 (4.2%)	44 (7.6%)
AINEs	78 (12%)	17 (24%)†	61 (11%)
Glucocorticoides	11 (1.7%)	1 (1.4%)	10 (1.7%)

\*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001

Con respecto a los factores de riesgo de TVP (Tabla 37), las diferencias fundamentales aparecieron al analizar el subgrupo de pacientes anticoagulados, en el que el antecedente de cirugía previa era significativamente más prevalente que en la cohorte de estudio (17% vs 4%;  $p < 0.001$ ).

Tabla 37. Factores de riesgo de TVP en los subgrupos

Factores de riesgo	Total de pacientes N=652	Pacientes anticoagulados N=72	Cohorte de estudio N=580
Cirugía previa	35 (5.4%)	12 (17%)‡	23 (4.0%)
Inmovilización previa	151 (23%)	18 (25%)	133 (23%)
Cáncer activo	57 (8.7%)	8 (11%)	49 (8.4%)
Tratamiento hormonal	29 (4.4%)	3 (4.2%)	26 (4.5%)
Enfermedad inflamatoria crónica	35 (5.4%)	4 (5.6%)	31 (5.3%)
Viaje prolongado	9 (1.4%)	0	9 (1.6%)
ETV previa	88 (14%)	21 (29%)	67 (12%)
Trombofilia previa	20 (3.3%)	10 (14%)‡	10 (1.9%)
ETV familiar	27 (4.1%)	2 (2.8%)	25 (4.3%)
Insuficiencia venosa crónica	275 (42%)	34 (47%)	241 (42%)

\* $p < 0.05$ ; † $p < 0.01$ ; ‡ $p < 0.001$

La prevalencia de TVP entre los pacientes anticoagulados fue significativamente inferior que en la cohorte de estudio (9.7% vs 19%;  $p < 0.05$ ), sin diferencias en cuanto a la localización de los síntomas. En cuanto a la probabilidad clínica según la escala dicotómica de Wells, tampoco hubo diferencias, aunque sí aparecía una tendencia a presentar una probabilidad clínica más alta en los pacientes anticoagulados (62%) en comparación con la cohorte de estudio (51%). El valor medio del DD en los pacientes anticoagulados fue de 1648 ng/ml, lo que es significativamente inferior ( $p < 0.001$ ) al valor medio de la cohorte de estudio (2582 ng/ml). En este subgrupo de pacientes anticoagulados la presencia de un DD positivo, con cualquiera de los tres puntos de corte analizados, fue también significativamente inferior (Tabla 38).

Tabla 38. Características del episodio de los pacientes de la cohorte de estudio

Características del episodio	Total de pacientes N=652	Pacientes anticoagulados N=72	Cohorte de estudio N=580
TVP confirmada	119 (18%)	7 (9.7%)*	112 (19%)
Días de síntomas (media ± SD) (N=626)	7.7±10.1	7.7±10.2	7.8±8.6
Días de síntomas (mediana (RIC))	4.0 (6.0)	5.0 (7.0)	4.0 (6.0)
Localización			
Derecha	315 (48%)	40 (56%)	275 (47%)
Izquierda	322 (49%)	29 (40%)	293 (51%)
Bilateral	15 (2.3%)	3 (4.2%)	12 (2.1%)
Probabilidad de Wells			
Probable	342 (53%)	45 (62%)	297 (51%)
Improbable	310 (47%)	27 (38%)	283 (49%)
Valor de D-dímero (media ± SD)	2.478±3.213	1.648±1.799‡	2.582±3.334
Valor de D-dímero (mediana (RIC))	1.365 (2.038)	982 (2.223)	1.405 (2.005)
D-dímero >500 ng/mL	570 (87%)	54 (75%)‡	516 (89%)
D-dímero >750 ng/mL	517 (79%)	44 (61%)‡	473 (82%)
D-dímero corregido por edad elevado	519 (80%)	44 (61%)‡	475 (82%)
Síntomas de TEP	12 (1.8%)	2 (2.8%)	10 (1.7%)
TEP confirmado	12 (1.8%)	0	12 (2.1%)

\*p &lt;0.05; †p &lt;0.01; ‡p &lt;0.001

## 5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA TVP EN LA COHORTE DE ESTUDIO

Los siguientes análisis están realizados únicamente en la cohorte de estudio, es decir, excluyendo a los pacientes anticoagulados.

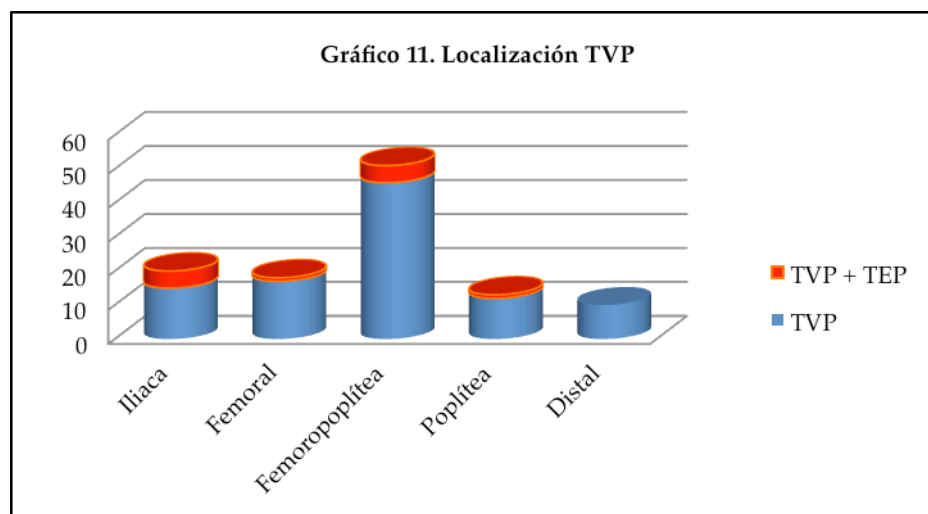
Si excluimos del análisis a los pacientes en tratamiento anticoagulante obtenemos un total de 580 pacientes, de los cuales, 112 pacientes (19%) presentaban TVP (Gráfico 10). Entre aquellos con TVP un 51% eran varones, mientras que entre aquellos sin TVP sólo lo eran un 37%, siendo esta diferencia significativa ( $p=0.009$ ). Un 83% (481 pacientes) de los pacientes en ambos grupos tenían más de 50 años. Un 68% (76 pacientes) de los que tenían TVP y un 71% (333 pacientes) de aquellos sin TVP, tenían más de 60 años ( $p=0.49$ ) (Tabla 39).



Tabla 39. Características en función de la presencia de TVP

Características basales	TVP confirmada (N=112)	No TVP (N=468)	p
Género (varón)	57 (51%)	175 (37%)	0.009
Edad (años)(media, SD)	65±16	66±16	0.45
Edad (años)(mediana (RIC))	69 (22)	69 (21)	0.97
Edad ≥50 años	93 (83%)	388 (83%)	0.97
Edad ≥60 años	76 (68%)	333 (71%)	0.49

Un total de 102 pacientes presentaban TVP proximal, 12 de ellos con TEP asociado. Sobre la localización de la trombosis lo más frecuente fue la localización femoropoplítea (51 pacientes), seguida de la afectación iliaca (20 pacientes). La afectación única de femoral, poplítea o distal aparecía en 18, 13 y 10 pacientes respectivamente (Gráfico 11).



Con respecto a las comorbilidades en este grupo de pacientes (Tabla 40) sólo hubo diferencias significativas con respecto a la presencia de diabetes, que fue más frecuente entre aquellos pacientes sin TVP (8% vs 24%;  $p < 0.001$ ).

Tabla 40. Comorbilidades en función de la presencia de TVP

Comorbilidades	TVP confirmada (N=112)	No TVP (N=468)	p
Obesidad (N=319)	31 (55%)	157 (60%)	0.55
Hipertensión arterial	45 (40%)	232 (50%)	0.07
Diabetes mellitus	9 (8.0%)	111 (24%)	<0.001
Hiperlipemia	26 (23%)	142 (30%)	0.14
Hiperuricemia	2 (1.8%)	26 (5.6%)	0.10
Broncopatía crónica	11 (9.8%)	75 (16%)	0.10
Fibrilación auricular	1 (0.9%)	14 (3.0%)	0.21
Insuficiencia cardíaca	3 (2.7%)	28 (6.0%)	0.16
Cardiopatía isquémica	5 (4.5%)	36 (7.7%)	0.23
Arteriopatía periférica	2 (1.8%)	13 (2.8%)	0.55
Ictus previo	4 (3.6%)	37 (7.9%)	0.11
Nefropatía crónica	6 (5.4%)	31 (6.6%)	0.62
eTFGml/min (CKDEPI) (media±SD)	76±29	79±26	0.79
eTFG ml/min(CKDEPI) (mediana (RIC))	79 (42)	80 (38)	0.60
≥60 mL/min	77 (69%)	340 (73%)	0.27
30-60 mL/min	33 (30%)	110 (24%)	
<30 mL/min	2 (1.8%)	18 (3.8%)	
Hepatopatía	3 (2.7%)	14 (3.0%)	0.86
Infección por VIH	0	2 (0.4%)	0.49

En cuanto a los tratamiento concomitantes, vemos que la toma de corticoides orales era significativamente mayor entre aquellos con TVP (5.4% vs 0.9%;  $p=0.001$ ) (Tabla 41).

Tabla 41. Tratamientos concomitantes en función de la presencia de TVP

Tratamientos concomitantes	TVP confirmada (N=112)	No TVP (N=468)	p
Antiagregantes	24 (21%)	127 (27%)	0.22
Venotónicos	10 (8.9%)	34 (7.3%)	0.55
AINes	8 (7.1%)	53 (11%)	0.20
Glucocorticoides	6 (5.4%)	4 (0.9%)	0.001

Los pacientes con TVP confirmada llevaban menos tiempo con los síntomas (5.7 vs 8.2 días;  $p=0.003$ ) y tenían un dímero-D significativamente más alto que aquellos pacientes sin TVP (6324 ng/ml vs 1686 ng/ml;  $p<0.001$ ) (Tabla 42). Síntomas de TEP presentaban un 7.1% de pacientes con TVP y sólo un 0.4% de pacientes sin TVP. En cuanto a la probabilidad clínica, un 94% de los pacientes con TVP y un 41% de aquellos sin TVP presentaban 2 o más puntos en la escala de Wells ( $p<0.001$ ), lo que indicaba que era probable que pudieran presentar una TVP. De los clasificados como "improbable", 7 pacientes presentaban TVP y en 276 se descartó.

Tabla 42. Características del episodio en función de la presencia de TVP

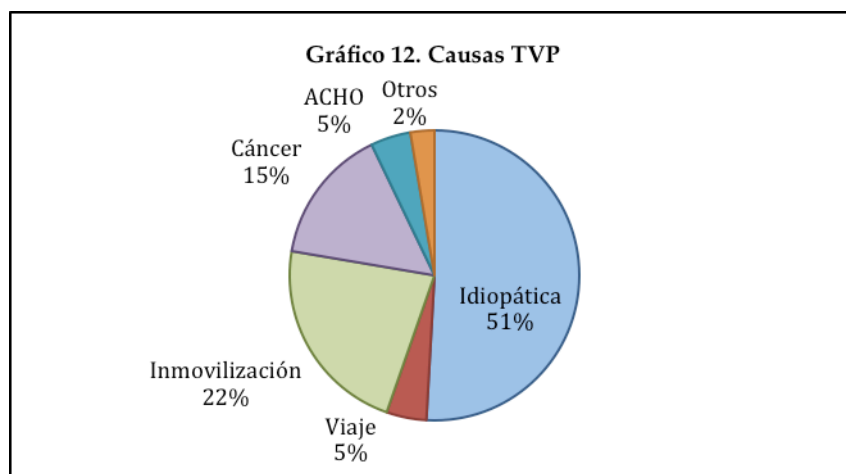
Características del episodio	TVP confirmada (N=112)	No TVP (N=468)	p
Días de síntomas (media, SD)	5.7±6.8	8.2±10.9	0.003
Días de síntomas (mediana (RIC))	4.0 (5.0)	4.0 (8.0)	<0.001
Localización			
Derecha	49 (44%)	226 (48%)	0.12
Izquierda	63 (56%)	230 (49%)	
Bilateral	0	12 (2.6%)	
Probabilidad de Wells			
Probable	105 (94%)	192 (41%)	<0.001
Improbable	7 (6.2%)	276 (59%)	
Valor de D-dímero (media, SD)	6.324±5.154	1.686±1.817	<0.001
Valor de D-dímero (mediana (RIC))	3.945 (6.468)	1.120 (1.390)	<0.001
D-dímero >500 ng/mL	110 (98%)	406 (87%)	0.001
D-dímero >750 ng/mL	110 (98%)	363 (78%)	<0.001
D-dímero corregido por edad elevado	110 (98%)	365 (78%)	<0.001
Síntomas de TEP	8 (7.1%)	2 (0.4%)	<0.001
TEP confirmado	12 (11%)	0	<0.001

En cuanto a los factores de riesgo de ETV (Tabla 43), la mayoría de los factores de riesgo fueron más prevalentes, de forma significativa, entre los pacientes con TVP confirmada. Los factores en los que no se demostró esta diferencia fue el antecedente de cirugía reciente y la enfermedad inflamatoria crónica.

Tabla 43. Factores de riesgo de ETV

Factores de riesgo ETV	TVP confirmada (N=112)	No TVP (N=468)	p
Cirugía	2 (1.8%)	21 (4.5%)	0.19
Inmovilización	50 (45%)	83 (18%)	<0.001
Cáncer activo	18 (16%)	31 (6.6%)	0.001
Enfermedad inflamatoria crónica	8 (7.1%)	25 (5.3%)	0.35
Tratamiento hormonal	12 (10.7%)	19 (4.1%)	0.001
Viaje	6 (5.4%)	3 (0.6%)	<0.001
ETV previa	20 (18%)	47 (10%)	0.02
Trombofilia	4 (4.6%)	6 (1.3%)	0.04
ETV familiar	20 (18%)	5 (1.1%)	<0.001
IVC	22 (20%)	219 (47%)	<0.001

Aproximadamente en la mitad de los pacientes con TVP confirmada (57 pacientes) no se encontró factor de riesgo ni causa precipitante, por lo que fueron catalogadas de trombosis idiopáticas o no provocadas (Gráfico 12). En la otra mitad de los casos, con TVP secundaria o provocada, los factores de riesgo más frecuentes fueron la inmovilización previa en 25 pacientes (22%) y el cáncer en 17 (15%). Otros menos frecuentes fueron el antecedente de viaje previo en 5 pacientes (5%) y el consumo de anticonceptivos orales en otros 5 pacientes (5%).





## 5.3. SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada. Los datos principales que se recogieron fueron el desarrollo de ETV y/o el fallecimiento del paciente, así como la causa del mismo, en los 30 días siguientes a la consulta en Urgencias. De los 652 pacientes incluidos en el estudio, 623 pacientes (95.5%) tuvieron un seguimiento de al menos 30 días, con 7 pacientes fallecidos durante el primer mes, 2 de ellos fueron por TEP y uno por sangrado mayor tras anticoagulación con HBPM por TVP iliaca en un paciente con cáncer. Un paciente falleció por causa desconocida y los otros 3 pacientes por causas ajenas a la ETV.

Durante el seguimiento 2 pacientes desarrollaron ETV (Tabla 44), uno de ellos como TEP y otro como TVP con TEP asociado. El episodio más precoz fue a los 6 días como TVP, en una paciente en tratamiento con anticonceptivos orales, que en el momento de la primera ecografía presentaba una puntuación de 2 en la escala de Wells y un DD de 5.090 ng/ml. Sólo otro paciente presentó una ETV en forma de TEP dentro de los primeros 30 días desde la realización de la primera ecografía. En este caso se trataba de un paciente con cáncer, con una puntuación de 4 en la escala de Wells y un DD de 12.510 ng/ml, que falleció como consecuencia del TEP.

Tabla 44. ETV durante el seguimiento

	Tiempo hasta la aparición de la ETV	Forma de aparición de la ETV	Puntuación Wells en la primera ecografía	Dímero-D en la primera ecografía	Otros datos de interés
<b>Paciente 1</b>	6 días	TVP	2	5090	Anticonceptivos orales
<b>Paciente 2</b>	30 días	TEP + éxitus	4	12510	Cáncer

En 29 pacientes (4.4%) no se pudo realizar seguimiento, principalmente por residir en otras comunidades autónomas (13 casos) o en el extranjero (12 casos). Los otros 4 pacientes, a pesar de residir en la Región de Murcia, no tuvieron ningún contacto con el sistema público de salud posterior al episodio.

## 5.4. CARACTERÍSTICAS SEGÚN LA PROBABILIDAD CLÍNICA EN LA COHORTE DE ESTUDIO

Las características de los pacientes de la cohorte de estudio en función de su probabilidad clínica (según la escala dicotómica de Wells) quedan reflejadas en la siguiente tabla (Tabla 45). Estas características basales eran muy similares entre los que fueron clasificados como “improbable” y aquellos clasificados como “probable”.

Características basales	Wells probable (N=297)	Wells improbable (N=283)	P
Género (varón)	127 (43%)	105 (37%)	0.16
Edad (años) (media ± SD)	67±16	65±16	0.13
Edad (años) (mediana (RIC))	69 (21)	68 (23)	0.39
Edad ≥50 años	253 (85%)	228 (81%)	0.14

Con respecto a las comorbilidades en este subgrupo de pacientes (Tabla 46) sólo hubo diferencias significativas en la presencia de dislipemia, que era más prevalente entre aquellos con Wells improbable (34% vs 25%; p=0.02).

Tabla 46. Comorbilidades de los pacientes en función de la probabilidad clínica

Comorbilidades	Wells probable (N=297)	Wells improbable (N=283)	p
Obesidad (N=319)	89 (55%)	99 (63%)	0.14
Hipertensión arterial	136 (46%)	141 (50%)	0.33
Diabetes mellitus	56 (19%)	64 (23%)	0.26
Hiperlipemia	73 (25%)	95 (34%)	0.02
Hiperuricemia	14 (4.7%)	14 (4.9%)	0.90
Broncopatía crónica	37 (13%)	49 (17%)	0.10
Fibrilación auricular	6 (2.0%)	9 (3.2%)	0.38
Insuficiencia cardíaca	12 (4.0%)	19 (6.7%)	0.15
Cardiopatía isquémica	22 (7.4%)	19 (6.7%)	0.75
Arteriopatía periférica	5 (1.7%)	10 (3.5%)	0.16
Ictus previo	18 (6.1%)	23 (8.1%)	0.33
Nefropatía crónica	20 (6.7%)	17 (6.0%)	0.72
eTFG(ml/min) (CKDEPI) (media±SD)	76±27	78±26	0.62
eTFG (CKDEPI) (ml/min)(mediana (RIC))	79 (40)	80 (38)	0.74
≥60 mL/min	209 (70%)	208 (74%)	
30-60 mL/min	80 (27%)	63 (22%)	0.29
<30 mL/min	8 (2.7%)	12 (4.2%)	
Hepatopatía	8 (2.7%)	9 (3.2%)	0.73
Infección por VIH	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0.97

No hubo diferencias en la toma de fármacos como los antiagregantes o los AINEs entre el grupo de pacientes con Wells probable respecto al grupo de Wells improbable (Tabla 47).

Tabla 47. Tratamientos concomitantes en función de la probabilidad clínica

Tratamientos concomitantes	Wells probable (N=297)	Wells improbable (N=283)	p
Antiagregantes	77 (26%)	74 (26%)	0.95
Venotónicos	24 (8.1%)	20 (7.1%)	0.65
AINEs	32 (11%)	29 (10%)	0.84
Glucocorticoides	6 (2.0%)	4 (1.4%)	0.58

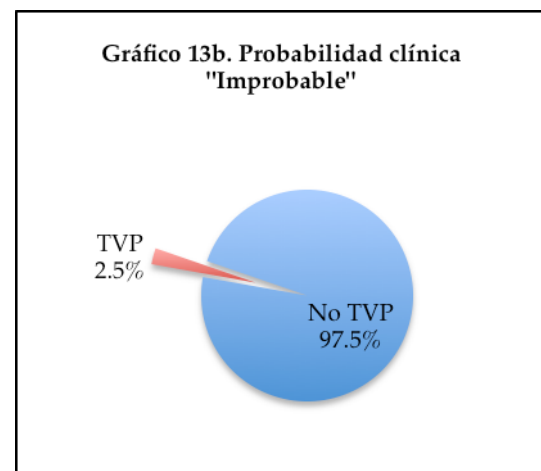
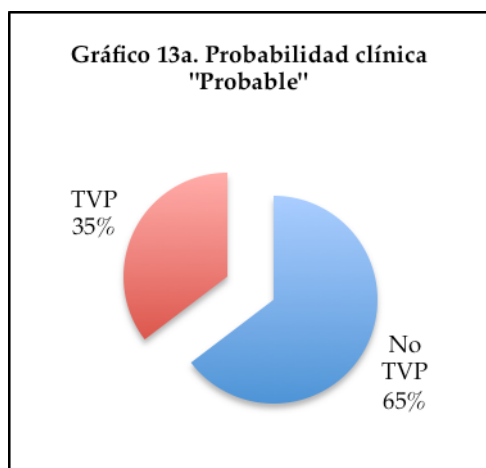
Analizando los factores de riesgo de ETV en estos pacientes vemos que entre aquellos con Wells probable un 30% había presentado una inmovilización reciente, un 14% eran pacientes oncológicos, un 15% había tenido un episodio de

ETV en el pasado y un 6.7% tenía antecedentes familiares de trombosis venosa. Estos 3 factores de riesgo fueron significativamente más prevalentes entre los pacientes con Wells probable que en aquellos con Wells improbable (Tabla 48).

Tabla 48. Factores de riesgo de ETV en función de la probabilidad clínica

Factores de riesgo ETV	Wells probable (N=297)	Wells improbable (N=283)	p
Cirugía	12 (4.0%)	11 (3.9%)	0.93
Inmovilización	90 (30%)	43 (15%)	<0.001
Cáncer	41 (14%)	8 (2.8%)	<0.001
Enf inflamatoria crónica	18 (6.1%)	13 (4.6%)	0.43
Tratamiento hormonal	17 (5.7%)	9 (3.2%)	0.14
Viaje	6 (2.0%)	3 (1.1%)	0.35
ETV previa	45 (15%)	22 (7.8%)	0.005
Trombofilia	6 (2.3%)	4 (1.5%)	0.49
ETV familiar	20 (6.7%)	5 (1.8%)	0.003
IVC	118 (40%)	123 (44%)	0.36

De los 297 pacientes clasificados como "probable", 105 (35.3%) presentaron TVP (Gráfico 13a). De los 283 pacientes clasificados como "improbable" sólo 7 (2.5%) tenían TVP (Gráfico 13b).

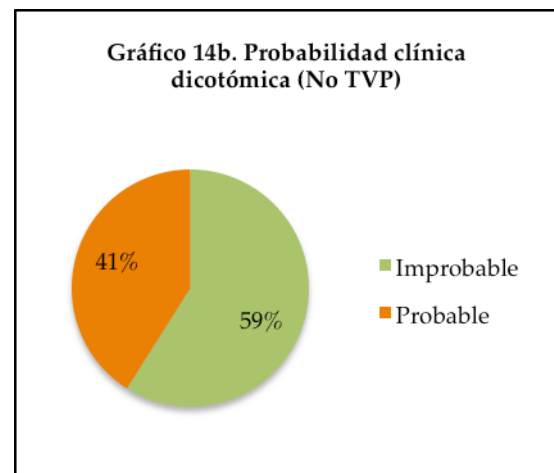
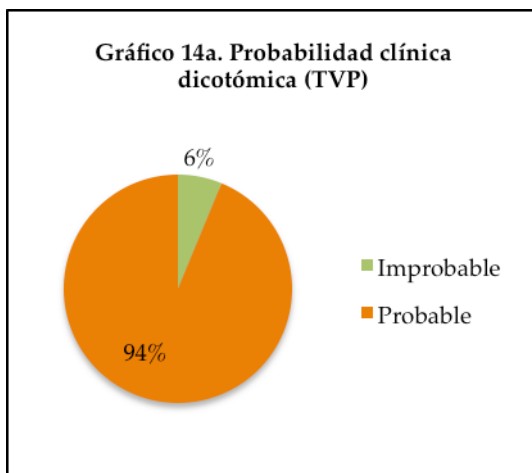


#### 5.4.1. Capacidad diagnóstica escala de Wells en la cohorte de estudio

Como vemos en la siguiente tabla (Tabla 49), entre los 468 pacientes que no tenían TVP, 276 (59%) se clasificaron como “improbable”, mientras que en los que se confirmó la TVP sólo 7 pacientes (6.2%) se encontraban en esta categoría (Gráficos 14a y 14b).

Tabla 49. Probabilidad clínica en función de la presencia de TVP

Clasificación clínica	TVP confirmada	No TVP	Total
Wells probable	105 (93.8%)	192 (41%)	297
Wells improbable	7 (6.2%)	276 (59%)	283
Total	112	468	580



La escala pronóstica de Wells dicotómica presentó una sensibilidad del 93.8%, una especificidad del 59%, un VPP del 35.4% y un VPN del 97.5%, siendo

la RV+ de 2.29 y la RV- de 0.11. El valor del área bajo la curva ROC fue de 0.76 (Tabla 50).

Probable (vs. improbable)	Cohorte de estudio
Sensibilidad	93.8 (87.7-99.9)
Especificidad	59 (54.4-63.3)
VPP	35.4 (30.1-40.9)
VPN	97.5 (95-98.8)
Exactitud	65.7 (61.7-69.4)
RV+	2.29 (2.03-2.57)
RV-	0.11 (0.05-0.22)
AUCROC	0.76 (0.72-0.81)

▪ *Probabilidad clínica y capacidad diagnóstica en función de la edad*

Para evaluar la probabilidad clínica en función de la edad de los pacientes entre aquellos sin anticoagular (580 pacientes), los hemos dividido en 5 grupos: menores de 50 años, entre 50 y 59, entre 60 y 69, entre 70 y 79 y mayores de 80 años.

○ Menores de 50 años:

De los 580 pacientes, 99 tenían menos de 50 años, de los que 44 (44.4%) tenían una probabilidad clínica “probable”. De estos 44 pacientes, 29 presentaban TVP. 55 pacientes (56%) tenían una probabilidad clínica “improbable”, de los que 51 (93%) no tenían TVP (Tabla 51).

Tabla 51. Capacidad diagnóstica escala de Wells en menores de 50 años

WELLS	TVP confirmada	No TVP	Total
Probable	15 (34%)	29 (66%)	44 (44%)
Improbable	4 (7.3%)	51 (93%)	55 (56%)
Total	19 (19%)	80 (81%)	99

o Edad 50-59 años:

Entre los 50 y los 59 años había 72 pacientes, 35 (49%) con Wells probable, de los que 16 (46%) tenían TVP y 37 (51%) con Wells improbable, de los que 36 (97%) no tenían TVP (Tabla 52).

Tabla 52. Capacidad diagnóstica escala de Wells en menores entre 50 y 59 años

WELLS	TVP confirmada	No TVP	Total
Probable	16 (46%)	19 (54%)	35 (49%)
Improbable	1 (2.7%)	36 (97%)	37 (51%)
Total	17 (24%)	55 (76%)	72

o Edad 60-69 años:

131 pacientes tenían entre 60 y 69 años. Prácticamente la mitad en cada una de las categorías clínicas. 22 pacientes (31%) con Wells probable tenían TVP y 60 pacientes (98%) con Wells improbable no tenían TVP (Tabla 53).

Tabla 53. Capacidad diagnóstica escala de Wells entre 60 y 69 años

WELLS	TVP confirmada	No TVP	Total
Probable	22 (31%)	48 (69%)	70 (53%)
Improbable	1 (1.6%)	60 (98%)	61 (47%)
Total	23 (18%)	108 (82%)	131

o Edad 70-79 años:

Entre los 70 y los 79 años había 151 pacientes. Clasificados como “probable” 79 pacientes (52%), de los que 29 (37%) presentaban TVP. De los 72 pacientes con Wells improbable (48%) ninguno tenía trombosis (Tabla 54).

Tabla 54. Capacidad diagnóstica escala de Wells entre 70 y 79 años

WELLS	TVP confirmada	No TVP	Total
Probable	29 (37%)	50 (63%)	79 (52%)
Improbable	0	72 (100%)	72 (48%)
Total	29 (19%)	122 (81%)	151

o Edad  $\geq$  80 años:

Por último, 112 pacientes tenían 80 años o más. De estos pacientes, 69 (54%) tenían una probabilidad clínica de “probable”, de los que 16 (29%) tenían TVP. De los 58 pacientes (46%) con categoría “improbable”, 55 (98%) no presentaban TVP (Tabla 55).

Tabla 55. Capacidad diagnóstica escala de Wells en mayores de 80 años

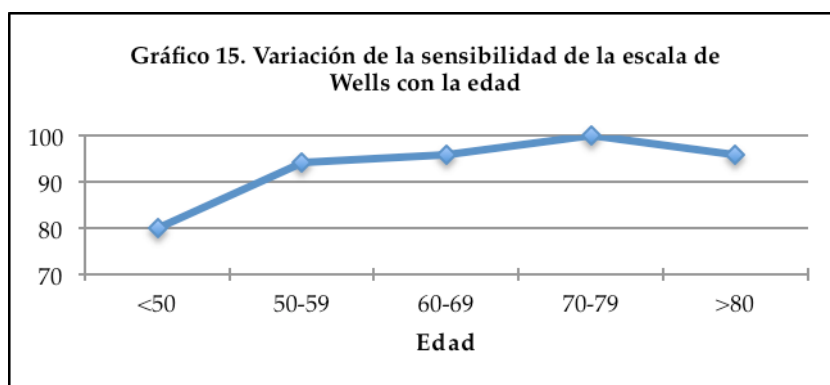
WELLS	TVP confirmada	No TVP	Total
Probable	23 (33%)	46 (67%)	69 (54%)
Improbable	1 (1.7%)	57 (98%)	58 (46%)
Total	24 (19%)	103 (81%)	127

A raíz de las anteriores tablas de contingencia podemos calcular las características diagnósticas de la clasificación dicotómica de la probabilidad de Wells para los diferentes grupos de edad (Tabla 56).



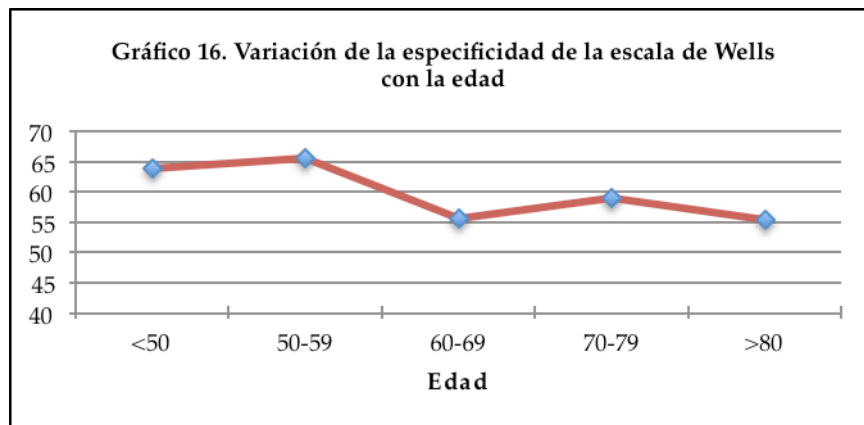
Tabla 56. Capacidad diagnóstica escala de Wells en función de la edad					
Probable (vs. improbable)	< 50 años	50-59 años	60-69 años	70-79 años	≥ 80 años
Sensibilidad	79.9 (56.7-91.5)	94.1 (73-99)	95.7 (79-99.2)	100 (88.3-100)	95.8 (79.8-99.3)
Especificidad	63.8 (52.8-73.4)	65.5 (52.3-76.6)	55.6 (46.2-64.6)	59 (50.1-67.3)	55.3 (45.7-64.6)
VPP	34.1 (21.9-48.9)	45.7 (30.5-61.8)	31.4 (21.8-43)	36.7 (26.9-47.7)	33.3 (23.4-45.1)
VPN	92.7 (82.7-97.1)	97.3 (86.2-99.5)	98.4 (91.3-99.7)	100 (94.9-100)	98.3 (90.9-99.7)
Exactitud	66.7 (56.9-75.2)	72.2 (61-81.2)	62.6 (54.1-70.4)	66.9 (59-73.9)	63.0 (54.3-70.9)
RV+	2.18 (1.5-3.2)	2.7 (1.8-3.9)	2.15 (1.7-2.7)	2.44 (1.9-3.02)	2.15 (1.7-2.7)
RV-	0.33 (0.1-0.8)	0.09 (0.01-0.6)	0.08 (0.01-0.5)	(no calculable)	0.08 (0.01-0.5)
AUCROC	0.71 (0.58-0.84)	0.80 (0.69-0.91)	0.77 (0.68-0.87)	0.81 (0.74-0.88)	0.76 (0.66-0.86)

Como vemos en el siguiente gráfico (Gráfico 15) la sensibilidad de la escala de Wells mejora con la edad, siendo de tan sólo un 80% en los menores de 50 años y alcanzando el 100% entre los 70-79 años, para posteriormente bajar levemente al 95.8% de sensibilidad en los mayores de 80 años.



En cuanto a la especificidad, vemos cómo se mantiene más estable con relación a la edad, siendo de un 63.8% en los menores de 50 años, del 65.5% en el

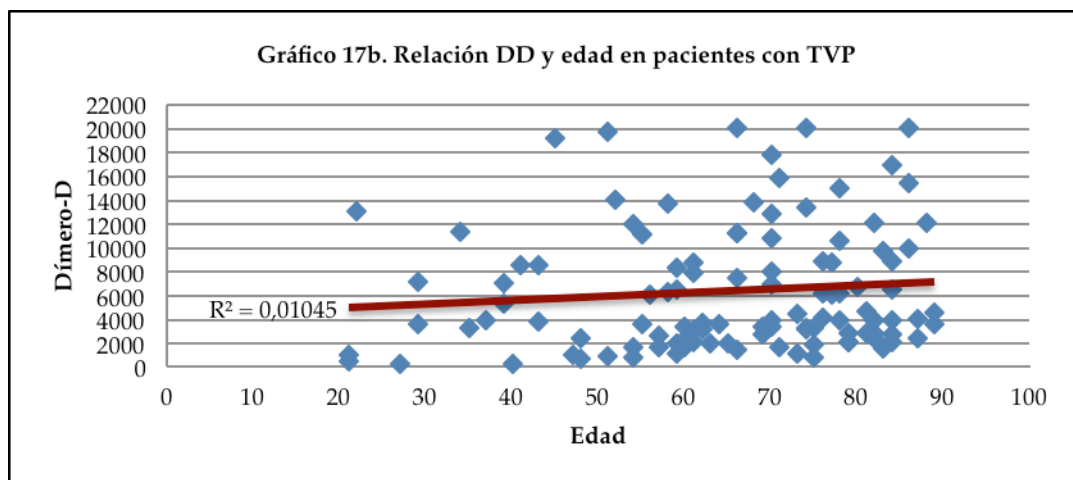
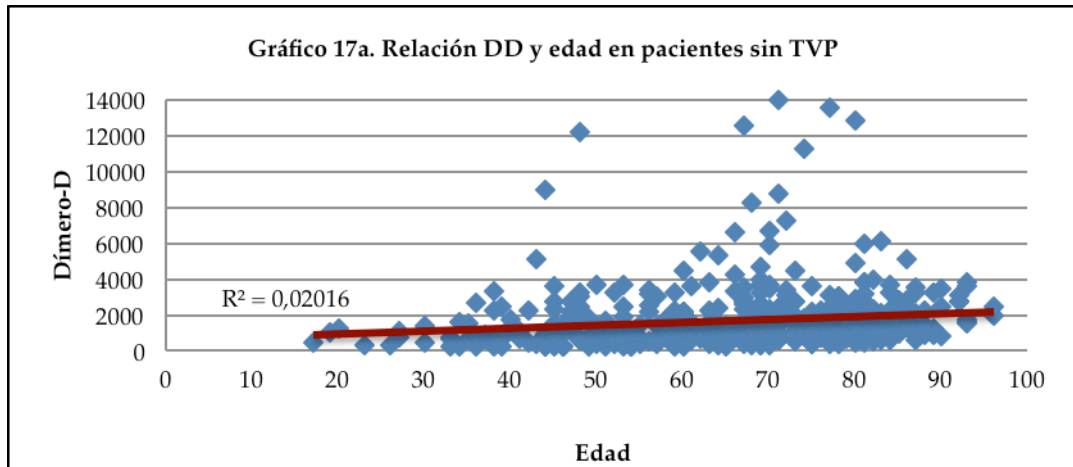
rango entre 50 y 59 años, bajando al 55.6% de especificidad entre los 60-69 años para posteriormente subir un poco hasta el 59% y volver a bajar en los mayores de 80 años (Gráfico 16).



##### 5.5. CARACTERÍSTICAS SEGÚN EL DÍMERO-D EN LA COHORTE DE ESTUDIO

El valor medio del dímero-D en la cohorte de estudio fue de 1.648 ng/ml (desviación típica = 1.799), con una mediana de 1.405 ng/ml (RIC = 2.005).

Analizando la relación existente entre el DD y la edad, vemos que existe una relación lineal positiva entre ambos, aunque débil, siendo ligeramente mayor en aquellos pacientes sin TVP (0.02 vs 0.01) (Gráficos 17a y 17b).



A continuación se analizan las características de los pacientes en función de la positividad del dímero-D con los tres puntos de corte, el tradicional de 500 ng/ml, el de 750 ng/ml en los mayores de 60 años y el DD corregido por edad en los mayores de 50 años.

Punto de corte de 500 ng/ml en la cohorte de estudio:

Con respecto al punto de corte estándar de positividad del dímero-D de 500 ng/ml, observamos que los pacientes con un DD positivo eran de más edad que los que tenían un DD negativo, con unas edades medias de 68 y 55 años respectivamente ( $p < 0.001$ ) y una prevalencia mayor de pacientes con más de 50 años entre los que tenían un DD positivo (45% vs 74%;  $p < 0.001$ ) (Tabla 57).

Tabla 57. Características de los pacientes en función del DD500

Características basales	DD500 negativo N=64	DD500 positivo N=516	p
Género (varón)	28 (44%)	204 (40%)	0.52
Edad años (media $\pm$ SD)	55 $\pm$ 16	68 $\pm$ 15	<0.001
Edad años (mediana (RIC))	58 (25)	70 (20)	<0.001
Edad $\geq$ 50 años	29 (45%)	380 (74%)	<0.001
Edad $\geq$ 60 años	42 (51%)	408 (72%)	<0.001

En relación a las comorbilidades que presentaban los pacientes de ambos grupos (Tabla 58), observamos un mayor número de pacientes con hipertensión arterial entre los que tenían un valor de DD positivo (23% vs 51%;  $p < 0.001$ ). Estos pacientes con un DD mayor de 500 ng/ml presentaban una menor tasa de filtrado glomerular que los que tenían un valor de DD menor de 500 ng/ml ( $p < 0.001$ ).

Tabla 58. Características de los pacientes en función del DD500

Comorbilidades	DD500 negativo N=64	DD500 positivo N=516	p
Obesidad (N=319)	21 (66%)	167 (58%)	0.42
Hipertensión arterial	15 (23%)	262 (51%)	<0.001
Diabetes mellitus	14 (22%)	106 (21%)	0.80
Hiperlipemia	20 (31%)	148 (29%)	0.67
Hiperuricemia	4 (6.2%)	24 (4.7%)	0.57
Broncopatía crónica	6 (9.4%)	80 (16%)	0.19
Fibrilación auricular	1 (1.6%)	14 (2.7%)	0.58
Insuficiencia cardíaca	1 (1.6%)	30 (5.8%)	0.15
Cardiopatía isquémica	3 (4.7%)	38 (7.4%)	0.43
Arteriopatía periférica	2 (3.1%)	13 (2.5%)	0.77
Ictus previo	5 (7.8%)	36 (7.0%)	0.81
Nefropatía crónica	2 (3.1%)	35 (6.8%)	0.26
eTFG ml/min (CKDEPI) (media ± SD)	95±22	75±26	<0.001
eTFGml/min(CKDEPI) (mediana (RIC))	96 (28)	78 (40)	<0.001
≥60 mL/min	61 (95%)	356 (69%)	
30-60 mL/min	3 (4.7%)	140 (27%)	<0.001
<30 mL/min	0	20 (3.9%)	
Hepatopatía	1 (1.6%)	16 (3.1%)	0.49
Infección por VIH	1 (1.6%)	1 (0.2%)	0.08

Con respecto a la toma de otros tratamientos, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 59).

Tabla 59. Tratamientos concomitantes de los pacientes en función del DD500

Tratamientos concomitantes	DD500 negativo N=64	DD500 positivo N=516	p
Antiagregantes	11 (17%)	140 (27%)	0.08
Venotónicos	2 (3.1%)	42 (8.1%)	0.15
AINEs	8 (13%)	53 (10%)	0.58
Glucocorticoides	1 (1.6%)	9 (1.7%)	0.92

Con respecto a los factores de riesgo clásicos de ETV y su relación con el DD, vemos que el antecedente de inmovilización reciente fue más frecuente entre los que presentaban un DD positivo (24% vs 11%; p=0.02), así como la presencia

de cáncer (1.6% vs 9.3%;  $p=0.04$ ). Sin embargo, la insuficiencia venosa crónica fue más prevalente entre aquellos con DD negativo (56% vs 40%;  $p=0.01$ ) (Tabla 60).

Tabla 60. Factores de riesgo de ETV en función del DD500

Características basales	DD500 negativo N=64	DD500 positivo N=516	p
Cirugía previa	2 (3.1%)	21 (4.1%)	0.72
Inmovilización previa	7 (11%)	126 (24%)	0.02
Cáncer activo	1 (1.6%)	48 (9.3%)	0.04
Enf inflamatoria crónica	2 (3.1%)	29 (5.6%)	0.40
Tratamiento hormonal	3 (4.7%)	23 (4.5%)	0.93
Viaje prolongado	0	9 (1.7%)	0.29
ETV previa	7 (11%)	60 (12%)	0.87
Trombofilia	0	10 (2.1%)	0.25
Insuficiencia venosa	36 (56%)	205 (40%)	0.01

Con respecto a la presencia de TVP, se confirmó en un 21% de los pacientes con DD positivo (110 pacientes) y en un 3.1% de los que tenían un resultado negativo (2 pacientes). No hubo diferencias en el resto de características analizadas (Tabla 61).

Tabla 61. Características del episodio en función del DD500

Características del episodio	DD500 negativo N=64	DD500 positivo N=516	p
TVP confirmada	2 (3.1%)	110 (21%)	0.001
Días de síntomas (media $\pm$ SD)	10.6 $\pm$ 14.1	7.3 $\pm$ 9.6	0.09
Días de síntomas (mediana (RIC))	5.0 (13)	4.0 (5.0)	0.09
Localización			
Derecha	34 (53%)	241 (47%)	0.62
Izquierda	29 (45%)	264 (51%)	
Bilateral	1 (1.6%)	11 (2.1%)	
Probabilidad de Wells			
Probable	33 (52%)	264 (51%)	0.95
Improbable	31 (48%)	252 (49%)	
Síntomas de TEP	0	10 (1.9%)	0.26
TEP confirmado	0	12 (2.3%)	0.22

Punto de corte de 750 ng/ml en la cohorte de estudio:

Con respecto al punto de corte de 750 ng/ml en la cohorte de estudio, vemos que existen diferencias en cuanto a la edad, siendo mayores los pacientes que tenían un DD positivo. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes mayores de 50 o de 60 años (Tabla 62).

Tabla 62. Características de los pacientes en función del DD750

Características basales	DD750 negativo N=107	DD750 positivo N=473	p
Género (varón)	45 (42%)	187 (40%)	0.63
Edad años (media ± SD)	62±16	67±16	0.03
Edad años (mediana (RIC))	65 (23)	70 (22)	0.01
Edad ≥50 años	83 (78%)	398 (84%)	0.10
Edad ≥60 años	72 (67%)	337 (71%)	0.42

Si comparamos las comorbilidades de los pacientes (Tabla 63) vemos cómo los pacientes con un DD negativo eran más frecuentemente obesos (72% vs 56%; p=0.03), con diabetes (30% vs 19%; p=0.009) y con hiperuricemia (9.3% vs 3.8%; p=0.02). También presentaban una tasa de filtración glomerular más alta que los pacientes con un DD positivo. No hubo diferencias en cuanto al resto de variables analizadas.

Tabla 63. Características de los pacientes en función del DD750

Comorbilidades	DD750 negativo N=107	DD750 positivo N=473	p
Obesidad (N=319)	43 (72%)	145 (56%)	0.03
Hipertensión arterial	44 (41%)	233 (49%)	0.13
Diabetes mellitus	32 (30%)	88 (19%)	0.009
Hiperlipemia	37 (35%)	131 (28%)	0.16
Hiperuricemia	10 (9.3%)	18 (3.8%)	0.02
Broncopatía crónica	18 (17%)	68 (14%)	0.52
Fibrilación auricular	4 (3.7%)	11 (2.3%)	0.41
Insuficiencia cardíaca	8 (7.5%)	23 (4.9%)	0.28
Cardiopatía isquémica	8 (7.5%)	33 (7.0%)	0.86
Arteriopatía periférica	4 (3.7%)	11 (2.3%)	0.41
Ictus previo	7 (6.5%)	34 (7.2%)	0.81
Nefropatía crónica	4 (3.7%)	33 (7.0%)	0.22
eTFGml/min(CKDEPI) (media ± SD)	86±23	75±27	<0.001
eTFGml/min(CKDEPI) (mediana (RIC))	88 (29)	78 (41)	<0.001
≥60 mL/min	93 (87%)	324 (69%)	
30-60 mL/min	13 (12%)	130 (28%)	0.001
<30 mL/min	1 (0.9%)	19 (4.0%)	
Hepatopatía	1 (0.9%)	16 (3.4%)	0.18
Infección por VIH	1 (0.9%)	1 (0.2%)	0.25

No hubo diferencias significativas en cuanto a la toma de otros tratamientos concomitantes (Tabla 64).

Tabla 64. Tratamientos concomitantes de los pacientes en función del DD750

Tratamientos concomitantes	DD750 negativo N=107	DD750 positivo N=473	p
Antiagregantes	23 (22%)	128 (27%)	0.24
Venotónicos	4 (3.7%)	40 (8.5%)	0.10
AINEs	13 (12%)	48 (10%)	0.54
Glucocorticoides	1 (0.9%)	9 (1.9%)	0.49

Con respecto a los factores de riesgo de trombosis venosa y su relación con el DD (Tabla 65), vemos que el antecedente de inmovilización fue más prevalente entre los que presentaban un DD positivo (13% vs 25%; p=0.007). Sin embargo la



insuficiencia venosa crónica fue más prevalente entre aquellos con un DD negativo (53% vs 39%;  $p=0.006$ ). Con respecto al resto de factores de riesgo no hubo diferencias significativas.

Tabla 65. Factores de riesgo de ETV en función del DD750

Factores de riesgo	DD750 negativo N=107	DD750 positivo N=473	p
Cirugía previa	4 (3.7%)	19 (4.0%)	0.89
Inmovilización previa	14 (13%)	119 (25%)	0.007
Cáncer activo	7 (6.5%)	42 (8.9%)	0.43
Enf inflamatoria crónica	3 (2.8%)	28 (5.9%)	0.20
Tratamiento hormonal	6 (5.6%)	20 (4.2%)	0.53
Viaje prolongado	0	0 (1.9%)	0.15
ETV previa	12 (11%)	55 (12%)	0.90
Trombofilia	1 (1%)	9 (2.1%)	0.44
Insuficiencia venosa	57 (53%)	184 (39%)	0.006

En 110 pacientes (23%) con un DD positivo con el punto de corte de 750 ng/ml, se confirmó la presencia de TVP. Sólo hubo 2 pacientes con TVP en los que el DD fue negativo. Con respecto a las características del episodio no hubo diferencias entre aquellos con un DD positivo y negativo (Tabla 66).

Tabla 66. Características del episodio en función del DD750

Características del episodio	DD750 negativo N=107	DD750 positivo N=473	p
TVP confirmada	2 (1.9%)	110 (23%)	<0.001
Días de síntomas (media $\pm$ SD)	9.1 $\pm$ 12.5	7.4 $\pm$ 9.7	0.13
Días de síntomas (mediana (RIC))	5.0 (7.0)	4.0 (5.0)	0.049
Localización			
Derecha	53 (50%)	222 (47%)	0.62
Izquierda	53 (50%)	240 (51%)	
Bilateral	1 (0.9%)	11 (2.3%)	
Probabilidad de Wells			
Probable	48 (45%)	249 (53%)	0.15
Improbable	59 (55%)	224 (47%)	
Síntomas de TEP	0	10 (2.1%)	0.13
TEP confirmado	0	12 (2.5%)	0.10

Punto de corte ajustado por edad (DDedad) en la cohorte de estudio:

Analizando los datos con el punto de corte ajustado por edad (el umbral a partir del cual se considera positivo es el resultado de multiplicar la edad del paciente por 10, en los mayores de 50 años), vemos que 475 pacientes tenían un DD positivo frente a 105 que lo tenían negativo. Aunque la media de edad fue mayor entre aquellos con un DD positivo (63 vs 67;  $p=0.03$ ), no hubo diferencias en relación a la mediana de edad y a la prevalencia de pacientes mayores de 50 y 60 años (Tabla 67).

Tabla 67. Características de los pacientes en función del DDedad

Características basales	DDedad negativo N=105	DDedad positivo N=475	p
Género (varón)	44 (42%)	188 (40%)	0.66
Edad años (media $\pm$ SD)	63 $\pm$ 17	67 $\pm$ 15	0.03
Edad años (mediana (RIC))	67 (26)	69 (21)	0.30
Edad $\geq$ 50 años	81 (77%)	400 (84%)	0.08
Edad $\geq$ 60 años	68 (65%)	341 (72%)	0.15

En relación a las comorbilidades (Tabla 68), observamos una mayor prevalencia de obesidad entre los que tenían un DD negativo (71% vs 56%;  $p=0.04$ ). Aunque también aparecía una tendencia a que la diabetes fuera más prevalente en el grupo de DD negativo, sin embargo, no alcanzó la significación estadística (30% vs 20%;  $p=0.008$ ). La tasa estimada de filtrado glomerular fue significativamente mayor entre los pacientes con un valor negativo de DD.

Tabla 68. Comorbilidades de los pacientes en función del DDedad

Comorbilidades	DDedad negativo N=105	DDedad positivo N=475	p
Obesidad (N=319)	41 (71%)	147 (56%)	0.04
Hipertensión arterial	44 (42%)	233 (49%)	0.19
Diabetes mellitus	29 (28%)	91 (19%)	0.053
Hiperlipemia	35 (33%)	133 (28%)	0.28
Hiperuricemia	8 (7.6%)	20 (4.2%)	0.14
Broncopatía crónica	17 (16%)	69 (15%)	0.66
Fibrilación auricular	4 (3.8%)	11 (2.3%)	0.38
Insuficiencia cardíaca	8 (7.6%)	23 (4.8%)	0.25
Cardiopatía isquémica	8 (7.6%)	33 (6.9%)	0.81
Arteriopatía periférica	3 (2.9%)	12 (2.5%)	0.85
Ictus previo	6 (5.7%)	35 (7.4%)	0.55
Nefropatía crónica	3 (2.9%)	34 (7.2%)	0.10
eTFGml/min (CKDEPI) (media ± SD)	85±23	75±27	<0.001
eTFGml/min(CKDEPI) (mediana (RIC))	87 (31)	79 (40)	0.005
≥60 mL/min	89 (85%)	328 (69%)	0.002
30-60 mL/min	16 (15%)	127 (27%)	
<30 mL/min	0	20 (4.2%)	
Hepatopatía	2 (1.9%)	15 (3.2%)	0.49
Infección por VIH	1 (1%)	1 (0.2%)	0.24

En cuanto a la toma de tratamientos concomitantes, no hubo diferencias significativas entre los grupos (Tabla 69).

Tabla 69. Tratamientos concomitantes de los pacientes en función del DDedad

Tratamientos concomitantes	DDedad negativo N=105	DDedad positivo N=475	p
Antiagregantes	21 (20%)	130 (27%)	0.12
Venotónicos	6 (5.7%)	38 (8.0%)	0.42
AINes	13 (12%)	48 (10%)	0.49
Glucocorticoides	1 (1.0%)	9 (1.9%)	0.50

La inmovilización previa reciente fue el único factor de riesgo que fue más prevalente entre aquellos pacientes con un DD positivo (13% vs 25%; p=0.01). Por el contrario, la insuficiencia venosa fue más frecuente entre aquellos con un DD negativo (52% vs 39%; p=0.01). No hubo diferencias con respecto al resto de factores (Tabla 70).

Tabla 70. Factores de riesgo de TVP en función del DDedad

Factores de riesgo	DDedad negativo N=105	DDedad positivo N=475	p
Cirugía previa	3 (2.9%)	20 (4.2%)	0.52
Inmovilización previa	14 (13%)	119 (25%)	0.01
Cáncer activo	7 (6.7%)	42 (8.8%)	0.47
Enf inflamatoria crónica	4 (3.8%)	27 (5.7%)	0.44
Tratamiento hormonal	5 (4.8%)	21 (4.4%)	0.88
Viaje prolongado	0	9 (1.9%)	0.16
ETV previa	11 (11%)	56 (12%)	0.70
Trombofilia	0	10 (2.3%)	0.12
Insuficiencia venosa	55 (52%)	186 (39%)	0.01

Al igual que con el punto de corte de 750 ng/ml, con el DDedad se confirmó la TVP en 110 pacientes que presentaban un valor positivo. Sólo 2 pacientes presentaron trombosis entre aquellos con un valor negativo. No hubieron diferencias significativas en el resto de características del episodio (Tabla 71).

Tabla 71. Características del episodio en función del DDedad

Características del episodio	DDedad negativo N=105	DDedad positivo N=475	p
TVP confirmada	2 (1.9%)	110 (23%)	<0.001
Días de síntomas (media ± SD)	9.4±12.6	7.3±9.6	0.12
Días de síntomas (mediana (RIC))	5.0 (7.0)	4.0 (5.0)	0.02
Localización			
Derecha	51 (49%)	224 (47%)	0.67
Izquierda	53 (50%)	240 (51%)	
Bilateral	1 (1%)	11 (2.3%)	
Probabilidad de Wells			
Probable	49 (47%)	248 (52%)	0.30
Improbable	56 (53%)	227 (48%)	
Síntomas de TEP	0	10 (2.1%)	0.13
TEP confirmado	0	12 (2.5%)	0.10

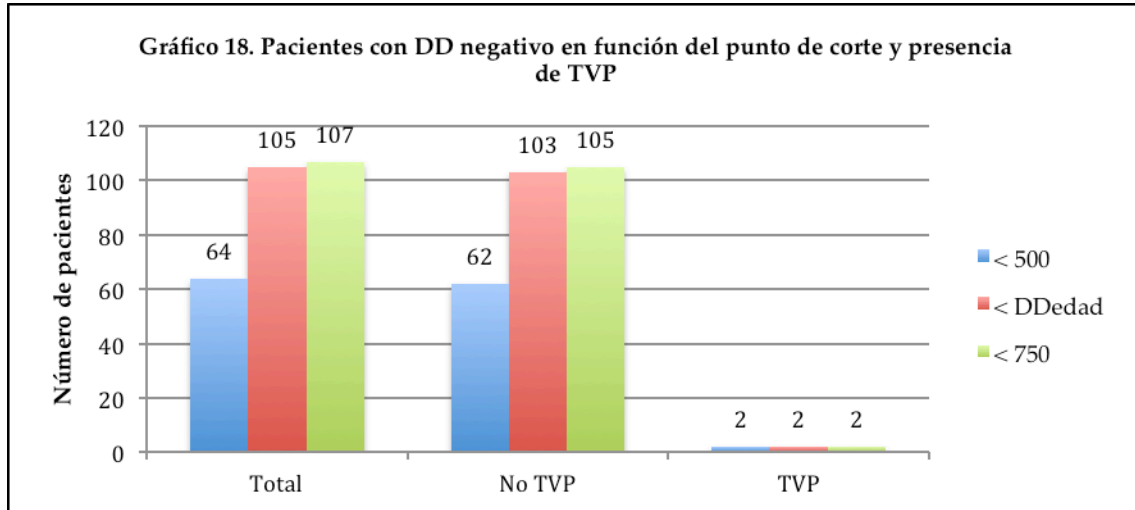
### 5.5.1. Capacidad diagnóstica del dímero-D

A continuación vamos a analizar la capacidad diagnóstica del dímero-D en nuestra cohorte de estudio en relación con el punto de corte utilizado, el tradicional de 500 ng/ml (DD500), el de 750 ng/ml en los mayores de 60 años (DD750) o el corregido por edad mediante la fórmula descrita por Douma *et al* (408) en los mayores de 50 años, que toma como positivos aquellos valores de DD que igualen o superen el valor resultante de multiplicar la edad del paciente por 10 (DDedad).

Utilizando el DD500, sólo 64 pacientes (11%) tenían un DD negativo. Si se hubiera utilizado el DD750 en aquellos mayores de 60 años, el número de pacientes con un DD negativo habría sido de 107 pacientes (18.4%). Con el DDedad 105 pacientes habrían obtenido un resultado negativo (18.1%) (Gráfico 18).

En el caso de los pacientes sin TVP, 62 pacientes (13.2%) tenía un DD menor de 500 ng/ml. Con el punto de corte de 750 ng/ml, el número de pacientes con DD negativo ascendería a 105 pacientes (22%). Si utilizamos el DD corregido por edad, 103 pacientes (22%) tendría un DD negativo (Gráfico 18).

Sin embargo, entre los pacientes con TVP confirmada sólo 2 pacientes (1.8%) tenían un DD negativo (Gráfico 19) con cualquiera de los tres puntos de corte (Tablas 72a-72c).



En el subgrupo de pacientes sin anticoagular (580 pacientes), que forman la cohorte de estudio, vemos que con el punto de corte de 500 ng/ml, 64 pacientes (11%) tenían un DD negativo. De estos 64 pacientes, 62 (95.4%) no tenían TVP y 2 pacientes (4.6%) sí que la tenían (Tabla 72a).

Tabla 72a. Capacidad diagnóstica DD500

DD500	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	110 (98%)	406 (87%)	516
Negativo	2 (1.8%)	62 (13%)	64
Total	112	468	580

Con el punto de corte de 750 ng/ml, 107 pacientes (18.4) de los 580, tendrían un resultado negativo. 105 pacientes (98.1%) no presentaban trombosis y 2 pacientes (1.9%) sí presentaban TVP (Tabla 72b).

DD750	TVP confirmada	No TVP	Total
<b>Positivo</b>	110 (98%)	363 (78%)	473
<b>Negativo</b>	2 (1.8%)	105 (22%)	107
<b>Total</b>	112	468	580

Con el DD corregido por edad 105 pacientes (18.1%) tendrían un DD negativo, de los que, al igual que en los casos anteriores, 2 pacientes (1.9%) tenían TVP y 103 pacientes (98.1%) no la tenían (Tabla 72c).

DDedad	TVP confirmada	No TVP	Total
<b>Positivo</b>	110 (98%)	365 (78%)	475
<b>Negativo</b>	2 (1.8%)	103 (22%)	105
<b>Total</b>	112	468	580

Por lo tanto, con respecto a la capacidad diagnóstica de los diferentes puntos de corte de DD (Tabla 73), observamos una sensibilidad del 98% con los 3 puntos de corte y una especificidad del 13.5% con el punto de corte de 500 ng/ml, 22.4% con el de 750 ng/ml y 22% con el DD ajustado por edad. La RV+ fue mayor con el DD750 (1.27) y con el DDedad (1.26) que con el DD500 (1.13), mientras que la RV- fue menor con los DD750 y DDedad (0.08) que con el DDedad (0.13). El área bajo la curva ROC también fue mejor con los puntos de corte nuevos (0.6) que con el tradicional (0.56).

	DD500	DD750	DDedad
Sensibilidad	98.2 (93.8-99.5)	98.2 (93.8-99.5)	98.2 (93.8-99.5)
Especificidad	13.5 (10.8-17.0)	22.4 (18.9-26.4)	22 (18.5-25.9)
VPP	21.4 (17.9-24.9)	23.3 (19.7-27.3)	23.2 (19.6-27.2)
VPN	96.9 (89.8-99.2)	98.1 (93.4-99.2)	98.1 (93.4-99.5)
Exactitud	29.8 (2.3-33.6)	37.1 (33.2-41.1)	36.7 (32.8-40.6)
RV+	1.13 (1.09-1.19)	1.27 (1.09-1.19)	1.26 (1.19-1.33)
RV-	0.13 (0.03-0.52)	0.08 (0.03-0.52)	0.08 (0.02-0.32)
AUCROC	0.56 (0.50-0.61)	0.60 (0.55-0.65)	0.60 (0.55-0.65)

### 5.5.2. Capacidad diagnóstica en función del DD y de la edad

A continuación se detallan los resultados obtenidos en función de la edad de los pacientes, separándolos en 5 grupos, menores de 50 años, entre 50 y 59, entre 60 y 69, entre 70 y 79 y aquellos mayores de 80 años.

- o Edad menor de 50 años:

En este caso el número de pacientes es el mismo independientemente del método de valoración del punto de corte de DD que utilizemos. Un total de 99 pacientes tenían menos de 50 años, de los que 24 (24%) tenían un DD menor de 500 ng/ml. De éstos, 22 pacientes (92%) no presentaban TVP y 2 pacientes (8%) sí que la tenían (Tabla 74a).

Punto de corte 500 ng/ml	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	17 (90%)	58 (73%)	75
Negativo	2 (10%)	22 (27%)	24
Total	19	80	99

Los valores de sensibilidad, especificidad, etc, son los mismos para los 3 puntos de corte, con una sensibilidad del 89.5% y una especificidad del 27.5% (Tabla 74b). Las razones de verosimilitud fueron de 1.23 y 0.38, para un resultado de test positivo y negativo respectivamente. El área bajo la curva ROC fue de 0.58.

DD500	
Sensibilidad	89.5 (67.2-96.9)
Especificidad	27.5 (19.2-38.6)
VPP	22.7 (14-32.7)
VPN	91.7 (74.2-97.7)
Exactitud	39.4 (30.1-49.1)
RV+	1.23 (1.00-1.52)
RV-	0.38 (0.10-1.55)
AUCROC	0.58 (0.45-0.72)



- o Edad 50-59 años:

En este intervalo (72 pacientes) el punto de corte con el DD500 y con el DD750 es el mismo, ya que el DD750 sólo se aplica a los mayores de 60 años. Sí que se comenzaría a aplicar el punto de corte corregido por edad (Tablas 75a-75b).

Con el DD500, 11 pacientes (15%) tenían un DD negativo, sin presentar ningún falso negativo.

Punto de corte 500 o 750 ng/ml	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	17 (100%)	44 (80%)	61
Negativo	0	11 (20%)	11
Total	17	55	72

Con el DD corregido por edad, 13 pacientes (18%) tendrían un resultado negativo sin ningún falso negativo.

DD corregido por edad	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	17 (100%)	42 (76%)	59
Negativo	0	13 (24%)	13
Total	17	55	72

En este subgrupo la sensibilidad es de un 100% con los 2 puntos de corte y la especificidad del 20% con el DD500 y del 23.6% con el DDedad. Tanto la RV+ como el AUCROC presentaban valores similares, aunque ligeramente más elevados con el DDedad (1.32 vs 1.26 y 0.62 vs 0.6) (Tabla 75c).

	DD500 ó DD750	DDedad
Sensibilidad	100 (79.6-100)	100 (79.6-100)
Especificidad	20 (11.8-32.9)	23.6 (14.6-36.9)
VPP	27.9 (16.3-38.4)	28.8 (17.0-39.6)
VPN	100 (74.1-100)	100 (77.2-100)
Exactitud	38.9 (27.2-49.5)	41.6 (29.8-52.4)
RV+	1.26 (1.10-1.44)	1.32 (1.13-1.53)
RV-	0 (no calculable)	0 (no calculable)
AUCROC	0.60 (0.46-0.75)	0.62 (0.48-0.76)

o Edad 60-69 años:

A partir de los 60 años se realiza el análisis con los 3 puntos de corte, ya que los pacientes son diferentes para cada uno de los subgrupos (Tablas 76a-76c). En el rango entre los 60 y los 69 años había 131 pacientes. Con el DD500, 17 pacientes (13%) presentaban un DD negativo, sin ningún falso negativo.

DD500	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	23 (100%)	91 (84%)	114
Negativo	0	17 (16%)	17
Total	23	108	131

Con el DD750, 30 pacientes (23%) tenían un resultado negativo sin ningún falso negativo.

DD750	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	23 (100%)	75 (69%)	98
Negativo	0	33 (31%)	33
Total	23	108	131

Con el DDedad, 23 pacientes (17.5%) tenían un resultado negativo sin ningún falso negativo.

DDedad	TVP confirmada	No TVP	Total
<b>Positivo</b>	23 (100%)	85 (79%)	108
<b>Negativo</b>	0	23 (21%)	23
<b>Total</b>	23	108	131

La sensibilidad es del 100% con los 3 puntos de corte. La especificidad es del 15.7% con el DD500, con el DDedad asciende al 21.3% y con el DD750 es del 30.6%. La RV+ fue mayor con el DD750 (1.45) con respecto tanto al DD500 (1.2) como al DDedad (1.26), al igual que el área bajo la curva ROC (0.65 vs 0.58 y 0.6) (Tabla 76d).

	DD500	DD750	DDedad
Sensibilidad	100 (83.9-100)	100 (83.9-100)	100 (83.9-100)
Especificidad	15.7 (10.4-25.1)	30.6 (22.6-40.7)	21.3 (13.8-29.7)
VPP	20.2 (13.2-28.6)	23.5 (15.4-32.9)	21.3 (13.8-29.7)
VPN	100 (80.6-100)	100 (88.6-100)	100 (83.9-10)
Exactitud	30.5 (23.1-39.6)	42.7 (34.1-51.8)	34.2 (26.2-43.2)
RV+	1.20 (1.10-1.31)	1.45 (1.27-1.65)	1.26 (1.14-1.39)
RV-	0 (no calculable)	0 (no calculable)	0 (no calculable)
AUCROC	0.58 (0.46-0.71)	0.65 (0.54-0.77)	0.60 (0.48-0.72)

o Edad 70-79 años:

En el rango de edad comprendido entre los 70 y los 79 años tenemos a 151 pacientes. Con el DD500 sólo 9 pacientes (6%) tenían un resultado negativo sin presentar ningún falso negativo (Tabla 77a).

Tabla 77a. Capacidad diagnóstica 70-79 años con el DD500			
DD500	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	29 (100%)	113 (93%)	142
Negativo	0	9 (7.4%)	9
Total	29	122	151

Con el DD750 y con el DD corregido por edad obtenemos los mismo resultados, 28 pacientes (18.5%) tenían un DD negativo sin ningún falso negativo (Tablas 77b-77c).

Tabla 77b. Capacidad diagnóstica 70-79 años con el DD750			
DD750	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	29 (100%)	94 (77%)	123
Negativo	0	28 (23%)	28
Total	29	122	151

Tabla 77c. Capacidad diagnóstica 70-79 años con el DDedad			
DDedad	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	29 (100%)	94 (77%)	123
Negativo	0	28 (23%)	28
Total	29	122	151

En el rango de edad comprendido entre los 70 y los 79 años la sensibilidad con los 3 puntos de corte es del 100%. La especificidad con el DD500 es del 7.4% y del 23% tanto con el DDedad como con el DD750 (Tabla 77d). Los valores de RV+ y del AUCROC también fueron iguales con los DD750 y DDedad (1.29 y 0.61, respectivamente) y superiores a los valores obtenidos con el DD500 (1.1 y 0.54).

Tabla 77d. Capacidad diagnóstica 70-79 años

	DD500	DD750	DDedad
Sensibilidad	100 (86.2-100)	100 (86.2-100)	100 (86.2-100)
Especificidad	7.4 (4.9-15.7)	23 (15.6-30.9)	23 (15.6-30.9)
VPP	20.4 (13.1-26.8)	23.6 (15.0-30.2)	23.6 (15.0-30.2)
VPN	100 (72.2-100)	100 (86.7-100)	100 (86.7-100)
Exactitud	25.0 (18.5-32.9)	36.0 (28.4-44.4)	36.0 (28.4-44.4)
RV+	1.10 (1.04-1.16)	1.29 (1.17-1.42)	1.29 (1.17-1.42)
RV-	0 (no calculable)	0 (no calculable)	0 (no calculable)
AUCROC	0.54 (0.42-0.66)	0.61 (0.50-0.72)	0.61 (0.50-0.72)

o Edad  $\geq$  80 años:

Tenemos 127 pacientes con una edad mayor o igual a 80 años. Con el DD500 sólo 3 pacientes (2.3%) tenían un DD negativo, sin ningún falso negativo (Tabla 78a).

Tabla 78a. Capacidad diagnóstica  $\geq$  80 años con el DD500

DD500	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	24 (100%)	100 (97%)	124
Negativo	0	3 (2.9%)	3
Total	24	103	127

Con el DD750, 11 pacientes (8.6%) tenían un resultado negativo, sin ningún falso negativo (Tabla 78b).

Tabla 78b. Capacidad diagnóstica  $\geq$  80 años con el DD750

DD750	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	24 (100%)	92 (89%)	116
Negativo	0	11 (11%)	11
Total	24	103	127

Con el DDedad este número de pacientes con un DD negativo ascendía a 17 pacientes (13.4%), sin presentar tampoco ningún falso negativo (Tabla 78c).

DDedad	TVP confirmada	No TVP	Total
<b>Positivo</b>	24 (100%)	86 (84%)	110
<b>Negativo</b>	0	17 (16%)	17
<b>Total</b>	24	103	127

En los pacientes mayores de 80 años la sensibilidad es del 100% con los 3 puntos de corte. La especificidad con el DD500 es del 2.9%, con el DDedad del 16.5% y con el DD750 del 10.7% (Tabla 78d). En este subgrupo de edad los valores de RV+ y de AUCROC fueron mejores con el DDedad (1.2 y 0.58) que con los otros puntos de corte.

	DD500	DD750	DDedad
Sensibilidad	100 (81.6-100)	100 (81.6-100)	100 (81.6-100)
Especificidad	2.9 (1.1-8.9)	10.7 (5.8-18.3)	16.5 (10.6-25.6)
VPP	19.4 (10.0-23.6)	20.7 (10.7-25.1)	21.8 (11.4-26.5)
VPN	100 (43.8-100)	100 (72.2-100)	100 (80.6-100)
Exactitud	21.3 (11.9-26.0)	27.6 (17.1-32.8)	32.3 (21.8-38.5)
RV+	1.03 (1.00-1.07)	1.12 (1.04-1.20)	1.20 (1.10-1.32)
RV-	0 (no calculable)	0 (no calculable)	0 (no calculable)
AUCROC	0.52 (0.37-0.66)	0.55 (0.41-0.69)	0.58 (0.45-0.72)

o Todos los pacientes con edad  $\geq$  60 años:

Si realizamos la comparación de los tres puntos en todos los pacientes con una edad igual o superior a 60 años, obtendríamos un total de 409 pacientes. Con el punto de corte tradicional de 500 ng/ml, 29 pacientes (7%) tenían un DD negativo, sin ningún falso negativo (Tabla 79a).

DD500	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	76 (100%)	304 (91%)	380
Negativo	0	29 (8.7%)	29
Total	76	333	409

Con el punto de corte de 750 ng/ml, 72 pacientes (17.6%) tenían un resultado negativo, sin ningún falso negativo (Tabla 79b).

DD750	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	76 (100%)	261 (78%)	337
Negativo	0	72 (22%)	72
Total	76	333	409

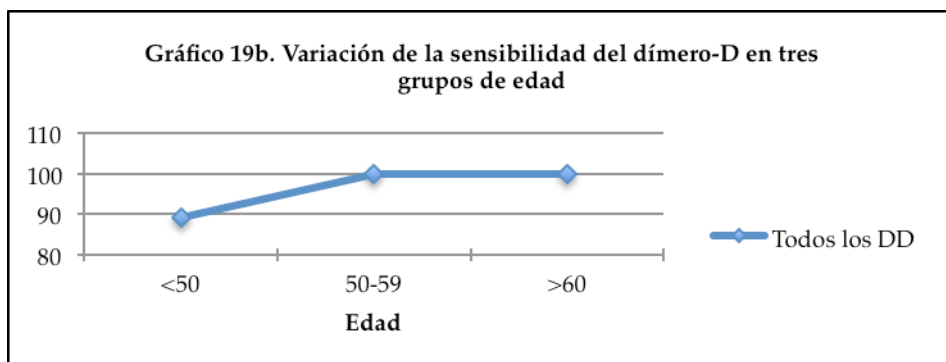
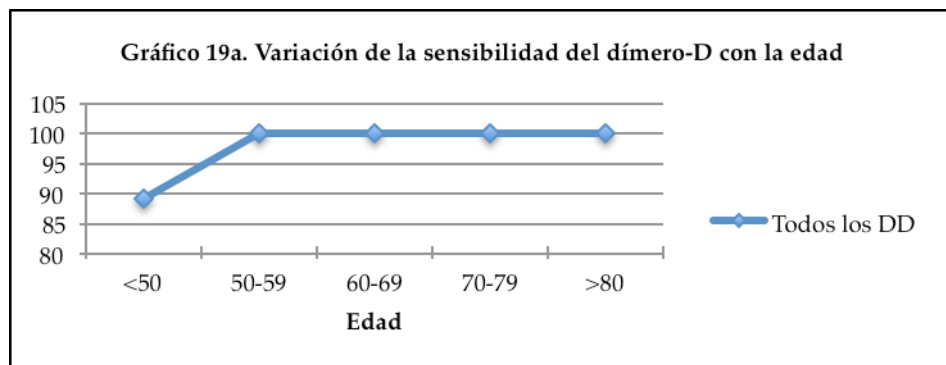
Con el DD corregido por edad, 68 pacientes (16.6%) tendrían un DD negativo, sin presentar tampoco ningún falso negativo, ya que ninguno de ellos tuvo trombosis (Tabla 79c).

DDedad	TVP confirmada	No TVP	Total
Positivo	76 (100%)	265 (80%)	341
Negativo	0	68 (20%)	68
Total	76	333	409

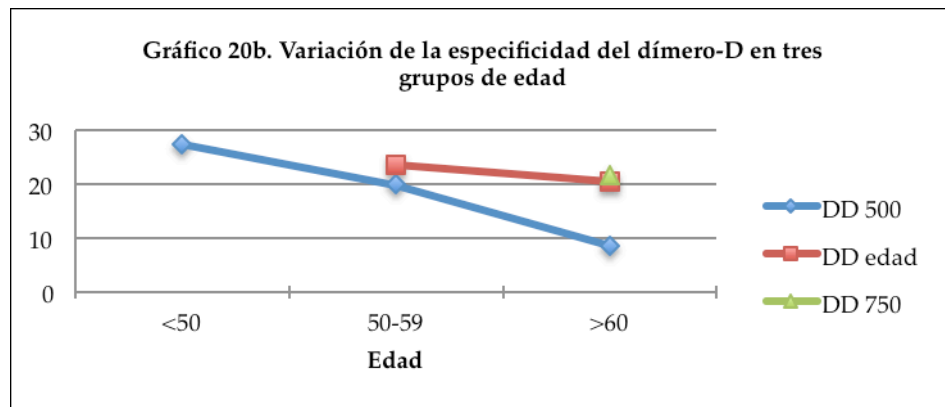
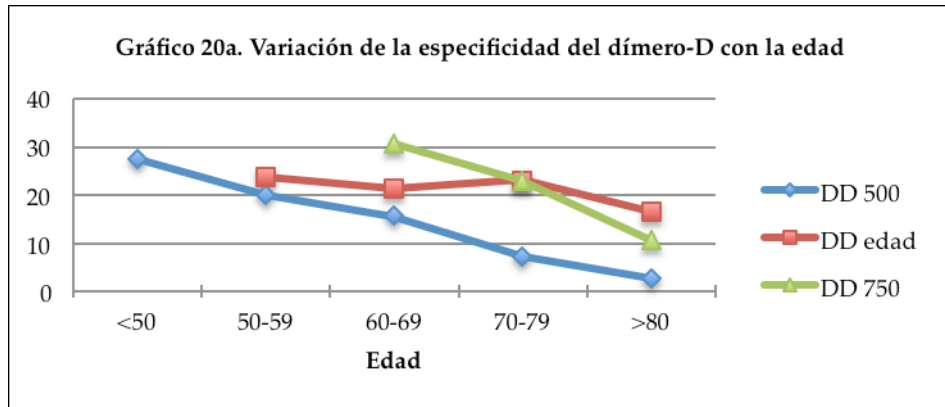
En los pacientes con edad igual o superior a los 60 años, la sensibilidad es del 100% con los 3 puntos de corte. La especificidad con el DD500 es del 8.7%, con el DDedad del 20.4% y con el DD750 del 21.6% (Tabla 79d). La RV+ fue muy similar con los puntos de corte de 750 (1.28) y el corregido por edad (1.26) y superior al del punto de corte tradicional (1.1). El valor del área bajo la curva ROC fue el mismo para los dos puntos de corte nuevos (0.6), mayor que con el DD500 (0.55).

	DD500	DD750	DDedad
Sensibilidad	100 (95.2-100)	100 (95.2-100)	100 (95.2-100)
Especificidad	8.7 (6.1-12.2)	21.6 (17.5-26.4)	20.4 (16.4-25.1)
VPP	20 (16.3-24.3)	22.6 (18.4-27.3)	22.3 (18.2-27)
VPN	100 (88.3-100)	100 (94.9-100)	100 (94.7-100)
Exactitud	25.7 (21.7-30.1)	36.2 (31.7-41)	35.2 (30.7-40)
RV+	1.1 (1.06-1.07)	1.28 (1.21-1.35)	1.26 (1.19-1.33)
RV-	0 (no calculable)	0 (no calculable)	0 (no calculable)
AUCROC	0.55 (0.43-0.67)	0.60 (0.49-0.70)	0.60 (0.48-0.69)

En los siguientes gráficos (Gráficos 19a-b y 20a-b) podemos ver un resumen de lo anteriormente expuesto, manteniendo la misma sensibilidad para los 3 puntos de corte en los diferentes grupos de edad, mientras que la especificidad disminuye con la edad, siendo esta caída más importante con el punto de corte tradicional de 500 ng/ml.







#### 5.6. MODELOS DE PREDICCIÓN DIAGNÓSTICA EN LA COHORTE DE ESTUDIO

Los algoritmos de predicción diagnóstica en la TVP se basan en la probabilidad clínica (escala dicotómica de Wells) y en el dímero-D, de tal forma que en pacientes clasificados como “improbable” en la escala clínica de Wells que además tengan un DD negativo, se puede excluir la TVP sin necesidad de realizar más estudios. En este trabajo pretendemos valorar el algoritmo diagnóstico en función de los 3 puntos de corte de DD; el punto de corte tradicional de 500 ng/ml, el de 750 ng/ml en aquellos pacientes mayores de 60 años y el corregido por edad con la fórmula propuesta por Douma *et al* ( $DD = edad \times 10$ ) en los mayores de 50 años (408).

Si realizamos este análisis en nuestra cohorte de estudio, vemos cómo el número de pacientes con probabilidad clínica “improbable” (283 pacientes) y DD negativo pasa de 31 pacientes (11%) con el DD500, a 59 pacientes (20.8%) con el DD750 y a 56 pacientes (20%) con el DD corregido por edad (Tablas 80a-80c). La cantidad de falsos negativos sigue siendo de un único paciente para los tres puntos de corte, al igual que en los análisis anteriores.

Tabla 80a. Capacidad diagnóstica escala de Wells y DD 500

Wells	DD500	TVP confirmada	No TVP	Total
Probable	Positivo	104 (39%)	160 (61%)	264
	Negativo	1 (3.0%)	32 (97%)	33
Improbable	Positivo	6 (2.4%)	246 (98%)	252
	Negativo	1 (3.1%)	30 (97%)	31
<b>Total</b>		<b>112</b>	<b>468</b>	<b>580</b>

Tabla 80b. Capacidad diagnóstica escala de Wells y DD 750

Wells	DD750	TVP confirmada	No TVP	Total
Probable	Positivo	104 (42%)	145 (58%)	249
	Negativo	1 (2.1%)	47 (98%)	48
Improbable	Positivo	6 (2.7%)	218 (97%)	224
	Negativo	1 (1.7%)	58 (98%)	59
<b>Total</b>		<b>112</b>	<b>468</b>	<b>580</b>

Tabla 80c. Capacidad diagnóstica escala de Wells y DD corregido por edad

Wells	DDedad	TVP confirmada	No TVP	Total
Probable	Positivo	104 (42%)	144 (58%)	248
	Negativo	1 (2.0%)	48 (98%)	49
Improbable	Positivo	6 (2.6%)	221 (97%)	227
	Negativo	1 (1.8%)	55 (98%)	56
<b>Total</b>		<b>112</b>	<b>468</b>	<b>580</b>

En la cohorte de estudio la sensibilidad fue la misma que en los casos anteriores y la misma para los tres puntos de corte, de un 85.7%. La especificidad para el punto de corte de 500 fue del 10.9%, del 21% con el DD750 y del 19.9% con el DD corregido por edad. La RV+ fue similar para los DD750 y DDedad (1.09 y 1.07) y mayor que con el DD500 (0.96). La RV- fue menor con el DD750 (0.68) que con el DDedad (0.72) y el DD500 (1.31) (Tabla 81)

Tabla 81. Capacidad diagnóstica en función de DD en la cohorte de estudio con Wells improbable

	DD500	DD750	DD-edad
Sensibilidad	85.7 (48.7-97.4)	85.7 (48.7-97.4)	85.7 (48.7-97.4)
Especificidad	10.9 (7.7-15.1)	21.0 (16.6-26.2)	19.9 (15.6-25.0)
VPP	2.4 (1.1-5.1)	2.7 (1.2-5.7)	2.6 (1.2-5.6)
VPN	96.8 (83.8-99.4)	98.3 (91.0-99.7)	98.2 (90.6-99.7)
Exactitud	12.7 (9.3-17.1)	22.6 (18.1-27.8)	21.6 (17.2-26.7)
RV+	0.96 (0.71-1.30)	1.09 (0.80-1.48)	1.07 (0.79-1.46)
RV-	1.31 (0.21-8.35)	0.68 (0.11-4.25)	0.72 (0.11-4.48)
AUCROC	0.56 (0.50-0.61)	0.60 (0.55-0.66)	0.60 (0.55-0.65)

El NNT o número necesario de pacientes a testar es una extrapolación del número necesario de pacientes a tratar (también NNT) aplicado a los modelos de decisión. En nuestro estudio sería el número de pacientes en los que es preciso realizar la determinación del dímero-D para hallar un resultado negativo. Como vemos en la siguiente tabla (Tabla 82) el NNT es mayor con el DD500, siendo de 9.4, mientras que disminuye con la utilización del DD750 y del DDedad (4.9 y 5.1 respectivamente).

Tabla 82. NNT con los 3 puntos de corte para todos los pacientes y para Wells improbable

	DD500	DD750	DDedad
<b>Todos los pacientes</b>	9.4 (1.1-11.9)	5.5 (4.7-6.6)	5.6 (4.7-6.7)
<b>Wells improbable</b>	9.4 (6.8-13.3)	4.9 (3.9-6.2)	5.1 (4.1-6.6)

### 5.6.1. Capacidad diagnóstica en función de la edad

Teniendo en cuenta sólo los pacientes con categoría clínica improbable, en los siguientes gráficos (Gráficos 21a y 21b) y tablas (Tabla 83) vemos cómo la utilidad de los nuevos puntos de corte aumenta con la edad.

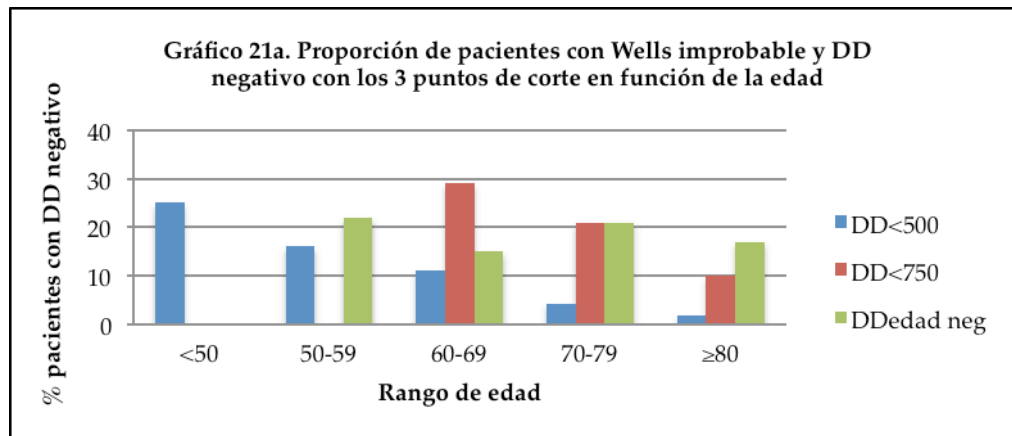
En los pacientes entre 50 y 59 años la proporción de pacientes en los que se podría excluir la TVP por tener un DD negativo pasaría del 16% con el punto de corte de 500 ng/ml al 22% con el corregido por edad, lo que supondría un incremento absoluto del 6%. En este rango, como hemos visto anteriormente, no se utilizaría el punto de corte de 750 ng/ml.

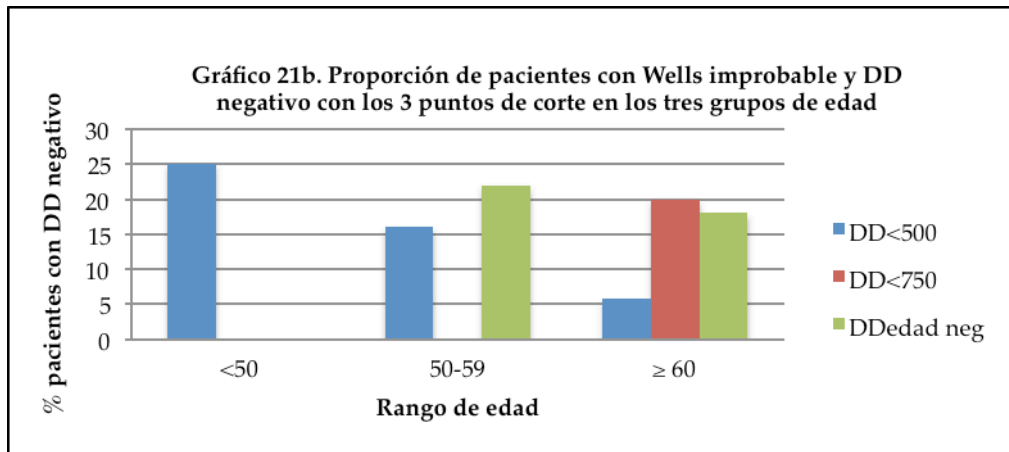
En los pacientes entre 60 y 69 años se pasaría de un 11% a un 15% con el DDedad y a un 29% con el DD750. En el grupo de edad de entre 70 y 79 años se pasaría de un 4.2% con el DD500 a un 21% con cualquiera de los 2 nuevos puntos de corte, lo que supone un incremento del 16.8%. Por último, en los pacientes mayores de 80 años, con el punto de corte tradicional de 500 ng/ml sólo se podría excluir la TVP en un 1.7% de los pacientes, ascendiendo a un 17% con el DD corregido por edad y a un 10% con el punto de corte de 750 ng/ml.

Si consideramos el global de pacientes con una edad mayor o igual a 60 años (409 pacientes), con una probabilidad clínica "improbable" (191 pacientes) se podría descartar la TVP en un 5.8% de los pacientes con el punto de corte tradicional de 500 ng/ml, en un 18% con el DD corregido por edad y en un 20% con el punto de corte de 750 ng/ml.

Edad	DD <500	DD <750	DDedad negativo
< 50 años (55 pacientes)	14 (25%)	-	-
50-59 años (37 pacientes)	6 (16%)	-	8 (22%)
60-69 años (61 pacientes)	7 (11%)	18 (29%)	9 (15%)
70-79 años (72 pacientes)	3 (4.2%)	15 (21%)	15 (21%)
≥80 años (58 pacientes)	1 (1.7%)	6 (10%)	10 (17%)
≥60 años (191 pacientes)	11 (5.8%)	39 (20%)	34 (18%)

Estos datos los podemos ver de forma más clara en los siguientes gráficos (Gráfico 21a y 21b) en los que se observa cómo la proporción de pacientes en los que se puede excluir la TVP disminuye con la edad, manteniéndose más estable con el DD corregido por edad.





Realizando el estudio de sensibilidad y especificidad del dímero-D en los diferentes grupos de edad con una probabilidad clínica de Wells “improbable” vemos cómo la sensibilidad pasa de un 75% en los menores de 50 años a un 100% en los mayores de esta edad, independientemente del punto de corte que utilicemos. Con respecto a la especificidad, en los menores de 50 años es de un 25.5%, la RV+ de 1.01 y la RV- de 0.98 (Tabla 84).

Tabla 84. Capacidad diagnóstica < 50 años	
DD500	
Sensibilidad	75 (30-95.4)
Especificidad	25.5 (15.5-39)
VPP	7.3 (2.5-19.4)
VPN	92.9 (68.5-98.7)
Exactitud	29.1 (18.8-42.1)
RV+	1.01 (0.56-1.81)
RV-	0.98 (0.17-5.79)
AUCROC	0.51 (0.21-0.80)

En el rango entre los 50 y los 59 años la especificidad con el DD500 es de un 16.7% y con el DD corregido por edad de un 22.2% (Tabla 85).

	DD500 ó DD750	DDedad
Sensibilidad	100 (20.7-100)	100 (20.7-100)
Especificidad	16.7 (7.9-31.9)	22.2 (11.7-38.1)
VPP	3.2 (0.6-16.2)	3.4 (0.6-17.2)
VPN	100 (61-100)	100 (67.6-100)
Exactitud	18.9 (9.5-34.2)	24.3 (13.4-40.1)
RV+	1.2 (1.04-1.39)	1.29 (1.08-1.53)
RV-	0 (no calculable)	0 (no calculable)
AUCROC	0.58 (0.09-1.00)	0.61 (0.15-1.00)

En los pacientes entre 60 y 69 años la especificidad es del 10.9% con el DD500, del 28.1% con DD750 y del 14.1% DDedad (Tabla 86).

	DD500	DD750	DDedad
Sensibilidad	100 (20.7-100)	100 (20.7-100)	100 (20.7-100)
Especificidad	10.9 (5.4-20.9)	28.1 (18.6-40.1)	14.1 (7.6-24.6)
VPP	1.7 (0.3-9.1)	2.1 (0.4-11.1)	1.8 (0.3-9.4)
VPN	100 (64.6-100)	100 (82.4-100)	100 (70.1-100)
Exactitud	12.3 (6.4-22.5)	29.2 (19.6-41.2)	15.4 (8.6-26.1)
RV+	1.12 (1.03-1.22)	1.39 (1.19-1.62)	1.16 (1.05-1.28)
RV-	0 (no calculable)	0 (no calculable)	0 (no calculable)
AUCROC	0.56 (0.05-1.00)	0.66 (0.25-1.00)	0.58 (0.09-1.00)

En aquellos entre los 70 y los 79 años, la especificidad con el DD500 es del 6.6% y del 25.3% tanto con el DD750 como con el corregido por edad (Tabla 87).

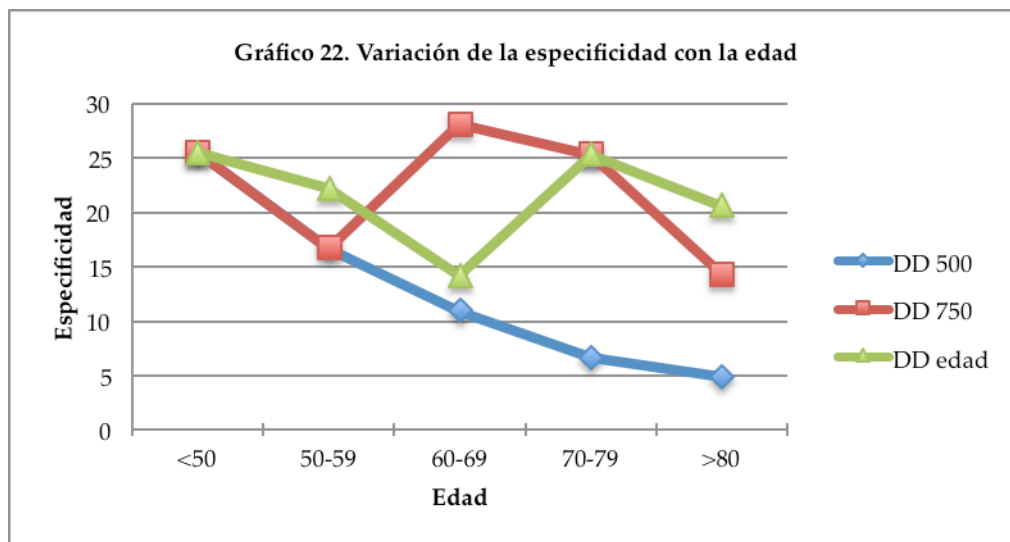
	DD500	DD750	DDedad
Sensibilidad	100 (20.7-100)	100 (20.7-100)	100 (20.7-100)
Especificidad	6.6 (3.1-13.6)	25.3 (17.5-35.1)	25.3 (17.5-35.1)
VPP	1.2 (0.2-6.3)	1.4 (0.3-7.8)	1.4 (0.3-7.8)
VPN	100 (61-100)	100 (85.7-100)	100 (85.7-100)
Exactitud	7.6 (3.7-14.9)	26.1 (18.2-35.9)	26.1 (18.2-35.9)
RV+	1.07 (1.01-1.13)	1.34 (1.19-1.51)	1.34 (1.19-1.51)
RV-	0 (no calculable)	0 (no calculable)	0 (no calculable)
AUCROC	no calculable	no calculable	no calculable

Por último, en los mayores de 80 años la especificidad con el DD500 es del 4.8%, del 14.3% con el punto de corte de 750 ng/ml y del 20.6% con el corregido por edad (Tabla 88).

	DD500	DD750	DDedad
Sensibilidad	100 (20.7-100)	100 (20.7-100)	100 (20.7-100)
Especificidad	4.8 (1.6-13.1)	14.3 (7.7-25)	20.6 (12.5-32.2)
VPP	1.6 (0.3-8.7)	1.8 (0.3-9.6)	2 (0.3-10.3)
VPN	100 (43.8-100)	100 (70.1-100)	100 (77.2-100)
Exactitud	6.3 (2.5-15)	15.6 (8.7-26.4)	21.9 (13.5-33.4)
RV+	1.05 (0.99-1.11)	1.17 (1.05-1.29)	1.26 (1.11-1.43)
RV-	0 (no calculable)	0 (no calculable)	0 (no calculable)
AUCROC	0.51 (0.00-1.00)	0.56 (0.04-1.00)	0.59 (0.11-1.00)

En el siguiente gráfico (Gráfico 22) podemos ver estos datos de forma más clara, cómo la especificidad disminuye con la edad, sobre todo con el DD500 y cómo se mantiene más estable con el DDedad, menos en el intervalo de edad entre los 60 y los 69 años, en el que la mayor especificidad se consigue con el DD750.



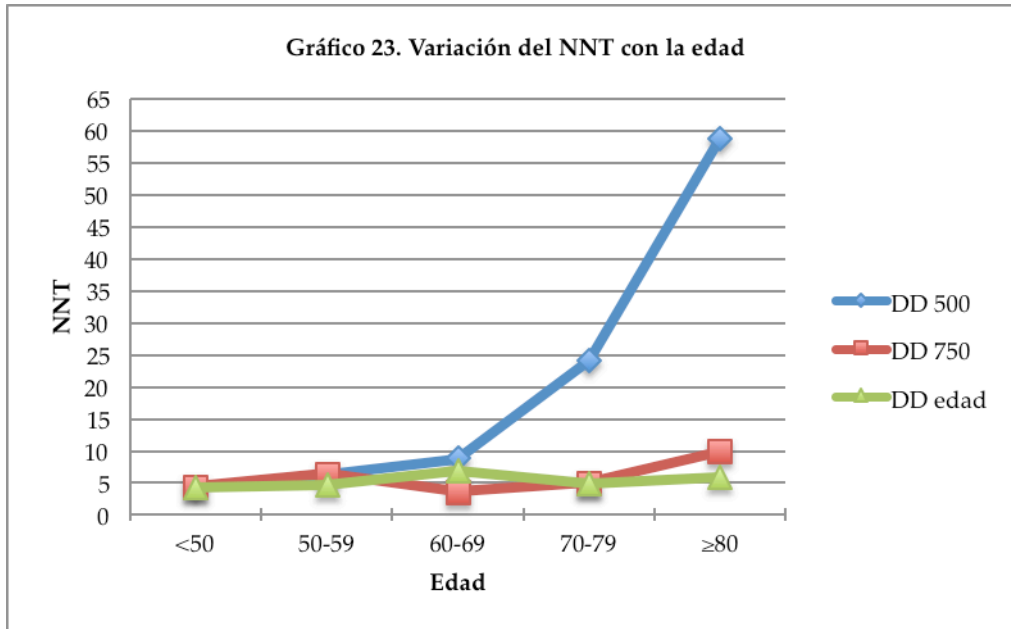


Con respecto al NNT en los diferentes grupos de edad (Tabla 89) vemos cómo con el DD500 el NNT aumenta de forma clara con la edad, siendo de 4.2 en los menores de 50 años y de 58.7 en los mayores de 80 años. Con los otros dos puntos de corte el NNT en los pacientes mayores de 80 años es mucho menor, siendo de 9.7 con el DD750 y de 5.8 con el DDedad.

Tabla 89. NNT en función de la edad para Wells improbable

Edad	DD500	DD750	DDedad
< 50 años	4.2 (2.8-7.0)	4.2 (2.8-7.0)	4.2 (2.8-7.0)
50-59 años	6.2 (3.2-13.1)	6.2 (3.2-13.1)	4.6 (2.7-8.8)
60-69 años	8.7 (4.6-17.6)	3.4 (2.4-5.1)	6.8 (3.9-12.6)
70-79 años	24.0 (8.7-70.1)	4.8 (3.2-7.7)	4.8 (3.2-7.7)
≥80 años	58.7 (10.9-327.9)	9.7 (4.8-20.7)	5.8 (3.5-10.4)

Como vemos en el siguiente gráfico (Gráfico 23) el número necesario de pacientes a testar para encontrar un resultado negativo, con el DD500, va aumentando con la edad. Con el DD750 el NNT también se va incrementando con la edad, pero mucho menos que con el DD500. Con el DDedad vemos cómo el NNT permanece más estable en los diferentes rangos de edad.

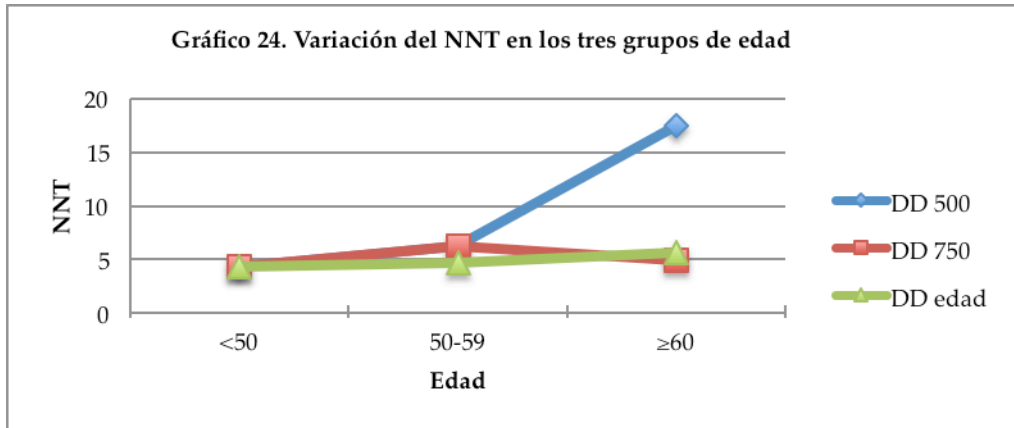


Los 60 años es el límite inferior de edad a partir de la cual difieren los 3 métodos de clasificación del DD. El NNT en este subgrupo de pacientes con el DD500 es de 17.4, siendo con el DD750 de 4.9 y con el DDedad de 5.6 (Tabla 90).

Tabla 90. NNT en 3 grupos de edad para Wells improbable

Edad	DD500	DD750	DDedad
< 50 años	4.2 (2.8-7.0)	4.2 (2.8-7.0)	4.2 (2.8-7.0)
50-59 años	6.2 (3.2-13.1)	6.2 (3.2-13.1)	4.6 (2.7-8.8)
≥60 años	17.4 (10.0-30.8)	4.9 (3.7-6.5)	5.6 (4.2-7.7)

De forma más clara podemos ver estas diferencias en el siguiente gráfico (Gráfico 24).



### 5.7. COMPARACIÓN DE NUEVOS MODELOS: ÍNDICE DE RECLASIFICACIÓN NETA. ÍNDICE DE MEJORA DE LA DISCRIMINACIÓN. BENEFICIO NETO

Para la comparación de estos nuevos modelos (DD750 y DDeidad) con modelos anteriores (DD500) utilizaremos el índice de reclasificación neta o NRI y el índice de mejora de la discriminación o IDI, mientras que para evaluar el beneficio real de cada uno de estos nuevos modelos utilizaremos el beneficio neto (BN).

#### 5.7.1. Índice de reclasificación neta. Índice de mejora de la discriminación.

Para realizar la comparación entre un nuevo modelo pronóstico con otro ya existente utilizamos el índice de reclasificación neta (NRI) y el índice de mejora de la discriminación (IDI), propuestos por Pencina *et al* (433).

En nuestro estudio se cuantificaría el número de pacientes con mejoría en la reclasificación con los nuevos puntos de corte. Cuantificamos los pacientes en los que el DD es negativo con los nuevos puntos de corte y no tienen TVP, siendo en

los que mejora la reclasificación y descontaríamos los que presentan TVP, que empeoran su reclasificación.

Si realizamos este análisis en el subgrupo de pacientes de la cohorte de estudio con Wells improbable, que es en el que tiene utilidad la determinación del DD para decidir a qué pacientes se les debe realizar ecografía y a cuáles no, vemos que el NRI en la comparación entre el DD500 y el DDedad es del 9.06% ( $p<0.001$ ) y del 10.14% ( $p<0.001$ ) entre el DD500 y el DD750. No hubo diferencias entre el DD750 y el DDedad, con un NRI -1.06% ( $p=0.44$ ). Los IDI para los diferentes modelos no alcanzaron la significación estadística (Tablas 91a-91c).

Tabla 91a. Reclasificación entre DD500 y DDedad (Wells improbable)					
TVP en ecodoppler			DDedad		Total
			0	1	
No	DD500	0	30	0	30
		1	25	221	246
	Total		55	221	276
Si	DD500	0	1	0	1
		1	0	6	6
	Total		1	6	7
Total	DD500	0	31	0	31
		1	25	227	252
	Total		56	227	283
NRI: 9.06% ( $p<0.001$ )					
NRI para eventos (TVP confirmada): 0%					
NRI para no eventos (no TVP): 9.06% ( $p<0.001$ )					
IDI: $p=0.928$					
Las casillas sombreadas en amarillo son las que se consideran en el análisis del NRI y del IDI, junto al total de cada categoría de resultado de ecodoppler					

TVP en ecodoppler		DD750		Total
		0	1	
No	DD500	0	30	30
		1	28	246
	<b>Total</b>		58	276
Si	DD500	0	1	1
		1	0	6
	<b>Total</b>		1	7
Total	DD500	0	31	31
		1	28	252
	<b>Total</b>		59	283

NRI: 10.14% (p<0.001)  
 NRI para eventos (TVP confirmada): 0%  
 NRI para no eventos (no TVP): 10.14% (p<0.001)  
 IDI: p=0.874

Las casillas sombreadas en amarillo son las que se consideran en el análisis del NRI y del IDI, junto al total de cada categoría de resultado de ecodoppler

TVP en ecodoppler		DDedad		Total
		0	1	
No	DD750	0	49	58
		1	6	218
	<b>Total</b>		55	276
Si	DD750	0	1	1
		1	0	6
	<b>Total</b>		1	7
Total	DD750	0	50	59
		1	6	224
	<b>Total</b>		56	283

NRI: -1.06% (p=0.44)  
 NRI para eventos (TVP confirmada): 0%  
 NRI para no eventos (no TVP): -1.06% (p=0.44)  
 IDI: p=0.832

Las casillas sombreadas en amarillo son las que se consideran en el análisis del NRI y del IDI, junto al total de cada categoría de resultado de ecodoppler

### 5.7.2. Beneficio neto

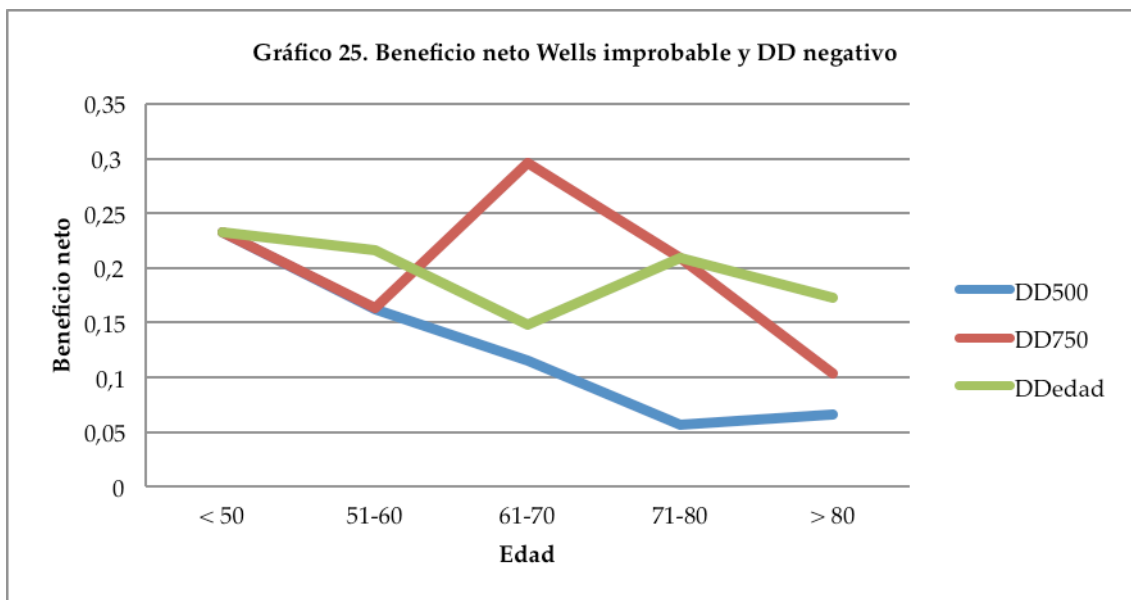
En nuestro estudio nos interesa analizar, en los pacientes con Wells improbable, cuál es el beneficio neto de la utilización de un punto de corte más elevado en el dímero-D para excluir una TVP. La estrategia con un mayor beneficio neto es la que tiene mayor valor en la práctica clínica.

En la siguiente tabla (Tabla 92), para el global de pacientes, vemos cómo la utilización del DD500 presenta un BN de 0.109. El DD750 presenta un BN de 0.204 y el DDedad de 0.193. Los *threshold probability* no aparecen en las siguientes tablas y gráficos porque no varían los resultados, dado que los eventos (TVP) son muy poco probables.

Cuando estratificamos por edad vemos que este BN disminuye con la edad, siendo de 0.232 en los menores de 50 años y de 0.065 en los mayores de 80 años, con el DD500. Con el DD750 en los mayores de 80 años el valor es de 0.103 y con el DDedad de 0.172 (Tabla 92).

Edad	DD500	DD750	DDedad
Global	0.109	0.204	0.193
< 50 años	0.232	0.232	0.232
50-59 años	0.162	0.162	0.216
60-69 años	0.115	0.295	0.148
70-79 años	0.056	0.208	0.208
≥80 años	0.065	0.103	0.172

La representación gráfica de este beneficio neto se realiza mediante curvas de decisión, en las que el pico más elevado representa la estrategia con un mayor beneficio. En el siguiente gráfico (Gráfico 25) se aprecia que el mayor BN es el obtenido en el rango de edad de entre los 61 y los 70 años con el DD750, con una caída a partir de esta edad. Con el DD500 la caída es progresiva conforme avanza la edad del paciente, mientras que con el DDedad el BN se mantiene de forma más constante (Gráfico 25).

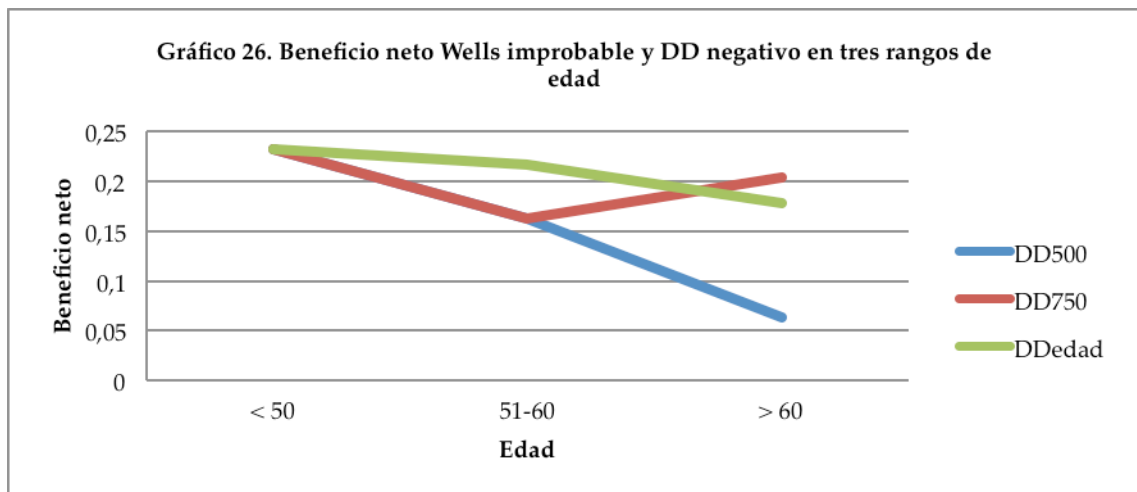


El punto de corte tradicional de 500 ng/ml se utiliza para todos los pacientes, independientemente de la edad, mientras que el ajustado por edad se utiliza en aquellos mayores de 50 años y el punto de corte de 750 ng/ml en los mayores de 60 años. Si dividimos a los pacientes en tres grupos de edad, menores de 50 años, entre 51 y 60 años y mayores de 60 años, sería este último grupo en el que se verían las diferencias globales entre los 3 puntos de corte. En este subgrupo de pacientes el BN con el DD500 es de 0.063, con el DD750 de 0.204 y con el DDedad de 0.178 (Tabla 93).

Tabla 93. Beneficio neto Wells improbable y DD negativo en 3 rangos de edad

Edad	DD500	DD750	DDedad
< 50 años	0.232	0.232	0.232
50-59 años	0.162	0.162	0.216
≥60 años	0.063	0.204	0.178

De nuevo lo podemos ver de forma más clara en el siguiente gráfico (Gráfico 26), en el que el BN en el subgrupo de pacientes mayores de 60 años es mayor con el DD750.





## **VI - DISCUSIÓN**



## VI. DISCUSIÓN

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la utilidad y seguridad del incremento en el punto de corte del dímero-D con la edad del paciente, como estrategia diagnóstica en la TVP de forma combinada con la probabilidad clínica. Se han evaluado dos estrategias diferentes, la propuesta por Haas *et al* (426) que consiste en elevar el punto de corte del DD a 750 ng/ml en aquellos pacientes mayores de 60 años y la fórmula propuesta por Douma *et al* (428) de multiplicar la edad del paciente por 10 en aquellos mayores de 50 años, utilizando esta cifra como dintel a partir del cual se consideraría el DD como positivo.

Se trata de un estudio retrospectivo, realizado a partir de las ecografías-doppler solicitadas en el año 2013 desde los servicios de urgencias de dos hospitales de la Región de Murcia. Un total de 652 exploraciones fueron incluidas finalmente en el estudio. Se utilizó la escala dicotómica de Wells para la clasificación clínica y el dímero-D se determinó mediante un método cuantitativo de alta sensibilidad, el STA®-Liatest®.

El estudio muestra cómo la utilización de ambas estrategias de incremento en el punto de corte del dímero-D, combinado con una probabilidad clínica “improbable” de TVP, es eficaz y seguro, ya que permite la exclusión de la enfermedad en un mayor número de pacientes sin perder seguridad.

Comparando nuestro estudio con otros realizados en pacientes con sospecha de TVP (Haas *et al* (426), Douma *et al* (428), Schouten *et al* (429), Cini *et al* (430)) vemos cómo todos los estudios están realizados de forma retrospectiva en el ámbito de servicios de urgencias, menos el de Schouten *et al* (429) que está realizado en una población de Atención Primaria. Así mismo la mayoría están realizados en Europa, menos algunos pacientes del estudio de Douma *et al* (428) que son canadienses o sudafricanos.

La prevalencia global de TVP en nuestro estudio fue del 18%, lo que es similar a la de los estudios de Schouten *et al* (429) y Cini *et al* (430) (20% y 16.6% respectivamente) pero inferior a la de Haas *et al* (426) que fue del 39%. En el caso del estudio de Douma *et al* (428) vemos cómo la prevalencia global fue del 26.4%,

pero con diferencias entre las cohortes, ya que en el caso de la cohorte número 4 la prevalencia fue de tan sólo un 10%, siendo del 23% en las cohortes 2 y 3, del 37% en la cohorte 5 y del 39% en la cohorte 1. Estas diferencias se pueden deber, por un lado a que en la cohorte de menor prevalencia (cohorte 4) no había ningún paciente con antecedente de ETV previa y, por otro, a que las cohortes con mayor prevalencia (cohortes 1 y 5) son también las que tienen un mayor porcentaje de pacientes con una probabilidad clínica alta o probable.

En este sentido, el estudio realizado por Granziera *et al* (427) merece mención aparte, ya que el ámbito de realización es en pacientes hospitalizados por causa médica en un centro geriátrico, en los que se determina el DD y se realiza una ecografía-doppler en busca de TVP asintomática. La edad media en este estudio fue muy elevada, de 86 años, con un 81% de mujeres y una prevalencia de TVP en pacientes asintomáticos del 12.6%. Además, este estudio está basado en la búsqueda de un nuevo punto de corte de DD, diferente a los propuestos por Haas *et al* (426) y Douma *et al* (428). Cabe destacar que es el único estudio centrado en la TVP y no en el TEP realizado de forma prospectiva, aunque el tamaño muestral no es muy grande (199 pacientes) y el objeto de estudio son las trombosis asintomáticas.

#### 6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Con respecto a las características generales de los pacientes, la edad media en nuestro estudio fue de 66 años, con un 60% de mujeres, lo que es similar a lo descrito en el resto de estudios. Destaca que un 8.7% padecía un cáncer activo en el momento de la visita a Urgencias, siendo este porcentaje similar a lo descrito en otros estudios. Sin embargo, no en todos aparece reflejado el número de pacientes con cáncer, ya que no tenemos datos en el estudio de Haas *et al* (426) ni en el de Cini *et al* (430). En el de Schouten *et al* (429) la prevalencia era menor, de tan sólo un 4.4%, aunque hay que tener en cuenta que el ámbito de realización de este estudio es el de la atención primaria, al contrario que en el de Granziera *et al* (427) en el que el porcentaje de pacientes con cáncer ascendía al 17%, ya que se trataba de pacientes ancianos.

Aunque la presencia de cáncer puede influir en los niveles de DD, produciendo un aumento del mismo que llevara a un aumento de la sensibilidad

pero disminución en la especificidad (206,207), se decidió mantener a estos pacientes en el análisis, ya que uno de los ítems más relevantes de la escala de Wells es precisamente la presencia de cáncer activo.

Otro dato a tener en cuenta es que un 11% de los pacientes estaban anticoagulados, siendo ésta una población que normalmente se excluye de los estudios. Por esta razón y, dado que podía alterar de forma significativa el valor del DD, la mayor parte del análisis se ha realizado excluyendo a estos pacientes, denominando a este subgrupo de pacientes sin anticoagular “cohorte de estudio” (580 pacientes).

Realizamos una comparación de las características generales de los pacientes anticoagulados y sin anticoagular, encontrando una mayor prevalencia de HTA, hiperuricemia, ictus, insuficiencia cardiaca congestiva y fibrilación auricular entre los pacientes anticoagulados que entre los pacientes de la cohorte de estudio, lo que podría deberse a que son entidades que con frecuencia se asocian entre sí, siendo además la fibrilación auricular una patología que conlleva la necesidad de tratamiento anticoagulante en la mayoría de ocasiones. El filtrado glomerular también era menor entre los pacientes anticoagulados, debido posiblemente a estas comorbilidades vasculares.

También se vieron diferencias en la toma de antiagregantes, que fue mayor en la cohorte de estudio, y en la toma de AINEs, que fue mayor entre los pacientes anticoagulados. Dentro de los factores de riesgo de TVP, el antecedente de cirugía previa también fue más prevalente entre los pacientes anticoagulados. Con respecto a la presencia de TVP, fue significativamente inferior entre los pacientes anticoagulados, así como el valor medio de DD con respecto a los no anticoagulados, hechos que apoyarían la decisión de excluir a estos pacientes del análisis final.

## 6.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ETV EN LA COHORTE DE ESTUDIO

Se confirmó la TVP de MMII en 119 pacientes (18%), siendo la localización proximal la predominante. La mitad de los pacientes con TVP tenían algún factor de riesgo identificable, lo que es mayor a lo publicado en el registro RIETE (50) donde este porcentaje es de un 20-30%, pero inferior al Estudio Worcester (24), en el que sólo un 11% de los pacientes no presentaba ningún factor de riesgo.

Con respecto a los pacientes con TVP confirmada debemos destacar que, en nuestro estudio, estos pacientes presentaron con más frecuencia factores de riesgo clásicos de ETV que los pacientes sin TVP. Los pacientes con TVP también presentaban un dímero-D más elevado, una probabilidad clínica más alta y menos días de evolución de la clínica, con respecto a los pacientes sin TVP, siendo estas diferencias estadísticamente significativas y concordantes con estudios previos, como los de Wells *et al* (182,183). También la toma de corticoides era mayor entre los pacientes con TVP, tal y como ya se había demostrado en estudios previos (72,73).

### 6.3. SEGUIMIENTO

Con respecto al seguimiento de los pacientes, un 95.5% tuvo un seguimiento de al menos 30 días. En estos 30 días fallecieron 7 pacientes, dos de ellos por TEP con TVP asociada y otro por hemorragia mayor tras anticoagulación con HBPM por TVP.

El desarrollo de enfermedad tromboembólica durante el seguimiento ocurrió en dos pacientes (0.3%), los dos como TVP y en uno de ellos con TEP asociado. Este último paciente presentó el episodio a los 30 días de la realización de la primera ecografía y falleció como consecuencia del TEP. El otro caso, el de la TVP aislada, apareció a los 6 días, lo que podría hacernos pensar en un falso negativo de la primera ecografía. En ambos casos aparecían factores de riesgo de ETV asociados, como son el cáncer y la toma de anticonceptivos orales. También presentaban una clasificación clínica de “probable” en la escala de Wells y un dímero-D elevado, de más de 5000 ng/ml, en el momento de la realización de la primera ecografía, negativa para TVP.

En la mayoría de los estudios analizados el tiempo de seguimiento es de 3 meses, menos en el de Schouten *et al* (429) en el que no se habla de ningún tipo de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio. En los estudios de Douma *et al* (428), Haas *et al* (426) y Cini *et al* (430) hacen referencia a que se realiza un seguimiento de todos los pacientes durante 3 meses, pero sólo el estudio de Cini *et al* (430) comenta los resultados de este seguimiento, no teniendo ningún paciente con ETV durante el mismo. En nuestro estudio optamos por un periodo de treinta días, ya que parece difícil justificar que un episodio que sucediera más

allá de este periodo tuviera relación alguna con el momento índice en el que se realizaron la ecografía y la determinación de DD que valoramos.

#### 6.4. CARACTERÍSTICAS SEGÚN LA PROBABILIDAD CLÍNICA EN LA COHORTE DE ESTUDIO

Para el estudio de la probabilidad clínica se utilizó la escala dicotómica de Wells, con un 48.8% de pacientes incluidos en la categoría de “improbable” (283 pacientes), siendo este porcentaje inferior al de la mayoría de los estudios. En el de Haas *et al* (426) el porcentaje de pacientes ascendía al 68%, similar al obtenido en el global de pacientes incluidos en el estudio de Douma *et al* (428) que era del 67%, aunque se pueden observar diferencias importantes entre las cohortes, ya que en las cohortes 2, 3 y 4 el porcentaje era de entre el 83 y el 88%, siendo del 67% en la cohorte 1 y de un 34% en la cohorte 5. En el estudio de Schouten *et al* (429), sin embargo, la proporción de pacientes con probabilidad clínica “improbable” era de un 47%, cifra similar a la de nuestro estudio. Por el contrario, en el estudio realizado por Cini *et al* (430) nos encontramos con una elevada proporción de pacientes con probabilidad clínica “no-alta”, siendo del 85.6% con un total de 279 pacientes.

Estas diferencias en la proporción de pacientes con riesgo clínico “no-alto” o “improbable” entre los estudios se puede deber en parte al hecho de que algunos de ellos utilizan la escala de Wells de 3 categorías y otros la de 2 categorías. De tal forma que en el estudio de Cini *et al* (430) y en las cohortes 1 a 4 del estudio de Douma *et al* (428) los pacientes con probabilidad clínica “no-alta” son aquellos con una puntuación en la escala de Wells de 2 o menos, mientras que en nuestro estudio al igual que en el de Haas *et al* (426) y Schouten *et al* (429) y en la cohorte 5 de Douma *et al* (428), los pacientes con una puntuación de 2 fueron incluidos en el grupo de riesgo “probable”.

Con respecto a los factores de riesgo de TVP vemos cómo estos eran más prevalentes entre aquellos pacientes con una probabilidad clínica más alta, alcanzando la significación estadística el antecedente de inmovilización previa, la presencia de cáncer y la ETV familiar. La presencia de ETV previa fue mayor en aquellos con Wells probable, rozando la significación estadística ( $p=0.05$ ).

Entre los pacientes clasificados como “probable” un 35.3% presentaron TVP, mientras que sólo un 2.5% de los clasificados como “improbable” presentaron

TVP. En el estudio realizado por Wells *et al* en 2003 (183), en el que se modificaba la escala previa, pasando de 3 categorías de probabilidad clínica a 2 categorías, los porcentajes de pacientes con ETV fueron del 28% en los de categoría clínica “probable” y del 5.5% en los de “improbable”, resultados que podrían ser comparables con los de nuestro estudio.

La sensibilidad de la escala de Wells en nuestro estudio fue de un 93.8%, con una especificidad del 59%, un VPP del 35.4% y un VPN del 97.5%. En el estudio de Wells *et al* (183) en el que dicotomizaban la probabilidad clínica, la sensibilidad fue del 81.2%, la especificidad del 60.9%, el VPP del 27.9% y el VPN del 94.5%. Este incremento del VPP en nuestro estudio puede deberse a una mayor prevalencia de la enfermedad (18%) con respecto al estudio de Wells (15.7%).

Realizamos un análisis más exhaustivo por rangos de edad y vimos que la sensibilidad era mejor cuanto mayor era la edad del paciente, alcanzando el 100% en aquellos entre 70 y 80 años. La especificidad, sin embargo, disminuía a partir de los 60 años.

#### 6.5. CARACTERÍSTICAS SEGÚN EL DÍMERO-D EN LA COHORTE DE ESTUDIO

Para la determinación del DD utilizamos un método de alta sensibilidad y especificidad intermedia, al igual que los utilizados en la mayoría de los estudios, destacando que en la cohorte 5 del estudio de Douma *et al* (428) y en algunos pacientes del estudio de Schouten *et al* (429) se utilizó el método VIDAS que es también un método de alta sensibilidad pero de baja especificidad. El punto de corte a partir del cual se considera positivo es de 500 ng/ml. En el estudio de Cini *et al* (430) a todos los pacientes se les realizó el estudio del DD por dos métodos diferentes, el STA®-Liatest® que fue el que se utilizó en el algoritmo diagnóstico de los pacientes y el HemosIL D-dimer HS®, que es el método en el que se centra el estudio. El HemosIL D-dimer HS® es un método inmunoturbidimétrico de aglutinación por látex que utiliza como unidad de medida el D-DU (D-dimerUnits), en vez de las FEU que utilizan la mayoría de métodos y cuyo umbral de positividad son los 230 ng/ml. Esto hace que los resultados no sean extrapolables a otros métodos de determinación de DD.



Al igual que en estudios previos en los que se demuestra que el DD aumenta con la edad (50), en nuestro estudio la edad media de aquellos con un DD positivo era mayor que los que tenían el DD negativo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. También se vio que los pacientes con DD mayor de 500 ng/ml eran con más frecuencia hipertensos, con un filtrado glomerular menor de 60 ml/min o en tratamiento con antiagregantes que los pacientes con DD menor de 500 ng/ml. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos en los que se demostraba que los niveles de DD aumentaban en los pacientes con insuficiencia renal (202) y disminuían en los pacientes anticoagulados (403).

Con respecto a otros factores clásicamente asociados a la elevación del DD, como es el caso del cáncer (207,211), se vio que la prevalencia de pacientes con cáncer fue mayor entre aquellos que tenían un DD mayor de 500 ng/ml. El antecedente de inmovilización previa también fue más prevalentes entre aquellos con niveles de DD mayores de 500 ng/ml, de forma estadísticamente significativa. En este caso, no hay estudios en los que este factor esté asociado con unos valores más elevados de dímero-D. Los resultados de nuestro estudio pueden deberse a otros factores que actúen como confusores, ya que estos pacientes posiblemente presentan otras comorbilidades que hagan que sus valores de DD sean mayores.

Sin embargo, en nuestro estudio, la insuficiencia venosa crónica resultó ser más prevalente entre aquellos pacientes con un DD menor de 500 ng/ml, a diferencia de otros estudios en los que se ha visto que la TVP previa asintomática podría estar asociada a unos valores más elevados de DD (213), así como el síndrome posttrombótico (437,438).

En nuestro estudio sólo un 11% del total de los pacientes presentaba un DD menor de 500 ng/ml y, por lo tanto, clasificados como negativos en los algoritmos de decisión diagnóstica. Con la utilización del DD corregido por edad mediante la fórmula propuesta por Douma *et al* (408) ( $DD = edad \times 10$ ), en aquellos pacientes mayores de 50 años, el porcentaje de pacientes en los que el valor del DD se consideraría negativo ascendería al 18%, cifra muy similar a la obtenida si utilizáramos la estrategia propuesta por Haas *et al* (426) de aumentar el punto de corte a 750 ng/ml en aquellos mayores de 60 años (18.4%).

Por lo tanto, vemos cómo con ambas estrategias se aumentaría en un 7% el total de pacientes en los que el DD sería considerado como negativo. Además, en estos pacientes se podría excluir la enfermedad de forma segura, ya que de los pacientes con TVP confirmada sólo 2 pacientes (un 1.8% de los pacientes con TVP) tenían un DD menor de 500 ng/ml y, por lo tanto, negativo con cualquiera de las tres estrategias.

Con el punto de corte de 500 ng/ml (DD500) la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo fueron de 98.2%, 13.5% y 96.9%, respectivamente, mientras que con el punto de corte de 750 ng/ml (DD750) los resultados en cuanto a sensibilidad y VPN fueron muy similares (98.2% y 98.1%) con una mejoría en cuanto a la especificidad, alcanzando el 22.4%, lo que supone un incremento del 8.9%. Con el DD corregido por edad (DDedad) los resultados fueron prácticamente iguales a los obtenidos con el punto de corte de 750 ng/ml.

Al igual que en el caso de la escala de Wells, decidimos realizar este análisis en los diferentes grupos de edad. Vemos cómo la sensibilidad del DD mejora de forma considerable entre aquellos mayores de 50 años con respecto a los menores de 50 años, ya que pasa de un 89.5% a un 100%, permaneciendo así en el resto de grupos de edad. No hubo diferencias significativas entre los 3 puntos de corte, siendo los resultados muy similares entre sí.

Con respecto a la especificidad hubo más diferencias. Vemos cómo, tanto con el DD500 como con el DD750, se produce una caída en la especificidad conforme aumenta la edad del paciente, manteniéndose más estable con el DDeedad. La mayor especificidad se consigue con el punto de corte de 750 ng/ml en el rango de edad de 60-69 años (30.6%), lo que es lógico por presentar un valor de DD más elevado que con los otros dos puntos de corte, ya que con el DDeedad el valor máximo alcanzado en este rango de edad sería de 690 ng/ml, con una especificidad del 21.3%. En el siguiente rango de edad el resultado es el mismo entre el DDeedad y el DD750 (23%), siendo mucho más bajo con el DD500 (7.4%). En aquellos pacientes mayores de 80 años la mayor especificidad la obtendremos con el DDeedad (16.5%), siendo menor con el DD750 (10.7%) y mucho menor con el DD500 (2.9%).

Si comparamos los tres puntos de corte en todos aquellos pacientes mayores de 60 años vemos cómo con el DD500 se obtendría un resultado negativo en un

7% de los pacientes, ascendiendo a un 17% y 18% con el DDedad y con el DD750 respectivamente. Esto conlleva un aumento de especificidad con los puntos de corte nuevos, pasando de un 8.7% con el DD500 a un 20 y 21% con los DDedad y DD750. No hubo ningún falso negativo en ninguno de los tres puntos de corte.

#### 6.6. MODELOS DE PREDICCIÓN DIAGNÓSTICA EN LA COHORTE DE ESTUDIO

En el algoritmo diagnóstico de la TVP el rendimiento del DD se obtiene de la negatividad del mismo en aquellos pacientes con una probabilidad clínica “no-alta” o “improbable”, en los que un resultado de DD negativo permitiría la exclusión de la enfermedad sin necesidad de realizar estudios adicionales.

En la cohorte de estudio, un total de 283 pacientes (48.8%) fueron clasificados dentro de la categoría clínica de “improbable”. Utilizando el punto de corte de 500 ng/ml un 10.9% tenían un DD negativo. Con el DD corregido por edad este porcentaje ascendería al 19.8% y al 20.8% con el punto de corte de 750 ng/ml, lo que supondría un incremento absoluto de aproximadamente un 9% en el número de pacientes en los que se podría excluir la enfermedad de forma segura, ya que no hubieron más falsos negativos con la utilización de estos puntos de corte. Sólo hubo un paciente con TVP en el que el valor del DD era menor de 500 ng/ml y, por lo tanto, habría obtenido un resultado de DD negativo con cualquiera de los 3 puntos de corte.

Dado que en este estudio el punto de partida son las ecografías-doppler realizadas a pacientes con sospecha de TVP vemos que, según los algoritmos diagnósticos actuales, este 10.9% de pacientes con probabilidad clínica “improbable” y DD negativo no debería haberse sometido a la realización de pruebas de imagen, ya que se podría haber excluido la enfermedad sin necesidad de más estudios. Esta falta de seguimiento de las guías y algoritmos diagnósticos en la práctica clínica real ha sido descrito en estudios previos, en los que se recomienda una mayor difusión de estas recomendaciones entre los profesionales encargados de atender estas patologías (247,248).

Para todas las edades, e independientemente de la probabilidad clínica, la sensibilidad es la misma para los 3 puntos de corte (85.7%), mientras que la especificidad experimenta un incremento de hasta 10 puntos con la utilización de los nuevos puntos de corte, pasando del 10.9% con el DD500, al 21% y al 19.9%

con el DD750 y el DDedad, respectivamente. Tanto la RV+ como la RV- presentan también mejores resultados con los puntos de corte nuevos, aunque de forma discreta.

En el análisis por rangos de edad, vemos cómo la proporción de pacientes en los que se puede excluir la TVP con los nuevos puntos de corte aumenta con la edad, siendo más rentable cuanto mayor es la edad del paciente. En los pacientes entre los 50 y los 59 años, se podría excluir la enfermedad en un 16% de los casos con el DD500 y en un 22% si se utilizara el DDedad, lo que supone un beneficio del 6%. En los pacientes entre 60-69 años, la mayor rentabilidad se obtiene con el punto de corte de 750 ng/ml (incremento de un 18% con respecto al DD500), siendo mucho menor con el DDedad (incremento del 4%). Ambos puntos de corte nuevos se igualarían en el rango de edad de entre 70-79 años (incremento de un 16.8% con ambos puntos de corte con respecto al DD500). Finalmente, en el grupo de pacientes de más de 80 años se obtendría un incremento del 7% con el DD750 y del 15.3% con el DDedad, con respecto al DD500.

Si realizamos este análisis en todos los pacientes mayores de 60 años, que son aquellos en los que podríamos comparar la utilidad de los tres puntos de corte, vemos cómo con el DD500 se podría excluir la trombosis en tan sólo un 5.8% de los pacientes, mientras que con el DDedad este porcentaje alcanzaría el 18% y con el DD750 el 20%, lo que supone una mejora absoluta de entre un 12% y un 14%, respectivamente. En este rango de edad ningún paciente con probabilidad clínica improbable y DD negativo tenía TVP, con ninguno de los tres puntos de corte.

También observamos un aumento de la especificidad en los diferentes rangos de edad con los nuevos puntos de corte, con respecto al punto de corte tradicional de 500 ng/ml, en el que observamos una mayor caída conforme aumenta la edad del paciente. En los pacientes entre 60-69 años, la mayor especificidad se obtiene con el DD750 (28%). Entre los 70-79 años la especificidad para el DDedad y DD750 es la misma (25.3%), siendo superior al DD500 (6.6%). En los pacientes de más de 80 años la mayor especificidad se obtiene con el DD500 (20.6%).

En el estudio realizado por Douma *et al* (428), utilizando el punto de corte "edad x 10", el incremento absoluto de pacientes en los que se podía excluir la

TVP era de un 8.6% entre las cohortes 1 a 4, en las que se utilizó la escala de Wells de 3 variables y del 8% en la cohorte 5 en la que se utilizó la escala dicotómica. En nuestro trabajo, el incremento global con el DDedad fue del 8.5%, por lo que los resultados entre ambos estudios serían muy similares.

En el estudio de Douma *et al* (428), en los pacientes mayores de 70 años, el incremento absoluto era de un 19% en las cohortes 1-4 y del 33% en la cohorte 5. Los autores agrupan las cohortes 1-4 porque son en las que se utilizó la escala de Wells de 3 variables, siendo los pacientes con probabilidad clínica “no-alta” en los que se realiza la determinación del DD. La cohorte 5 utiliza la escala de 2 variables, siendo los pacientes con categoría clínica “improbable” en los que se realiza la determinación de DD. En nuestro estudio, en el análisis por rangos de edad, el incremento absoluto entre los mayores de 70 años sería de aproximadamente un 16%.

El estudio de Haas *et al* (426) está basado en una cohorte prospectiva de los Países Bajos, que es la misma que la cohorte 1 del estudio de Douma *et al* (428). Sabemos que en esta cohorte se excluían a los pacientes con tratamiento anticoagulante y también a aquellos con TVP previa sin evidencia de recanalización posterior. Concretamente en esta cohorte el rendimiento del DD corregido por edad fue el menor de todas las cohortes, siendo de un 5%.

En el estudio de Haas *et al* (426) los resultados se basan en los parámetros de sensibilidad, especificidad y VPN, sin indicar la proporción global de pacientes con DD negativo con ambas estrategias. La especificidad con el punto de corte de 750 era de un 48.5% en el grupo en el que el método de detección del DD era el STA®-Liatest®, el mismo que el que se ha utilizado en nuestro estudio. Sin embargo, en nuestro estudio la especificidad global con este punto de corte fue del 21%.

La explicación a estas diferencias no está clara y posiblemente sea debida a diferencias en las características de las muestras. Shouten *et al* (429) en un estudio posterior, comparaban sus resultados con los de Haas *et al* (426) y también observaron diferencias en cuanto al ratio de pacientes en los que se podía excluir la enfermedad en comparación con el punto de corte tradicional, siendo aproximadamente la mitad en el estudio de Schouten *et al* (429) que en el de Haas *et al* (426) (5.7% vs 12.8%), así como la prevalencia de la enfermedad que también

era inferior en el de Schouten *et al* (429) (19.7% vs 39.1%). Los autores justifican estas diferencias por el diferente espectro de pacientes de ambos estudios, siendo en el estudio de Schouten *et al* (429) una población de atención primaria y en el de Haas *et al* (426) una población de atención especializada en los que la sospecha clínica inicial posiblemente sea más alta, lo que incrementaría la prevalencia y podría justificar variaciones en la precisión de los test diagnósticos (439).

En el análisis realizado por rangos de edad, obtuvimos una especificidad del 28.1%, 25.3% y 14.3% para los mayores de 60, 70 y 80 años respectivamente. No se realizó análisis por subgrupos de edad con el punto de corte de 750 ng/ml en el estudio de Haas *et al* (426). Con respecto al VPN, en el estudio de Haas *et al* (426), fue del 100% con los tres puntos de corte (500 ng/ml, 750 ng/ml y 1000 ng/ml) en los mayores de 60 años. En nuestro estudio, el VPN con el punto de corte de 750 ng/ml fue del 98.3% y del 96.9% con el de 500 ng/ml, aunque el valor con este último se calculó incluyendo a todos los pacientes, mayores y menores de 60 años. Estas pequeñas diferencias entre ambos estudios no se justificarían por las diferencias en la prevalencia de la enfermedad, ya que al ser la prevalencia mayor en el estudio de Haas *et al* (39%) (426), el VPN debería ser menor que en nuestro estudio (prevalencia de un 18%).

En el estudio realizado por Schouten *et al* (429) también se demostró que la eficacia con los nuevos puntos de corte era mayor conforme aumentaba la edad de los pacientes. En este trabajo se evaluaban, al igual que en el nuestro, ambos puntos de corte, el corregido por edad en aquellos mayores de 50 años y el punto de corte de 750 ng/ml en los mayores de 60 años, utilizando también la escala dicotómica de Wells. El número de pacientes con una probabilidad clínica "improbable" fue de 647 pacientes (47% del total) en el estudio de Schouten *et al* (429) y de 283 (48.8%) en nuestra cohorte de estudio, por lo que el porcentaje de pacientes con Wells improbable es prácticamente el mismo en ambos trabajos.

En el estudio de Schouten *et al* (429) fueron excluidos los pacientes anticoagulados, aquellos con síntomas de TEP y los que llevaban más de 30 días con los síntomas. La prevalencia de ETV es similar en ambos estudios, de un 20% en el de Schouten *et al* (391) y de un 18% en el nuestro.

Con el DD ajustado por edad el incremento absoluto de pacientes con un DD negativo y una puntuación en la escala de Wells menor de 2 ("improbable"),

con respecto al punto de corte tradicional, era de un 5.7%. Realizaron el análisis en los diferentes rangos de edad y vieron que este incremento pasaba de un 3.9% entre los 50-60 años, a un 6.5% entre los 60-70 años, un 14% entre los 70-79 años y alcanzaba el 14.5% en los mayores de 80 años. En nuestro estudio este incremento global fue más elevado, de un 8.5%. En el análisis por rangos de edad el incremento absoluto fue del 6% en los pacientes entre 50-59 años, del 4% en los de 60-69 años, del 16.8% en los de 70-79 años y del 15.3% en los mayores de 80 años.

Con el punto de corte de 750 ng/ml el incremento global obtenido en el estudio de Schouten *et al* (429) fue de un 5.4%, siendo en nuestra cohorte de estudio de un 9.5%. Entre los pacientes de 60-70, 70-80 y mayores de 80 años, en el estudio de Schouten *et al* (429) el incremento absoluto fue de un 9.3%, 15.3% y 12.9%, mientras que en el nuestro estos valores fueron de un 18%, 16.8% y 8.3%.

Como vemos, en estos tres trabajos se demuestra una mayor eficacia con los puntos de corte nuevos. Sin embargo, en nuestro estudio, esta eficacia decae con el punto de corte de 750 ng/ml en los mayores de 80 años (incremento del 8.3%), al contrario de lo que sucede con el DD corregido por edad, en el que se mantiene (incremento del 15.3%). Esto también sucede en el estudio de Schouten *et al* (429), con una mínima diferencia entre ambos puntos de corte en el subgrupo de pacientes de más de 80 años (12.9% vs 14.5%).

En el estudio de Cini *et al* (430) utilizaron la escala de Wells que clasifica a los pacientes como de alto riesgo (más de 2 puntos) o de riesgo no-alto (puntuación menor o igual a 2). El número de pacientes con una probabilidad clínica no-alta fue de 279, lo que suponía un 86.6% del total de pacientes del estudio. La especificidad de esta técnica cuantitativa de aglutinación de látex (HemosIL D-dimer HS®) fue del 40.3% con el punto de corte estándar y del 63-67% con la elevación de los puntos de corte por edad. En otro estudio sobre las características de este tipo de técnica en el diagnóstico de la ETV, para los pacientes con una probabilidad clínica no-alta de TVP, la especificidad fue del 38.8% y el VPN del 100% (441), lo que es similar a otros test basados en técnicas de ELISA y a otros test de aglutinación de látex (204). En nuestro trabajo la especificidad fue del 11.2% con el punto de corte tradicional y del 20-21% con los puntos de corte nuevos.

Al igual que en nuestro estudio y en el de Schouten *et al* (429), se observa cómo la mayor rentabilidad se consigue en los grupos de mayor edad. En el grupo de entre 60-70 años la proporción de pacientes con DD negativo con el punto de corte tradicional fue de un 47.4%, mientras que con el corregido por edad fue del 72% y con el modificado (equivalente al punto de corte de 750 ng/ml) fue del 73.7%, lo que supone un incremento de aproximadamente un 25% con los nuevos puntos de corte. En los mayores de 80 años esta diferencia llegó a ser del 47% con el corregido por edad y del 35% con el modificado.

Con respecto al número necesario de pacientes a testar o NNT, en nuestro estudio vemos cómo aumenta con la edad, de forma más significativa con el punto de corte tradicional de 500 ng/ml en el que pasa de 4.2 en los menores de 50 años a 58.7 en los mayores de 80 años. Con los puntos de corte nuevos también se produce un incremento con la edad, pero mucho menor, ya que con el punto de corte de 750 ng/ml el NNT en los mayores de 80 años es de 9.7. Con el DD corregido por edad esta cifra es todavía menor, de 5.8 .

Sólo dos de los trabajos realizados en TVP realizan el cálculo del NNT, siendo en general los valores inferiores a los de nuestro estudio. En el de Douma *et al* (428) el NNT con el punto de corte convencional es de 2.4, ascendiendo a 5.9 en los mayores de 80 años. Con el nuevo punto de corte propuesto por los autores este valor desciende a 2.3. En el estudio realizado por Schouten *et al* (429) el NNT global con el punto de corte de 500 ng/ml es, al igual que en el de Douma *et al* (428), de 2.4, ascendiendo a 4.8 en los mayores de 80 años. En esta población anciana, el NNT con el punto de corte de 750 ng/ml es de tan sólo 3, siendo todavía inferior, de 2.8, con el DDedad.

Estas diferencias entre nuestro estudio y los previos pueden deberse a que en nuestro estudio partimos de una población con un riesgo más elevado de TVP, ya que no se incluyen a todos los pacientes con una sospecha de TVP, sino aquellos a los que se realiza una ecografía-doppler, por lo que serían pacientes que posiblemente ya tengan una probabilidad de TVP más elevada. Esto podría hacer que el número necesario de pacientes a testar para excluir un episodio trombótico sea más elevado.



### 6.7. COMPARACIÓN DE LOS NUEVOS MODELOS CON EL TRADICIONAL

Los modelos de predicción están adquiriendo cada vez mayor importancia en la literatura médica, siendo una cuestión importante cómo evaluar la utilidad de un nuevo marcador para la toma de mejores decisiones (431). Una condición básica que debe cumplir un nuevo marcador es que tenga significación estadística, definida por un valor de  $p < 0.05$ . Sin embargo, esto no implica que este marcador tenga trascendencia clínica o sea útil (431).

Pencina *et al*, en 2008 (433), desarrollaron dos índices para la comparación de modelos diagnósticos: el índice de reclasificación neta o NRI y el índice de mejora de la discriminación o IDI. El NRI cuantifica lo que mejora la clasificación para los eventos, descontando lo que empeora para los no eventos, mientras que el IDI representa lo que mejora en promedio el nuevo modelo en cuanto a la predicción de más verdaderos eventos, descontando lo que empeora por la predicción de falsos eventos.

Según Steyerberg *et al* (436), en un artículo publicado en 2010 sobre medidas de rendimiento de modelos de predicción y marcadores pronósticos, el NRI es un índice que se ha popularizado rápidamente como medida de resumen del valor predictivo de un marcador, destacando la importancia de los componentes individuales del NRI, es decir, el NRI para los eventos y el NRI para los no eventos. En otro artículo publicado por Candell-Riera *et al* en 2013 (442) se habla de que en el NRI sólo los cambios en las probabilidades estimadas que impliquen un cambio de categoría son los que se consideran y, por lo tanto, el NRI lo que expresa es la mejoría neta global de la reclasificación con el nuevo modelo. El IDI, sin embargo, considera el cambio en la estimación de la predicción como una variable continua.

En nuestro estudio se observó una mejora estadísticamente significativa con el DD corregido por edad y con el punto de corte de 750 ng/ml en comparación con el punto de corte tradicional de 500 ng/ml, con un NRI del 9.06% ( $p < 0.001$ ) y 10.14% ( $p < 0.001$ ) en el subgrupo de pacientes con Wells improbable. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre ambos puntos de corte nuevos ( $p = 0.44$ ) y tampoco en el índice de discriminación entre los diferentes puntos de corte.

Durante la revisión del tema no hemos encontrado ningún trabajo en el que se hayan utilizado estos índices para evaluar si un nuevo punto de corte de DD puede ser mejor que el punto de corte tradicional.

Otra medida de evaluación de los modelos de predicción es el beneficio neto (BN). El BN es un tipo de análisis de decisión, en el que los beneficios y los daños se ponen en la misma escala, de forma que se puedan comparar directamente. Se cuantifican los daños y los beneficios de forma que conduzcan a un umbral de decisión óptimo (434).

Ya en 1884, Peirce (443) afirmaba que la calidad de las clasificaciones puede expresarse mediante la suma ponderada de las clasificaciones positivas verdaderas. Vickers y Elkin (434) aplican este concepto a los modelos de predicción, enfocado a la práctica clínica. Los beneficios y los riesgos de cada estrategia se ponen en la misma escala, de tal forma que aquella estrategia con un mayor beneficio neto será la que se deba utilizar en la clínica.

En nuestro estudio, en el subgrupo de pacientes sin anticoagular y con un Wells improbable, la estrategia con un mayor beneficio neto corresponde a la utilización del punto de corte de 750 ng/ml en los mayores de 60 años (0.204), seguida por el DD corregido por edad en los mayores de 50 años (0.193). Si analizamos estas estrategias entre los mayores de 60 años, que es la edad a partir de la cual se utilizarían los 3 puntos de corte, vemos que el DD750 sigue siendo el de mayor beneficio neto (0.204), seguido de cerca por el DDedad (0.178) y bastante más alejado el punto de corte tradicional de 500 ng/ml (0.063). Sin embargo, este beneficio neto es menor conforme avanza la edad de los pacientes, con cualquiera de las 3 estrategias, aunque con el DDedad esta caída es menor y el beneficio se mantiene de forma más constante a lo largo de los años, siendo incluso superior a los otros dos puntos de corte en el subgrupo de pacientes mayores de 80 años.

Hasta el momento no hemos encontrado en la literatura ningún estudio en el que se haya utilizado alguna de estas medidas en la valoración de los modelos predictivos de TVP con los nuevos puntos de corte de dímero-D.

## **VII - CONCLUSIONES**



## VII. CONCLUSIONES

1. En pacientes con una clasificación clínica “improbable” en la escala dicotómica de Wells, el aumento en el punto de corte del dímero-D en función de la edad incrementa la proporción de pacientes en los que se puede excluir la trombosis venosa profunda, en comparación con el punto de corte tradicional.
2. Tanto el dímero-D ajustado por edad ( $DD = \text{edad} \times 10$ ) en aquellos mayores de 50 años como la utilización del punto de corte de 750 ng/ml en los mayores de 60, son estrategias que aumentan la especificidad sin disminuir la sensibilidad.
3. La mayor rentabilidad con el punto de corte de 750 ng/ml se observa en los pacientes entre los 60 y los 69 años.
4. La mayor rentabilidad con el DD ajustado por edad se observa en los pacientes mayores de 80 años.
5. Ambas estrategias son igual de seguras que el punto de corte tradicional de 500 ng/ml.



## **VIII – LIMITACIONES DEL ESTUDIO**





## VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta varias limitaciones.

1. Se trata de un estudio retrospectivo, por lo que los resultados hay que interpretarlos con prudencia, siendo necesaria la realización de estudios prospectivos para una mayor validez interna de los mismos.

2. Los pacientes incluidos en el estudio no son todos los que acudieron a Urgencias con sospecha o síntomas compatibles con TVP, sino aquellos en los que se solicitó una ecografía doppler. Por lo tanto, partimos de un grupo de pacientes con una sospecha clínica más alta pero que se beneficiaría de evitar la realización de ecografías innecesarias.

3. El cálculo de la probabilidad clínica se realizó de forma retrospectiva, a partir de los datos incluidos en la historia clínica y en la exploración clínica referida en urgencias, lo que podría en algunos casos no reflejar fielmente la realidad del paciente y presentar algún error en la clasificación del mismo.

4. La inclusión de pacientes en tratamiento anticoagulante puede alterar algunos resultados, ya que son pacientes en los que el dímero-D se podría ver afectado y presentar valores más bajos. Para minimizar este efecto el análisis principal se ha realizado excluyendo este grupo de pacientes, lo que está en consonancia con los estudios publicados.

5. En este estudio se han incluido pacientes oncológicos que en muchas ocasiones se excluyen de los estudios ya que, al contrario que en el caso anterior, son pacientes en los que el dímero-D puede verse alterado y presentar cifras más elevadas por su enfermedad neoplásica. Sin embargo, la presencia de un cáncer activo forma parte de las escalas de probabilidad clínica, como la dicotómica de Wells utilizada en nuestro trabajo, por lo que se decidió mantener a estos pacientes dentro del estudio.

6. El método utilizado para el diagnóstico de la TVP en nuestro estudio ha sido la ecografía-doppler. La mejoría en las técnicas de imagen por

ultrasonidos, con una alta sensibilidad y especificidad, la facilidad de acceso y la seguridad del procedimiento, la ha convertido en la principal técnica diagnóstica de la TVP. Sin embargo, en pacientes con una sospecha clínica alta y una ecografía-doppler negativa se recomienda la determinación del dímero D y, si resulta positivo, algunos autores recomiendan la repetición de la ecografía-doppler a la semana de haber realizado la primera. Esta segunda ecografía raramente se solicita en la práctica clínica diaria, lo que podría provocar la pérdida de algún diagnóstico de TVP. Por otro lado, se trataría de pacientes con una sospecha clínica alta que quedarían fuera del objetivo principal de este estudio.

7. El seguimiento de los pacientes se realizó a través de la historia clínica informatizada, lo que podría ocasionar falta de información ya que algunos pacientes pudieron haber presentado algún episodio trombótico, hemorrágico o alguna otra complicación fuera de las áreas de salud incluidas en el estudio y que, por lo tanto, no hubieran estado registradas en el sistema informático consultado. Aun así, no limita la utilidad del DD en el momento de la atención en Urgencias.

## **IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



**IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Páramo JA. Sistema hemostático: fisiopatología y aproximación clínica y diagnóstica. *Medicine (Madrid)*. 2012;11(22):1327–36.
2. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medtzin*. Medinger Sohn. 1856;219–732.
3. Kasper, D. Braunwald, E. Fauci A. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2006.
4. Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest*. 1992 Dec;102(6 Suppl):640S–644S.
5. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev*. 2009;23(5):225–9.
6. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):809–15.
7. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. Jan;160(22):3415–20.
8. Gomes MP V, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 11;164(18):1965–76.
9. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):697–706.
10. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(Suppl. 23).
11. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern*

Med. 1993 Dec 27;153(24):2777–80.

12. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*. 1985 Sep 7;2(8454):515–8.

13. Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994 Jan 19;271(3):223–5.

14. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, Fasting H, Charles P, Hansen HH. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation. *J Intern Med*. 1994 May;235(5):457–61.

15. Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2357–60.

16. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. Effect of age on the assessment of clinical probability of pulmonary embolism by prediction rules. *J Thromb Haemost*. 2004 Jul;2(7):1206–8.

17. Li X-Y, Fan J, Cheng Y-Q, Wang Y, Yao C, Zhong N-S. Incidence and prevention of venous thromboembolism in acutely ill hospitalized elderly Chinese. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Feb;124(3):335–40.

18. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):3–14.

19. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*. 1999 Mar 8;159(5):445–53.

20. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(SUPPL. 23).

21. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology),

American Heart Association. *Circulation*. 1996 Jun 15;93(12):2212–45.

22. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007 Oct;98(4):756–64.

23. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 23;158(6):585–93.

24. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006 Jul;21(7):722–7.

25. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiology of venous thromboembolic disease in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2008 Nov;131 Suppl:2–9.

26. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad tromboembólica Venosa en España. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España . 2006. 80 p. Available from: [www.fesemi.es](http://www.fesemi.es)

27. Fernández Capitán M. Epidemiología de las enfermedades tromboembólicas: fibrilación auricular, enfermedad tromboembólica venosa y síndrome coronario agudo. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(Supl 2):4–9.

28. Trujillo-Santos J, Perea-Milla E, Jiménez-Puente A, Sánchez-Cantalejo E, del Toro J, Grau E, et al. Bed rest or ambulation in the initial treatment of patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest*. 2005 May;127(5):1631–6.

29. Monreal, M; Suárez, C; González-Fajardo J et al; and the R investigators. Management and outcome of patients with acute venous thromboembolism: a prospective register including over 6000 consecutive patients. *Vasomed*. 2004;16:10–6.

30. Guijarro, R; Monte, J; Sanromán, C; Monreal M. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med*. 2008;19:443–6.

31. Lozano F, Trujillo-Santos J, Barrón M, Gallego P, Babalis D, Santos M, et al. Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 2014 May;59(5):1362–7.e1.
32. Trujillo-Santos J, Lozano F, Lorente MA, Adarraga D, Hirmerova J, Del Toro J, et al. A prognostic score to identify low-risk outpatients with acute deep vein thrombosis in the lower limbs. *Am J Med*. 2015 Jan;128(1):90.e9-15.
33. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006 Jan 11;295(2):199–207.
34. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, 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 Feb;141(2 Suppl):e351S–418S.
35. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012 Feb;55(2):550–61.
36. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):692–9.
37. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JJ, Suárez C, Lobo JL, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica*. 2006 Aug;91(8):1046–51.
38. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Doggen CJM. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost*. 2007. Jul;5 Suppl 1:310-7.
39. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002 May 27;162(10):1182–9.
40. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. *JAMA*. Jan;277(16):1305–7.
41. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL,



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 Apr 1;117(13):1711–6.

42. Gabriel Botella F. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. *An Med Interna*. 2003;20:447–50.

43. Monreal M, Barba R, Tolosa C, Tiberio G, Todolí J, Samperiz A. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Same Disease? *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006 Jan;35(1–2):133–5.

44. Douketis JD. Prognosis in pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2001 Sep;7(5):354–9.

45. Abad Rico JI, Llau Pitarch JV, Rocha E. Overview of venous thromboembolism. *Drugs*. 2010;70 Suppl 2:3–10.

46. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc*. 1995 May;70(5):417–24.

47. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995 Oct;108(4):978–81.

48. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*. 1998;279(6):458–62.

49. Medrano Ortega F, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Marín León I. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI), editor. Córdoba; 2007. 154 p.

50. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med*. 2000 Oct 1;109(5):357–61.

51. Salonen Ros H, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology*. 2001 Jul;12(4):456–60.

52. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2007 Feb;97(2):186–90.
53. Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, Castenfors J, Persson G, Persson S. Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand*. 1987 Jan;222(5):409–14.
54. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003 Jun;14(4):341–6.
55. Aldington S, Pritchard A, Perrin K, James K, Wijesinghe M, Beasley R. Prolonged seated immobility at work is a common risk factor for venous thromboembolism leading to hospital admission. *Intern Med J*. 2008 Feb;38(2):133–5.
56. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, Podda GM, Passamonti SM, Pedotti P, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med*. Jan;163(22):2771–4.
57. Arya R, Barnes JA, Hossain U, Patel RK, Cohen AT. Long-haul flights and deep vein thrombosis: a significant risk only when additional factors are also present. *Br J Haematol*. 2002 Mar;116(3):653–4.
58. Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, Baudouy M. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest*. 1999 Feb;115(2):440–4.
59. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996 Jul 1;125(1):1–7.
60. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, 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 Jul 19;345(3):165–9.
61. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors:

Prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362(9383):523–6.

62. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schönauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):92–6.

63. Schönauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg*. 2003 Apr;37(4):834–8.

64. Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):380–9.

65. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan;347:f5298.

66. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ*. 2001 Jul 21;323(7305):131–4.

67. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet*. 1996 Oct 12;348(9033):983–7.

68. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002 Jul 3;288(1):58–66.

69. Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet*. 1996 Oct 12;348(9033):981–3.

70. Kim Y, Kim OJ, Kim J. Cerebral venous thrombosis in a breast cancer patient taking tamoxifen: Report of a case. *Int J Surg Case Rep*. 2015 Jan;6C:77–80.

71. Anderson JAM, Weitz JI. Hypercoagulable States. *Clin Chest Med*.

2010 Dec;31(4):659–73.

72. Huerta C, Johansson S, Wallander M-A, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med*. 2007 May 14;167(9):935–43.

73. Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JOL, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013 May 13;173(9):743–52.

74. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013 Sep 5;122(10):1712–23.

75. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013 Feb;11(2):223–33.

76. Sproul E. Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am J cancer*. 1938;34:566.

77. Blom JW. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005 Feb 9;293(6):715.

78. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer*. 2010 Sep 28;103(7):947–53.

79. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 27;166(4):458–64.

80. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 May 15;111(10):4902–7.

81. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac A-L, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5377–82.

82. Kirwan CC, McDowell G, McCollum CN, Kumar S, Byrne GJ. Early changes in the haemostatic and procoagulant systems after chemotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2008 Oct 7;99(7):1000–6.
83. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac A-L, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4124–9.
84. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 10;31(17):2189–204.
85. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):654–6.
86. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J, et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Nov;11(11):1402–29.
87. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan;11(1):56–70.
88. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Román P, Sánchez R, Tiberio G, et al. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*. 2008 Feb;6(2):251–5.
89. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):697–704.
90. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost*. 2011 Jan;9(1):79–84.

91. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):338S–400S.
92. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e227S–77S.
93. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg*. 2010 Jan;199(1 Suppl):S3-10.
94. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet*. 1996 Jul 27;348(9022):224–8.
95. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2001 Jul 7;358(9275):9–15.
96. Fisher WD, Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Lassen MR, Mismetti P, et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing hip fracture surgery - the SAVE-HIP3 study. *Bone Joint J*. 2013 Apr;95-B(4):459–66.
97. O'Donnell M, Linkins L-A, Kearon C, Julian J, Hirsh J. Reduction of out-of-hospital symptomatic venous thromboembolism by extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003 Jun 9;163(11):1362–6.
98. Arcelus JI, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Núñez MJ, et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008 Mar;99(3):546–51.
99. Wiesholzer M, Kitzwögerer M, Harm F, Barbieri G, Hauser AC,

Pribasnig A, et al. Prevalence of preterminal pulmonary thromboembolism among patients on maintenance hemodialysis treatment before and after introduction of recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis.* 1999 Apr;33(4):702–8.

100. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;19(1):135–40.

101. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A, Majumdar T, Patel J, Whittle J, et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;7(10):1584–90.

102. Ocak G, Verduijn M, Vossen CY, Lijfering WM, Dekker FW, Rosendaal FR, et al. Chronic kidney disease stages 1-3 increase the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2010 Nov;8(11):2428–35.

103. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Næss IA, Lutsey PL, Brækkan SK, Veeger NJGM, et al. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation.* 2012 Oct 16;126(16):1964–71.

104. Ocak G, Vossen CY, Lijfering WM, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, et al. Role of Hemostatic Factors on the Risk of Venous Thrombosis in People With Impaired Kidney Function. *Circulation.* 2013 Nov 8;129(6):683–91.

105. Chen TY, Huang CC, Tsao CJ. Hemostatic molecular markers in nephrotic syndrome. *Am J Hematol.* 1993 Dec;44(4):276–9.

106. Ozanne P, Francis RB, Meiselman HJ. Red blood cell aggregation in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1983 Mar;23(3):519–25.

107. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Apr;33(5):1424–6.

108. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med.* 1999 Sep 9;341(11):793–800.

109. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control

study. *J Clin Epidemiol*. 2001 Aug;54(8):810–6.

110. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):93–102.

111. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(1):77–83.

112. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sørensen H, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2006 Sep;4(9):1891–6.

113. Milan M, Vedovetto V, Bilora F, Pesavento R, Prandoni P. Further evidence in support of the association between venous thrombosis and atherosclerosis: a case-control study. *Thromb Res*. 2014 Nov;134(5):1028–31.

114. Folsom AR, Lutsey PL, Nambi V, DeFilippi CR, Heckbert SR, Cushman M, et al. Troponin T, NT-proBNP, and venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Vasc Med*. 2014 Feb;19(1):33–41.

115. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016 Jun 29;145:27–33.

116. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2010 May 4;121(17):1896–903.

117. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2008 Aug 11;168(15):1678–83.

118. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost*. 2012 Sep;108(3):508–15.

119. Severinsen MT, Overvad K, Johnsen SP, Dethlefsen C, Madsen PH, Tjønneland A, et al. Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous



thromboembolism. *Br J Haematol.* 2010 Apr;149(2):273–9.

120. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol.* 2008 Feb;83(2):97–102.

121. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet.* 2010 Feb 20;375(9715):657–63.

122. Solem CA, Loftus E V, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jan;99(1):97–101.

123. Montserrat A, Yamile Z, Maria E. Treatment of severe ulcerative colitis flares. *Gastroenterol Hepatol.* 2014 Oct;37(8):471–9.

124. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Oct;65(10):1600–7.

125. Choi HK, Rho Y-H, Zhu Y, Cea-Soriano L, Aviña-Zubieta JA, Zhang Y. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul;72(7):1182–7.

126. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, Mantel Ä, Wällberg-Jonsson S, Jacobsson LTH, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA.* 2012 Oct 3;308(13):1350–6.

127. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1524–8; quiz 1680.

128. Saleh T, Matta F, Alali F, Stein PD. Venous thromboembolism with chronic liver disease. *Am J Med.* 2011 Jan;124(1):64–8.

129. Lesmana CRA, Inggriani S, Cahyadinata L, Lesmana LA. Deep vein thrombosis in patients with advanced liver cirrhosis: a rare condition? *Hepatol Int.* 2010 Jan;4(1):433–8.

130. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jan;104(1):96–101.
131. Ben-Ari Z, Osman E, Hutton RA, Burroughs AK. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Gastroenterol.* 1999 Oct;94(10):2977–82.
132. Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, Keller TT, ten Cate H, van Gorp ECM, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *Neth J Med.* 2005 Apr;63(4):129–36.
133. Saif MW, Bona R, Greenberg B. AIDS and thrombosis: retrospective study of 131 HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2001 Jun;15(6):311–20.
134. Howling SJ, Shaw PJ, Miller RF. Acute pulmonary embolism in patients with HIV disease. *Sex Transm Infect.* 1999 Feb;75(1):25–9.
135. Franco Moreno AI, de Ancos Aracil CL, Cabello Clotet N, San Martín López JV. Venous thromboembolism in patients with HIV: A case series. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 Apr;30(4):216–7.
136. Musselwhite LW, Sheikh V, Norton TD, Rupert A, Porter BO, Penzak SR, et al. Markers of endothelial dysfunction, coagulation and tissue fibrosis independently predict venous thromboembolism in HIV. *AIDS.* 2011 Mar 27;25(6):787–95.
137. Crum-Cianflone NF, Weekes J, Bavaro M. Review: thromboses among HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Patient Care STDS.* 2008 Oct;22(10):771–8.
138. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghafifar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol.* 2004 Sep;126(5):715–21.
139. Sallah S, Husain A, Wan J, Vos P, Nguyen NP. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol.* 2004 Oct;15(10):1490–4.

140. Hebbel RP, Boogaerts MA, Eaton JW, Steinberg MH. Erythrocyte adherence to endothelium in sickle-cell anemia. A possible determinant of disease severity. *N Engl J Med*. 1980 May 1;302(18):992–5.
141. Setty BN, Rao AK, Stuart MJ. Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection. *Blood*. 2001 Dec 1;98(12):3228–33.
142. Landolfi R, Marchioli R, Patrono C. Mechanisms of bleeding and thrombosis in myeloproliferative disorders. *Thromb Haemost*. 1997 Jul;78(1):617–21.
143. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001 Apr 19;344(16):1222–31.
144. Páramo Fernández J a., Lecumberri Villamediana R. Trombofilia y trombosis. *Medicine (Madrid)*. 2012;11(22):1345–52.
145. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med*. 2008 Jun;121(6):458–63.
146. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295–306.
147. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KWM, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010 Jan;340:c2541.
148. Gezer S. Antiphospholipid syndrome. *Dis Mon*. 2003 Dec;49(12):696–741.
149. Greaves M, Cohen H, MacHin SJ, Mackie I. Guidelines on the investigation and management of the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2000 Jun;109(4):704–15.
150. Favaloro EJ, Reben R, Mohammed S, Koutts J. Clinical audit of antiphospholipid antibody testing in tertiary practice: towards improved relevance in thrombophilia investigations. *Intern Med J*. 2012 Apr;42(4):427–34.
151. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):154–64.

152. Nicolaides AN, Breddin HK, Carpenter P, Coccheri S, Conard J, De Stefano V, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2005 Mar;24(1):1–26.
153. Reitter-Pfoertner S, Waldhoer T, Mayerhofer M, Eigenbauer E, Ay C, Mannhalter C, et al. The influence of thrombophilia on the long-term survival of patients with a history of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):79–84.
154. Rabinovich A, Cohen JM, Prandoni P, Kahn SR. Association between thrombophilia and the post-thrombotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014 Jan;12(1):14–23.
155. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2010 Apr;149(2):209–20.
156. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. *Int Angiol.* 2013 Apr;32(2):111–260.
157. Roldan V, Lecumberri R, Muñoz-Torrero JFS, Vicente V, Rocha E, Brenner B, et al. Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2009 Jun;124(2):174–7.
158. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Apr;39(3):367–78.
159. Martínez-Calle N, Páramo JA. Protocolo diagnóstico de trombofilia. *Medicine (Madrid).* 2012;11(22):1377–81.
160. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006 Apr 10;166(7):729–36.
161. Rocha JPE. Fisiopatología, clínica y diagnóstico biológico de los estados de hipercoagulabilidad. *Rev Clínica Española.* 1994;194:25–32.
162. Gadelha T, Roldán V, Lecumberri R, Trujillo-Santos J, del Campo R, Poggio R, et al. Clinical characteristics of patients with factor V Leiden or

prothrombin G20210A and a first episode of venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Res.* 2010 Oct;126(4):283–6.

163. Mazorra Iráculis M, Campoamor Serrano MT, Fonseca Aizpuru EM, Morís de la Tassa J. Tromboembolia venosa recurrente de presentación familiar por aumento de factor VIII. *Med Clin (Barc).* Elsevier; 2002 Jun 15;119(2):78.

164. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1995 Jan 21;345(8943):152–5.

165. O'Donnell J, Tuddenham EG, Manning R, Kembell-Cook G, Johnson D, Laffan M. High prevalence of elevated factor VIII levels in patients referred for thrombophilia screening: role of increased synthesis and relationship to the acute phase reaction. *Thromb Haemost.* 1997 May;77(5):825–8.

166. Lohr JM, James K V, Deshmukh RM, Hasselfeld KA, Allastair B, Karmody Award. Calf vein thrombi are not a benign finding. *Am J Surg.* 1995 Aug;170(2):86–90.

167. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001 Oct;109(4):369–84.

168. Kearon C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med.* 2000 Jan;51:169–85.

169. Seligsohn U, Berger A, Abend M, Rubin L, Attias D, Zivelin A, et al. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med.* 1984 Mar 1;310(9):559–62.

170. Conard J, Horellou MH, van Dreden P, Samama M, Reitsma PH, Poort S, et al. Homozygous protein C deficiency with late onset and recurrent coumarin-induced skin necrosis. *Lancet.* 1992 Mar 21;339(8795):743–4.

171. Gandrille S, Borgel D, Sala N, Espinosa-Parrilla Y, Simmonds R, Rezende S, et al. Protein S deficiency: a database of mutations--summary of the first update. *Thromb Haemost.* 2000 Nov;84(5):918.

172. Engesser L, Broekmans AW, Briët E, Brommer EJ, Bertina RM. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med.* 1987 May;106(5):677–82.

173. Franchini M, Capra F, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications. *Thromb J*. 2007 Jan;5:14.
174. Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, Clark P. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008 Jan;6(1):62–9.
175. Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Turato S, Bonfanti C, Frattini F, et al. Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Jul;38(5):535–48.
176. Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*. 1987 Jun;69(6):1691–5.
177. Dentali F, Di Minno MND, Turato S, Crestani S, Ambrosino P, Bonfanti C, et al. Role of ABO blood group and of other risk factors on the presence of residual vein obstruction after deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 2014;
178. Havig O. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta Chir Scand Suppl*. 1977 Jan;478:1–120.
179. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2005 Jul 19;143(2):129–39.
180. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med*. 1954 Jan 28;250(4):148–9.
181. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995 May 27;345(8961):1326–30.
182. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997 Jan;350(9094):1795–8.
183. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis.

N Engl J Med. 2003 Sep 25;349(13):1227–35.

184. Oudega R, Hoes AW, Moons KGM. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med.* 2005 Jul 19;143(2):100–7.

185. Silveira PC, Ip IK, Goldhaber SZ, Piazza G, Benson CB, Khorasani R. Performance of Wells Score for Deep Vein Thrombosis in the Inpatient Setting. *JAMA Intern Med.* 2015 Jul;175(7):1112–7.

186. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest.* 2002 Oct;122(4):1440–56.

187. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990 May 23-30;263(20):2753-9

188. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med.* 1982 Dec;73(6):822–6.

189. Stein PD, Willis PW, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1981 Feb;47(2):218–23.

190. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2000 Oct 1;86(7):807–9, A10.

191. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008 Sep;29(18):2276–315.

192. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001 Jul 17;135(2):98–107.

193. Perrier A, Roy P-M, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiere A-L, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004 Mar 1;116(5):291–9.
194. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006 Mar 7;144(3):165–71.
195. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008 Jan;99(1):229–34.
196. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008 Oct 27;168(19):2131–6.
197. Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MM, et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2011 Jun 7;154(11):709–18.
198. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VEA, Büller HR, Wells PS, Perrier A, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2009 Jan;101(1):197–200.
199. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):957–70.
200. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) \* Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014 Aug 29;35(43):3033–69, 3069a–3069k.
201. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism:



clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999 Apr 24;353(9162):1386–9.

202. Soto M. Utilidad del dímero-D en el diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. In: SEMI, editor. *Protocolos enfermedad tromboembólica venosa*. 2009.

203. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 20;140(8):589–602.

204. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2007 Feb;5(2):296–304.

205. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*. 1999 Jan 16;353(9148):190–5.

206. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Büller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2005 Jun;3(6):1239–42.

207. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy P-M, Meyer G, Aujesky D, et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2006 Apr;95(4):715–9.

208. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J*. 1999 Jun;13(6):1365–70.

209. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol*. 2001 Oct;115(1):150–2.

210. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10;162(11):1245–8.

211. Lee AY, Julian JA, Levine MN, Weitz JL, Kearon C, Wells PS, et al. Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1999 Sep 21;131(6):417–23.
212. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost.* 2005 Feb;3(2):268–71.
213. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Perrier A, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2006 Jan 23;166(2):176–80.
214. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2008. Jul;6(7):1059-71.
215. Jennersjö CM, Fagerberg IH, Karlander SG, Lindahl TL. Normal D-dimer concentration is a common finding in symptomatic outpatients with distal deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005 Oct;16(7):517–23.
216. De Monyé W, Sanson B-J, Mac Gillavry MR, Pattynama PMT, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA, et al. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Feb 1;165(3):345–8.
217. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8):1937–41.
218. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg.* 1972 Feb;104(2):134–44.
219. Todd JW, Frisbie JH, Rossier AB, Adams DF, Als A V, Armenia RJ, et al. Deep venous thrombosis in acute spinal cord injury: a comparison of 125I fibrinogen leg scanning, impedance plethysmography and venography. *Paraplegia.* 1976 May;14(1):50–7.
220. Locker T, Goodacre S, Sampson F, Webster A, Sutton AJ. Meta-

analysis of plethysmography and rheography in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Emerg Med J*. 2006 Aug;23(8):630–5.

221. Muñoz F. Diagnóstico de la trombosis venosa profunda. In: SEMI, editor. *Protocolos enfermedad tromboembólica venosa*. 2009.

222. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005 Oct 3;5:6.

223. Michiels JJ, Gadisseur A, Van Der Planken M, Schroyens W, De Maeseneer M, Hermsen JT, et al. A critical appraisal of non-invasive diagnosis and exclusion of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in outpatients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism: how many tests do we need? *Int Angiol*. 2005 Mar;24(1):27–39.

224. Tomkowski WZ, Davidson BL, Wisniewska J, Malek G, Kober J, Kuca P, et al. Accuracy of compression ultrasound in screening for deep venous thrombosis in acutely ill medical patients. *Thromb Haemost*. 2007 Feb;97(2):191–4.

225. Subramaniam RM, Heath R, Chou T, Cox K, Davis G, Swarbrick M. Deep venous thrombosis: withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings. *Radiology*. 2005 Oct;237(1):348–52.

226. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, Hovens MMC, Leeuwenburgh I, Lobatto S, et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med*. 2002 Dec 1;113(8):630–5.

227. Badgett DK, Comerota MC, Khan MN, Eid IG, Kerr RP, Comerota AJ. Duplex venous imaging: role for a comprehensive lower extremity examination. *Ann Vasc Surg*. 2000 Jan;14(1):73–6.

228. Garcia ND, Morasch MD, Ebaugh JL, Shah S, Blackburn D, Astleford P, et al. Is bilateral ultrasound scanning of the legs necessary for patients with unilateral symptoms of deep vein thrombosis? *J Vasc Surg*. 2001 Nov;34(5):792–7.

229. Frederick MG, Hertzberg BS, Kliwer MA, Paulson EK, Bowie JD, Lalouche KJ, et al. Can the US examination for lower extremity deep venous thrombosis be abbreviated? A prospective study of 755 examinations. *Radiology*.

1996 Apr;199(1):45-7.

230. SEMI. Trombosis venosa profunda. In: SEMI, editor. Manual de ecografía clínica. 2012.

231. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1730-5.

232. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJR. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Mar;63(3):299-304.

233. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. 2003 May;227(2):455-60.

234. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2317-27.

235. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med*. 1992 Jan;19(5):355-68.

236. Muñoz FJ. Capítulo I. Diagnóstico clínico de la tromboembolia pulmonar. In: SEMI, editor. Protocolos enfermedad tromboembólica venosa. 2009. 15-26.

237. Wolfe MW, Skibo LK, Goldhaber SZ. Pulmonary embolic disease: diagnosis, pathophysiologic aspects, and treatment with thrombolytic therapy. *Curr Probl Cardiol*. 1993 Oct;18(10):587-633.

238. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1539-45.

239. Roy P-M, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005 Jul 30;331(7511):259.

240. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism.

Heart. 1997 Apr;77(4):346–9.

241. Miniati M, Monti S, Pratali L, Di Ricco G, Marini C, Formichi B, et al. Value of transthoracic echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism: results of a prospective study in unselected patients. *Am J Med.* 2001 May;110(7):528–35.

242. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2003 May;21(3):180–3.

243. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002 Sep 1;90(5):507–11.

244. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev española Cardiol.* 2008;61(12):1330.e1-1330.e52.

245. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasi. *Arch Bronconeumol.* 2013 Dec;49(12):534–47.

246. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJR. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2007 Jan;17(1):175–81.

247. Sanjuán P, Rodríguez-Núñez N, Rábade C, Lama A, Ferreiro L, González-Barcala FJ, et al. Probability scores and diagnostic algorithms in pulmonary embolism: are they followed in clinical practice? *Arch Bronconeumol.* 2014 May;50(5):172–8.

248. Kristoffersen AH, Ajzner E, Rogic D, Sozmen EY, Carraro P, Faria AP, et al. Is D-dimer used according to clinical algorithms in the diagnostic work-

up of patients with suspicion of venous thromboembolism? A study in six European countries. *Thromb Res.* 2016 Jun;142:1–7.

249. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1992 Feb;85(2):462–8.

250. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med.* Jan;162(22):2537–41.

251. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004 Aug 10;110(6):744–9.

252. Van Belle A, Büller HR, Huisman M V, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of Managing Suspected Pulmonary Embolism Using an Algorithm Combining Clinical Probability, D-Dimer Testing, and Computed Tomography. *JAMA.* 2006 Jan 11;295(2):172.

253. Perrier A, Roy P-M, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier A-L, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005 Apr 28;352(17):1760–8.

254. Kruip MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, van der Heul C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med.* 2002 Jul 22;162(14):1631–5.

255. Leclercq MGL, Lutisan JG, van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AHJ, van der Leur JJCM, et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost.* 2003 Jan;89(1):97–103.

256. Righini M, Aujesky D, Roy P-M, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* Jan;164(22):2483–7.

257. 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 Dec 15;129(12):1044–9.

258. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998 Feb 1;128(3):243; author reply 244-5.

259. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy P-M, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006 Jun;95(6):963–6.

260. Raja AS, Greenberg JO, Qaseem A, Denberg TD, Fitterman N, Schuur JD, et al. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2015 Nov 3;163(9):701–11.

261. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med.* 2004 Nov;44(5):490–502.

262. Singh B, Mommer SK, Erwin PJ, Mascarenhas SS, Parsaik AK. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) in pulmonary embolism--revisited: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2013 Sep;30(9):701–6.

263. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, 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 Feb;141(2 Suppl):e419S–94S.

264. Dorfman GS, Cronan JJ, Tupper TB, Messersmith RN, Denny DF, Lee CH. Occult pulmonary embolism: a common occurrence in deep venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Feb;148(2):263–6.

265. Trujillo J. Capítulo XII. Protocolo del tratamiento agudo de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. In: SEMI, editor. *Protocolos Enfermedad Tromboembólica Venosa.* 2009. 165-177.

266. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota

AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):454S–545S.

267. Blann A, Hewitt J, Siddiqui F, Bareford D. Racial background is a determinant of average warfarin dose required to maintain the INR between 2.0 and 3.0. *Br J Haematol*. 1999 Oct;107(1):207–9.

268. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499–510.

269. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):799–808.

270. Lecumberri R. Anticoagulantes parenterales. In: Rocha E, Lecumberri R, editors. *Enfermedad tromboembólica venosa. Resumen y comentarios a la 9ª Conferencia del ACCP (2012)*. 2013. p. 19–33.

271. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. American Heart Association. *Circulation*. 1994 Mar;89(3):1449–68.

272. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):160S–198S.

273. Segal JB, Streiff MB, Hofmann L V, Hoffman L V, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007 Feb 6;146(3):211–22.

274. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006 May 2;144(9):673–84.

275. Ferretti G, Bria E, Giannarelli D, Carlini P, Felici A, Mandalà M, et al. Is recurrent venous thromboembolism after therapy reduced by low-molecular-weight heparin compared with oral anticoagulants? *Chest*. 2006;130(6):1808–16.

276. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral



anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e24S–43S.

277. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004 Jun 1;140(11):867–73.

278. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan;1:CD002783.

279. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1788–830.

280. Pérez-Alva J, Bringas E, Alducin A. Filtros de vena cava inferior: Revisión y estado actual. *Neumol Cir Torax*. 2006;65(2):101–6.

281. Mobin-Udin K, Smith P, Martínez L. A vena cava filter for the prevention of pulmonary embolus. *Surg Forum*. 1967;18:209–11.

282. PREPIC Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005 Jul 19;112(3):416–22.

283. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat P-V, Couturaud F, Elias A, et al. Effect of a Retrieable Inferior Vena Cava Filter Plus Anticoagulation vs Anticoagulation Alone on Risk of Recurrent Pulmonary Embolism. *JAMA*. 2015 Apr 28;313(16):1627.

284. Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood*. 2000 Jun 15;95(12):3669–77.

285. Mismetti P, Rivron-Guillot K, Quenet S, Décousus H, Laporte S, Epinat M, et al. A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. *Chest*. 2007 Jan;131(1):223–9.

286. Dabbagh O, Nagam N, Chitima-Matsiga R, Bearelyly S, Bearelyly D. Retrievable inferior vena cava filters are not getting retrieved: where is the gap? *Thromb Res.* 2010 Dec;126(6):493–7.
287. Trujillo-Santos AJ, Martos-Pérez F, Perea-Milla E. Bed rest or early mobilization as treatment of deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2004 May 8;122(17):641–7.
288. Meijer K, Schulman S. The absence of “minor” risk factors for recurrent venous thromboembolism: A systematic review of negative predictive values and negative likelihood ratios. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1619–28.
289. Agnelli G, Becattini C. Treatment of DVT: how long is enough and how do you predict recurrence. *J Thromb Thrombolysis.* 2008 Feb;25(1):37–44.
290. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995 Aug;74(2):606–11.
291. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärffars G, Nicol 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 Jun 22;332(25):1661–5.
292. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HGM, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ.* 2007 Mar 31;334(7595):674.
293. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation.* 2001 May 22;103(20):2453–60.
294. Kearon C. Stopping anticoagulant therapy after an unprovoked venous thromboembolism. *CMAJ.* 2008;179(5):401–2.
295. Kearon C. Balancing risks and benefits of extended anticoagulant therapy for idiopathic venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2009;7(SUPPL.

1):296–300.

296. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999 Mar 25;340(12):901–7.

297. Zapatero FEA. Capítulo XIII. Necesidad de mantener el tratamiento anticoagulante tras el episodio de trombosis venosa profunda. In: SEMI, editor. *Protocolos enfermedad tromboembólica venosa*. 2009. 179-189.

298. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S–88S.

299. Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med*. 1994 Feb 14;154(3):282–8.

300. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1982 Dec 30;307(27):1676–81.

301. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003 Aug 14;349(7):631–9.

302. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee M-TM, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):753–64.

303. Carrasco M. Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio, ajuste y precauciones en su utilización. *Av Diabetol*. 2010;26:17–20.

304. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009 Aug;102(2):268–78.

305. Harenberg J, Schmitz-Huebner U, Breddin KH, Hass S, Heinrich F, Heinrichs C, et al. Treatment of deep vein thrombosis with low-molecular-weight

heparins: a consensus statement of the Gesellschaft für Thrombose-und Hämostaseforschung (GTH). *Semin Thromb Hemost*. 1997 Jan;23(1):91–6.

306. Greer IA. Anticoagulants in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2006 Feb;21(1):57–65.

307. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost*. 2006 Jun;95(6):949–57.

308. Khorana AA. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann Oncol*. 2009 Oct;20(10):1619–30.

309. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146–53.

310. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. Jan;162(15):1729–35.

311. Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Jan;7:CD006650.

312. Pollack C V, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511–20.

313. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009 Dec 10;361(24):2342–52.

314. Mitchell AP, Conway SE. Rivaroxaban for treatment of venous thromboembolism in older adults. *Consult Pharm*. 2014 Sep;29(9):627–30.

315. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Feb 21;368(8):699–708.

316. Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V, Deshpande A, Kaw R,

Hernandez A V. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis. *Thromb Res.* 2015 May;135(5):888–96.

317. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med.* 1993 Sep;95(3):315–28.

318. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med.* 1993 Apr 1;118(7):511–20.

319. Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):457–60.

320. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989 Aug;87(2):144–52.

321. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. 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.

322. Nieto JA, De Tuesta AD, Marchena PJ, Tiberio G, Todoli JA, Samperiz AL, et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and recent major bleeding: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):703–9.

323. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Suppl):188S–203S.

324. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998 Aug;105(2):91–9.

325. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* 2006

Mar;151(3):713–9.

326. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100.

327. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jul 19;58(4):395–401.

328. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost*. 2006 Sep;4(9):1853–63.

329. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1330–5.

330. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005 Nov 1;106(9):3049–54.

331. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, 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 Feb;141(2 Suppl):e495S–530S.

332. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Jang I-K. Heparin-induced thrombocytopenia. *Rev española Cardiol*. 2007 Oct;60(10):1071–82.

333. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Moore JC, Moore KM, Sigouin CS, Kelton JG. Laboratory testing for the antibodies that cause heparin-induced thrombocytopenia: how much class do we need? *J Lab Clin Med*. 2005 Dec;146(6):341–6.

334. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, Sigouin CS, Eichler P, Greinacher A. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006 Apr;4(4):759–65.
335. Jang I-K, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation.* 2005 May 24;111(20):2671–83.
336. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2000 Dec;75(12):1249–56.
337. Falvo N, Bonithon-Kopp C, Rivron Guillot K, Todoli JA, Jiménez-Gil M, Di Micco P, et al. Heparin-associated thrombocytopenia in 24,401 patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2011 Sep;9(9):1761–8.
338. Hourigan LA, Walters DL, Keck SA, Dec GW. Heparin-induced thrombocytopenia: a common complication in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2002 Dec;21(12):1283–9.
339. Pouplard C, Amiral J, Borg JY, Laporte-Simitsidis S, Delahousse B, Gruel Y. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14-serotonin release assay, and heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol.* 1999 May;111(5):700–6.
340. Srinivasan AF, Rice L, Bartholomew JR, Rangaswamy C, La Perna L, Thompson JE, et al. Warfarin-induced skin necrosis and venous limb gangrene in the setting of heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med.* 2004 Jan 12;164(1):66–70.
341. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost.* 2001 Jul;86(1):452–63.
342. Tick LW, Kramer MHH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJM. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008 Dec;6(12):2075–81.

343. Baglin T. What happens after venous thromboembolism? *J Thromb Haemost.* 2009;7(SUPPL. 1):287–90.
344. Comerota AJ, Oostra C, Fayad Z, Gunning W, Henke P, Luke C, et al. A histological and functional description of the tissue causing chronic postthrombotic venous obstruction. *Thromb Res.* 2015 May;135(5):882–7.
345. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron M-J, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008 Nov 18;149(10):698–707.
346. Ordi J, Salmerón L, Acosta F, Camacho I, Marín N, investigators of the ESPOT-TVP study. Study of prognostic factors and prevalence of post-thrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis in Spain. *Med Clin (Barc).* 2016 Jan 15;146(2):49–54.
347. Stain M, Schönauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* 2005 Dec;3(12):2671–6.
348. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, Mackinnon B, Kovacs MJ, Wells P, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):718–23.
349. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006 Apr 25;113(16):2011–20.
350. Kahn SR, Ginsberg JS. The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research. *Blood Rev.* 2002 Sep;16(3):155–65.
351. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman M V, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997 Mar 15;349(9054):759–62.
352. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004 Aug 17;141(4):249–56.
353. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LaandeVries M, Magier D,



MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med*. 2001 Sep 24;161(17):2105–9.

354. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014 Mar 8;383(9920):880–8.

355. Prandoni P. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost*. 2005 Jan;93(1):183–5.

356. González SDA. Tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. Guía de buena práctica clínica en patología venosa. Ministerio Sanidad y Consumo, editor.

357. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1465–72.

358. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990 Jun;81(6):1735–43.

359. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2236–8.

360. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2257–64.

361. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*. 2000 Mar;15(3):440–8.

362. Klepetko ILW. Actualización sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, una enfermedad que a menudo no se detecta. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(2):120–5.

363. Hoepfer MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015 Jun;24(136):272–82.

364. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac*

Cardiovasc Surg. 2008 Oct;14(5):274–82.

365. Mehta S, Helmersen D, Provencher S, Hirani N, Rubens FD, De Perrot M, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J*. Jan;17(6):301–34.

366. Bresser P, Pepke-Zaba J, Jaïs X, Humbert M, Hoeper MM. Medical therapies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an evolving treatment paradigm. *Proc Am Thorac Soc*. 2006 Sep;3(7):594–600.

367. Ghofrani H-A, Simonneau G, Rubin LJ. Riociguat for pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Dec 5;369(23):2268.

368. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2558–63.

369. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008 Aug 26;179(5):417–26.

370. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi a., Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92(2):199–205.

371. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 27;160(6):761–8.

372. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3484–8.

373. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch*

Intern Med. 2000 Mar 27;160(6):769–74.

374. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med.* 1998 Apr;104(4):332–8.

375. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärffars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost.* 2006 Apr;4(4):734–42.

376. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 2005 Nov;94(5):969–74.

377. Baglin T, Palmer CR, Luddington R, Baglin C. Unprovoked recurrent venous thrombosis: prediction by D-dimer and clinical risk factors. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):577–82.

378. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdré L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation.* 2003 Jul 22;108(3):313–8.

379. Douketis JD, Foster G a, Crowther M a, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med.* 2000;160(22):3431–6.

380. Prandoni P, Lensing AW a, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):955–60.

381. Jiménez D, Díaz G, Marín E, Vidal R, Sueiro A, Yusen RD. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with unprovoked symptomatic deep vein thrombosis and asymptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006 Mar;95(3):562–6.

382. Goldhaber SZ. Prevention of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation.* 2004 Dec 14;110(24 Suppl 1):IV20–4.

383. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 2012 Jun;10(6):1019–25.
384. Agnelli G, Becattini C. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013 Jan;2013:471–7.
385. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1630–6.
386. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med*. 1998 May 1;128(9):737–40.
387. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Favaretto E, Palareti G. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2008 Jan;122(5):610–7.
388. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26;355(17):1780–9.
389. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, Cini M, Tosetto A, Tripodi A. Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica*. 2008 Jun;93(6):900–7.
390. Streiff MB. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE). *J Thromb Thrombolysis*. 2015;
391. van Hylckama Vlieg A, Baglin CA, Luddington R, MacDonald S, Rosendaal FR, Baglin TP. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: results of the THE-VTE study. *J Thromb Haemost*. 2015 Sep;13(9):1642–52.
392. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA*.

2005;294(6):706–15.

393. De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, Leone G. Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*. 2002 Oct;87(10):1095–108.

394. Kelly J, Hunt BJ. Role of D-dimers in diagnosis of venous thromboembolism. *Lancet*. 2002 Feb 9;359(9305):456–8.

395. Hart R, Bate I, Dinh D, Elms M, Bundesen P, Hillyard C, et al. The detection of D-dimer in plasma by enzyme immunoassay: improved discrimination is obtained with a more specific signal antibody. *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 1994 Apr;5(2):227–32.

396. Reber G, de Moerloose P. D-dimer assays for the exclusion of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2000 Jan;26(6):619–24.

397. Soto MJ, Monreal M. D-dimer levels in venous thromboembolism. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(19):749–53.

398. Schutgens REG, Ackermans P, Haas FJLM, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation*. 2003 Feb 4;107(4):593–7.

399. Taira T, Taira BR, Carmen M, Chohan J, Singer AJ. Risk of venous thromboembolism in patients with borderline quantitative D-dimer levels. *Am J Emerg Med*. 2010 May;28(4):450–3.

400. Linkins LA, Bates SM, Ginsberg JS, Kearon C. Use of different D-dimer levels to exclude venous thromboembolism depending on clinical pretest probability. *J Thromb Haemost*. 2004 Aug;2(8):1256–60.

401. van Es J, Beenen LFM, Gerdes VEA, Middeldorp S, Douma RA, Bossuyt PMM. The accuracy of D-dimer testing in suspected pulmonary embolism varies with the Wells score. *J Thromb Haemost*. 2012 Dec;10(12):2630–2.

402. van Es J, Beenen LFM, Douma RA, den Exter PL, Mos ICM, Kaasjager HAH, et al. A simple decision rule including D-dimer to reduce the need for computed tomography scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2015 Aug;13(8):1428–35.

403. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for

venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008 Jul;6(7):1059–71.

404. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology.* 1995 Jan;41(3):159–65.

405. Aguilar Franco C, Martínez Benedicto A, Martínez Santabárbara A, Del Río Mayor C, Villar Sordo V del, Vázquez Salvado M, et al. Diagnostic value of D-dimer in patients with a low pretest probability of deep venous thrombosis of lower extremities. *Med Clin (Barc).* 2002 Apr 20;118(14):539–42.

406. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Guerrini M, Forconi S. Pulmonary embolism in the elderly: clinical, instrumental and laboratory aspects. *Gerontology.* Jan;46(4):205–11.

407. Haase C, Joergensen M, Ellervik C, Joergensen MK, Bathum L. Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: evidence for a marked increase by age. *Thromb Res.* 2013 Jan;132(6):676–80.

408. Douma RA, le Gal G, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ.* 2010;

409. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J.* 2007 Sep;37(9):607–13.

410. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012;

411. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NPA, Janssen KJM, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013 Jan;346:f2492.

412. Woller SC, Stevens SM, Adams DM, Evans RS, Lloyd JF, Snow GL, et al. Assessment of the safety and efficiency of using an age-adjusted d-dimer threshold to exclude suspected pulmonary embolism. *Chest.* 2014;146(6):1444–51.

413. Mullier F, Vanpee D, Jamart J, Dubuc E, Bailly N, Douxfils J, et al.

Comparison of five D-dimer reagents and application of an age-adjusted cut-off for the diagnosis of venous thromboembolism in emergency department. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Jun;25(4):309–15.

414. Gupta A, Raja AS, Ip IK, Khorasani R. Assessing 2 D-dimer age-adjustment strategies to optimize computed tomographic use in ED evaluation of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2014 Dec;32(12):1499–502.

415. Polo Friz H, Pasciuti L, Meloni D, Cripta M, Villa G, Molteni M, et al. A higher d-dimer threshold safely rules-out pulmonary embolism in very elderly emergency department patients. *Thromb Res*. 2014;133(3):380–3.

416. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1117–24.

417. Han C, Zhao Y, Cheng W, Yang J, Yuan J, Zheng Y, et al. The performance of age-adjusted D-dimer cut-off in Chinese outpatients with suspected venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2015;136(4):739–43.

418. Flores J, García de Tena J, Galipienzo J, García-Avello Á, Pérez-Rodríguez E, Tortuero JI, et al. Clinical usefulness and safety of an age-adjusted D-dimer cutoff levels to exclude pulmonary embolism: a retrospective analysis. *Intern Emerg Med*. 2015 Sep 7;

419. Altmann MM, Wrede CE, Peetz D, Höhne M, Stroszczyński C, Herold T. Age-Dependent D-dimer Cut-off to Avoid Unnecessary CT-Exams for Ruling-out Pulmonary Embolism. *Rofo*. 2015 Sep;187(9):795–800.

420. Fuchs E, Asakly S, Barban A, Trozan I. Age-Adjusted Cutoff D-Dimer Level to Rule Out Acute Pulmonary Embolism: A Validation Cohort Study. *Am J Med*. 2016;Aug;129(8):872-8.

421. Sharp A, Vinson D, Alamshaw F, Handler J, Gould M. An Age-Adjusted D-dimer Threshold for Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolus: Accuracy and Clinical Implications. *Ann Emerg Med*. 2016;67(2):249–57.

422. Takach Lapner S, Julian JA, Linkins L-A, Bates SM, Kearon C. Questioning the use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic

studies. *J Thromb Haemost.* 2016 Jul 25;

423. Linkins L-A, Bates SM, Lang E, Kahn SR, Douketis JD, Julian J, et al. Selective D-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Jan 15;158(2):93–100.

424. Bates SM, Takach Lapner S, Douketis JD, Kearon C, Julian J, Parpia S, et al. Rapid quantitative D-dimer to exclude pulmonary embolism: a prospective cohort management study. *J Thromb Haemost.* 2016 Mar;14(3):504–9.

425. Pernod G, Maignan M, Marlu R. Questioning use of an age-adjusted D-dimer threshold to exclude venous thromboembolism: analysis of individual patient data from two diagnostic studies: comment. *J Thromb Haemost.* 2016 Aug 18; [Epub ahead of print]

426. Haas FJLM, Schutgens REG, Biesma DH. An age-adapted approach for the use of D-dimers in the exclusion of deep venous thrombosis. *Am J Hematol.* 2009;

427. Granziera S, Rechichi A, De Rui M, De Carlo P, Bertozzo G, Marigo L, et al. A new D-dimer cutoff in bedridden hospitalized elderly patients. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013 Mar;24(2):109–12.

428. Douma RA, Tan M, Schutgens REG, Bates SM, Perrier A, Legnani C, et al. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica.* 2012;97(10):1507–13.

429. Schouten HJ, Koek HL, Oudega R, Geersing G-J, Janssen KJM, van Delden JJM, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ.* 2012. p. e2985.

430. Cini M, Legnani C, Frascaro M, Sartori M, Cosmi B, Palareti G. D-dimer use for deep venous thrombosis exclusion in elderly patients: a comparative analysis of three different approaches to establish cut-off values for an assay with results expressed in D-dimer units. *Int J Lab Hematol.* 2014 Oct;36(5):541–7.

431. Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. Performance measures



for prediction models and markers: evaluation of predictions and classifications. *Rev española Cardiol*. 2011 Sep;64(9):788–94.

432. Chatellier G, Zapletal E, Lemaitre D, Menard J, Degoulet P. The number needed to treat: a clinically useful nomogram in its proper context. *BMJ*. 1996 Feb 17;312(7028):426–9.

433. Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008 Jan 30;27(2):157-72-12.

434. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making*. 2006;26(6):565–74.

435. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem*. 2008 Jan;54(1):17–23.

436. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010 Jan;21(1):128–38.

437. Rabinovich A, Cohen JM, Kahn SR. The predictive value of markers of fibrinolysis and endothelial dysfunction in the post thrombotic syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2014 Jun;111(6):1031–40.

438. Siudut J, Grela M, Wypasek E, Plens K, Undas A. Reduced plasma fibrin clot permeability and susceptibility to lysis are associated with increased risk of postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost*. 2016 Apr;14(4):784–93.

439. Moons KG, van Es GA, Deckers JW, Habbema JD, Grobbee DE. Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and bayes' theorem in assessing diagnostic probabilities: a clinical example. *Epidemiology*. 1997 Jan;8(1):12–7.

440. Schouten HJ, Koek HLD, Oudega R, Geersing G-J, Janssen KJM, van Delden JJM, et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ*. 2012 Jan;344:e2985.

441. Scarvelis D, Palareti G, Toulon P, Wells PS, Wu JR. HemosIL D-dimer HS assay in the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary

embolism. Results of a multicenter management study. *J Thromb Haemost.* 2008 Nov;6(11):1973–5.

442. Candell-Riera J, Ferreira-González I, Marsal JR, Agudé-Bruix S, Cuberas-Borrós G, Pujol P, et al. Usefulness of exercise test and myocardial perfusion-gated single photon emission computed tomography to improve the prediction of major events. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Jul;6(4):531–41.

443. Peirce CS. The numerical measure of the success of predictions. *Science.* 1884 Nov 14;4(93):453–4.

