



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS
PACIENTES EN PREVENCIÓN
SECUNDARIA DE TROMBOSIS
RECURRENTE EN EL SECTOR III DE
ZARAGOZA**

AUTORA:

VICTORIA MINERVA MURILLO CORTÉS

DIRECTORA:

DRA OLGA GAVÍN SEBASTIÁN

FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA
MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA
CURSO 2021-2022



MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA
CURSO 2021-2022
TRABAJO DE FIN DE MÁSTER



ACRÓNIMOS

AAS Ácido acetilsalicílico

ACOD Anticoagulante oral de acción directa

AEMPS Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AT Antitrombina

AVK Antagonistas de la Vitamina K

DM Diabetes mellitus

DIG Digestiva

DLP Dislipemia

EP Embolismo Pulmonar

END Endocrinológica

ETEV Enfermedad Tromboembólica Venosa

EEII Extremidades inferiores

EESS Extremidades superiores

FRCV Factores de riesgo cardiovascular

FVL Factor V de Leiden

FvW Factor de von Willebrand

FVIII Factor VIII

GPC Guías de práctica clínica

HBPM Heparina de Bajo peso molecular

HEM Hematológica

HTA Hipertensión arterial

HTP Hipertensión pulmonar

IMC Índice masa corporal

INR International Normalized Ratio

IPT Informe de Posicionamiento Terapéutico

ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis

NFR Nefrológica

NRL Neurológica

ONCO Oncológica

PC Proteína C

PS Proteína S

PSQ Psiquiátrica

RIETE Registro Internacional de Enfermedad Tromboembólica

TEP Tromboembolismo Pulmonar

TVP Trombosis Venosa Profunda

SPT Síndrome post trombótico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Definición de factor de riesgo transitorio o permanente para TVP. ESVS 2021
Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis

Figura 2 Principales factores de riesgo hereditarios de trombosis, Manual práctico de trombosis y hemostasia, SETH

Figura 3 Principales factores de riesgo no hereditarios de ETEV

Figura 4 Escala HERDOO

Figura 5 Modelo predictivo de Vienna.

Figura 6 Escala DASH

Figura 7 Fases de la terapia anticoagulante en ETEV. Ortell et al. Blood Advances, 2020

Figura 8 Curva de Kaplan Meier para ETEV durante el periodo de tratamiento de prevención secundaria.

Figura 9 Curva de Kaplan Meier con los resultados de tasa acumulada de hemorragia mayor durante el tratamiento de prevención secundaria.

Figura 10 Curva de Kaplan Meier muestra la tasa de eventos acumulados para el objetivo principal del estudio: recurrencia sintomática de ETEV y muerte relacionada con ETEV.

Figura 11 Curva de Kaplan Meier que muestra las tasas de eventos acumulados de hemorragia mayor o clínicamente relevantes en las diferentes ramas.

Figura 12 Distribución por sexo de la población

Figura 13 Grupos de edad en años

Figura 14 Tipos de ETEV

Figura 15 Número de episodios de ETEV

Figura 16 Localización de las TVP

Figura 17 Antecedentes personales de trombofilia

Figura 18 Antecedentes familiares de trombofilia

Figura 19 Factores de riesgo cardiovascular

Figura 20 Pruebas de imagen posteriores al tratamiento inicial

Figura 21 Resultados escala HERDOO

Figura 22 Resultados modelo predictivo de Viena

Figura 23 Resultados agrupados modelo predictivo de Viena

Figura 24 Gráfico de resultados escala DASH

Figura 25 Distribución de dímero D expresado en ngFEU/mL

Figura 26 Distribución de datos de factor VIII expresado en porcentaje

Figura 27 Datos de complicaciones derivadas del tratamiento

Figura 28 Gráfico de clase y dosis de ACOD

Figura 29 Duración del tratamiento de prevención secundaria en meses

ÍNDICE

- Resumen
- Abstract
- Introducción
 - La enfermedad tromboembólica venosa
 - Epidemiología
 - Factores de riesgo
 - Riesgo de recurrencia
 - Escalas y modelos de riesgo
 - Parámetros de laboratorio
 - Tratamiento de la ETEV: la terapia anticoagulante
 - Criterios de selección de pacientes candidatos para prevención secundaria
 - Fármacos para el tratamiento extendido
 - Situación de los ACOD en España
- Justificación y objetivos
- Material y método
 - Diseño del estudio
 - Población
 - Cronograma
 - Entorno
 - Análisis estadístico
 - Sesgos
 - Presupuesto
 - Consideraciones éticas
- Resultados
- Discusión
- Conclusiones
- Bibliografía

RESUMEN

ANTECEDENTES

La recurrencia de la ETEV y su tratamiento es un problema no resuelto a día de hoy: las guías de práctica clínica limitan el tratamiento entre 6 y 12 meses dependiendo de las circunstancias de aparición del evento y los factores clínicos de riesgo.

Es un reto en nuestras consultas realizar una selección adecuada de los pacientes que precisan tratamiento extendido más allá de este periodo establecido para evitar recurrencias. En los últimos años, los ACODs son una alternativa terapéutica como tratamiento del evento agudo y también como prevención de recurrencias en este subgrupo de pacientes.

OBJETIVOS

El objetivo principal se trata de describir las características los pacientes de nuestro sector que tienen indicación de recibir prevención secundaria de ETEV con ACODs.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo sobre una cohorte de pacientes que se encuentran en tratamiento de prevención secundaria de trombosis recurrentes con ACODs del sector III de Aragón.

RESULTADOS

Se recogieron datos de una cohorte de 27 pacientes. Se obtuvieron variables demográficas, clínicas y biológicas, tanto en el evento inicial como en el seguimiento y reevaluación posteriores.

CONCLUSIONES

Los ACODs a dosis de prevención secundaria son una opción terapéutica eficaz y segura en los pacientes que requieren tratamiento extendido.

PALABRAS CLAVE

Prevención secundaria, enfermedad tromboembólica venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, anticoagulantes orales de acción directa

ABSTRACT

BACKGROUND

The recurrence of VTE and its treatment is an unresolved problem to this day: clinical practice guidelines limit treatment to between 6 and 12 months depending on the circumstances of the occurrence of the event and the clinical risk factors.

It is a challenge in our offices to make an adequate selection of patients who require extended treatment beyond this established period to avoid recurrences. In recent years, DOACs have become a therapeutic alternative to treat acute events and also to prevent recurrences in this subgroup of patients.

OBJECTIVES

The main objective is to describe the characteristics of patients in our sector who are indicated to receive secondary prevention of VTE with DOACs.

MATERIAL AND METHODS

This is an observational, descriptive, retrospective study on a cohort of patients undergoing treatment for secondary prevention of recurrent thrombosis with DOACs in sector III of Aragon.

RESULTS

Data was collected from a cohort of 27 patients. Demographic, clinical, and biological variables were obtained, both in the initial event and in subsequent follow-up and reassessment.

CONCLUSIONS

DOACs at secondary prevention doses are an effective and safe therapeutic option in patients who require extended treatment.

KEYWORDS

Secondary prevention, venous thromboembolic disease, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, direct-acting oral anticoagulants

INTRODUCCIÓN

LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es un proceso caracterizado por la formación de un coágulo sanguíneo en el interior de la circulación venosa o arterial, interrumpiendo la circulación normal de la sangre y causando diversas alteraciones, dependiendo del tipo de vaso que ocluya. Las principales manifestaciones de esta enfermedad son la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) (1).

La *trombosis venosa profunda* se trata de la oclusión parcial o total de la luz de una vena por un trombo en el sistema venoso profundo de las extremidades.

Normalmente se origina en las valvas del sistema profundo distal de las extremidades inferiores (EEII) y puede crecer progresivamente hacia territorio femoropoplíteo e ileocavo. Las formas más distales tienen menor repercusión y las formas más proximales mayor relevancia clínica y tasa de complicaciones. También se dan a otros niveles como en extremidades superiores (EESS), eje espleno portal, en senos venosos cerebrales, vena renal, etc.

Los signos y síntomas más frecuentes en las extremidades son: dolor, edema, circulación colateral, eritema, hipertermia, cordón venoso palpable...

Su diagnóstico se basa en la probabilidad pretest medida mediante scores validados (escala de Wells), el valor del dímero d y la ecografía Doppler.

El tratamiento consiste en medidas generales, terapia compresiva y anticoagulación, actualmente se tiende a tratar de forma ambulatoria en la mayoría de casos.

Las complicaciones del TVP incluyen:

- el síndrome posttrombótico (SPT) se trata de la complicación más frecuente y da lugar a una merma en la calidad de vida de los pacientes que lo sufren. Se origina como consecuencia de la hipertensión venosa y la incompetencia valvular secundarias a la obstrucción y al reflujo venoso persistente.

- el TEP como complicación de TVP en EEII es prevalente (en algunos estudios (2), hasta del 66%) más en los eventos proximales que en los distales. La EP silente y no detectada en pacientes con TVP puede ser clínicamente relevante y tener implicaciones terapéuticas posteriores. Sin embargo, no existe consenso actual sobre la búsqueda sistemática de EP en todos los episodios de TVP.
- la progresión del trombo
- la recurrencia.

El *tromboembolismo pulmonar* se trata de una oclusión de la luz de una arteria de circulación pulmonar por un trombo ocasionado in situ por daños a nivel local, o por un émbolo trombótico procedente del sistema venoso profundo de las extremidades, normalmente inferiores.

La presentación clínica es muy variable, con síntomas como disnea, taquipnea, síncope, hipotensión, dolor torácico, hemoptisis o incluso casos de TEP incidental completamente asintomáticos.

Igual que la TVP, el diagnóstico se basa en una sospecha valorada con scores validados y la cifra de dímero d, y requiere una confirmación diagnóstica con prueba de imagen, de elección en nuestro medio la angioTC u otras técnicas como gammagrafía de ventilación perfusión o angiografía.

El tratamiento primeramente se basa en una anticoagulación precoz y adecuada ya que de ello dependen la evolución y aparición de complicaciones posteriores. En pacientes con probabilidad clínica alta o intermedia de EP se debe iniciar de forma precoz mientras se espera el resultado de las pruebas diagnósticas. Posteriormente, las medidas de soporte según el TEP sea estable o inestable hemodinámicamente (principalmente por la sobrecarga del ventrículo derecho). También existen opciones de recanalización precoz como trombólisis o embolectomía, y en casos de contraindicación absoluta para anticoagular colocación de filtro de vena cava.

Las complicaciones del TEP son principalmente HTP (hipertensión pulmonar) crónica, progresión de la trombosis y la recurrencia.

EPIDEMIOLOGÍA

La ETEV se trata de la afección cardiovascular más frecuente tras el infarto de miocardio y el ictus. Las tasas de incidencia anual de la EP son de 39-115 cada 100.000 habitantes; de la TVP, las tasas de incidencia varían entre 53 y 162 cada 100.000 habitantes. Los datos muestran que la incidencia de la ETEV es 8 veces mayor en individuos de edad superior a 80 años que en la 5ª década de vida. Estas cifras, junto con los considerables gastos anuales asociados a la hospitalización, los gastos prevenibles e indirectos dedicados a la ETEV, muestran la importancia de este síndrome en las poblaciones envejecidas en Europa y otras partes del mundo, y nos indican que representará una mayor carga para los sistemas de salud en los años venideros. (3)

FACTORES DE RIESGO

La ETEV es un trastorno multifactorial que surge cuando concurren en un mismo individuo uno más factores precipitantes, que no son siempre evidentes. La posible interacción entre factores ambientales y factores relacionados con el paciente influye en su desarrollo.

Podemos encontrar diferentes formas de clasificar los factores según si se trata de identificables o no, transitorios o permanentes, hereditarios o adquiridos... (4)

Los factores de riesgo se dividen, en **identificables** si se logra filiarlos o **no identificables**.

Los **transitorios** serían los factores de riesgo que tienen una duración limitada en el tiempo de poca duración como sería una cirugía, una inmovilización, el embarazo o un tratamiento con estrógenos puntual. A su vez, en algunas guías los dividen entre mayores y menores según el riesgo de recurrencia que asocian tras suspender la anticoagulación (Figura 1).

Por el contrario, los **permanentes** son aquellos que no podemos limitar su duración: enfermedad oncológica, una trombofilia, historia previa de ETEV o el síndrome antifosfolípido.

Provoked risk factor	Definition
Transient	
Major*	Half the risk of recurrent VTE after stopping anticoagulant therapy (vs. if there was no transient risk factor), when the risk factor occurred up to three months before the VTE A >10 fold increase in the risk of having a first VTE
Minor†	Half the risk of recurrent VTE after stopping anticoagulant therapy (vs. if there was no transient risk factor), when the risk factor occurred up to two months before the VTE A 3–10 fold increase in the risk of having a first VTE
Persistent‡	Cancer, if: <ul style="list-style-type: none"> • has not received potentially curative treatment • there is evidence that treatment has not been curative (e.g., recurrent or progressive disease) • treatment is ongoing Ongoing non-malignant condition associated with at least a twofold risk of recurrent VTE after stopping anticoagulant therapy

Figura 1 Definición de factor de riesgo transitorio o permanente para TVP. *ESVS 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis* (4)

Los factores de riesgo **hereditarios** (Figura 2) serían las trombofilias (alteraciones hereditarias específicas de riesgo trombótico) entre ellas, la más común es el polimorfismo del gen Leiden del factor V heterocigoto, que puede aumentar el riesgo de TEV en poblaciones seleccionadas, pero se considera una trombofilia de bajo riesgo. Las trombofilias de alto riesgo incluyen: el factor V Leiden homocigoto, la deficiencia de antitrombina, mutación de la protrombina G20210A, el déficit de proteína C o de proteína S, la resistencia a la proteína C activada y el síndrome anti fosfolípido.

• Deficiencia de antitrombina (AT)
• Deficiencia de proteína C (PC)
• Deficiencia de proteína S (PS)
• Resistencia a la proteína C activada
• Factor V Leiden
• Protrombina G20210A

Figura 2. Principales factores de riesgo hereditarios de trombosis, *Manual práctico de trombosis y hemostasia, SETH*(5)

Entre los factores **no hereditarios**, existen un gran número de situaciones que puede favorecer el desarrollo de la ETEV. Las más conocidas son la edad avanzada, la historia previa de ETEV, el embarazo y el puerperio, la inmovilización prolongada, las neoplasias y los tratamientos antitumorales, las enfermedades inflamatorias crónicas, las infecciones

crónicas, los traumatismos, la cirugía (en especial, la ortopédica o cualquier tipo de cirugía mayor), la hospitalización por procesos agudos, los tratamientos con estrógenos (anticonceptivos u hormonal sustitutivo) y los catéteres venosos centrales.

La enfermedad trombotica arterial y venosa son expresiones diferentes de la misma patología, por ello por FRCV (factores de riesgo cardiovascular) también son factores de riesgo para ETEV, como la obesidad, el tabaquismo, la dislipemia (DLP), la hipertensión arterial (HTA) o la diabetes mellitus (DM).

Principales factores de riesgo no hereditarios de ETEV
Edad
Historia previa de ETEV
Inmovilización prolongada ≥ 3 días
Cirugía mayor (anestesia general >30 minutos)
Cirugía ortopédica de cadera o rodilla
Traumatismos en EEII
Cáncer / tratamientos antitumorales
Hospitalización por proceso médico agudo
Embarazo y puerperio
Tratamiento con estrógenos
Enfermedades inflamatorias crónicas
Anticuerpos antifosfolípidos
FRCV
Uso de catéter venoso central

Figura 3 Principales factores de riesgo no hereditarios de ETEV

RIESGO DE RECURRENCIA

La ETEV recurrente es la formación de un trombo en un segundo tiempo, independientemente de la localización del episodio previo, lo cual es un fenómeno que se da de forma relativamente frecuente. En un estudio epidemiológico descriptivo (6) una historia previa de ETEV confirió un riesgo relativo (RR) de 7,9 para la recurrencia del mismo.

La incidencia de la ETEV recurrente no parece depender de la manifestación clínica del primer evento, es decir, es similar tras la TEP y la TVP proximal. Sin embargo, en pacientes que han tenido TEP, recurre más frecuentemente como TEP, mientras que en pacientes que han tenido TVP, esta suele recurrir con más frecuencia de la misma forma. Como consecuencia de ello, la tasa de mortalidad de la ETEV recurrente en pacientes que ya han tenido TEP es 2 veces mayor que la tasa de mortalidad de la ETEV tras la TVP.

Las recurrencias están en íntima relación con el factor que provocó el primer episodio. El riesgo de ETEV recurrente después de una TVP causada por un factor de riesgo identificable y transitorio, después de interrumpir la anticoagulación fue del 3,3 % por paciente y año hasta los 24 meses. Específicamente, el riesgo de ETEV recurrente fue mucho menor cuando el factor desencadenante fue la cirugía: 0,7% por paciente año en comparación con pacientes con un factor desencadenante transitorio no quirúrgico (como inmovilización, terapia hormonal, viajes de larga distancia, fracturas, trauma mayor, embarazo o enfermedad no quirúrgica) 4,2% por paciente año.

Y, ¿en los casos de TEV con factor de riesgo no identificado? El riesgo anual de recurrencias tras la retirada de la anticoagulación es del 10% los dos primeros años y luego del 3%, lo cual supone un riesgo de recaída de más del 50% a los 10 años.

Los pacientes con factor de riesgo no identificable constituyen entre el 25 y el 30% de todos los pacientes con ETEV (7).

ESCALAS Y MODELOS DE RIESGO

A continuación, vamos a describir las escalas y modelos más importantes para valorar el riesgo de recurrencia de ETEV tras suspender la anticoagulación, y en posteriores apartados hablaremos de su nivel de recomendación según las guías de práctica clínica (GPC).

Si bien todos ellos comparten como debilidad el hecho de que se han elaborado con muestras de pacientes no muy grandes, han sido validados en cohortes externas.

Entre ellos se encuentran:

- El modelo HERDOO (8) elaborado sobre una muestra de 646 pacientes con una TVP no provocada. El estudio concluye que en mujeres que ya han completado el tratamiento anticoagulante inicial, puede ser seguro suspender la anticoagulación si presentan ninguno o solo uno de los siguientes factores:

En la pierna afectada: hiperpigmentación, edema, enrojecimiento, dímero D por encima de 250mcg/L durante el tratamiento anticoagulante, IMC (índice de masa corporal) >30 y/o edad superior a 65 años.

En hombres, concluye que no puede identificar a la población de bajo riesgo de recurrencias y los considera siempre de riesgo superior a las mujeres.

Variable predictora	Puntuación
Hiperpigmentación, edema, enrojecimiento	1
Dímero D \geq 250 mcg/L	1
IMC >30	1
Edad >65 años	1
Puntuación: 0-1 bajo riesgo de recurrencia, \geq2 alto riesgo de recurrencia	

Figura 4 Escala HERDOO

- El modelo de Viena (9) se elaboró sobre una muestra de 929 pacientes con un episodio de ETEV no provocado y se basa en 3 variables: sexo, tipo de evento (distal, proximal o embolia pulmonar) y dímero D al finalizar el tratamiento anticoagulante inicial. Este modelo ofrece un rango de probabilidades de recurrencia. Se suman los valores de las tres variables y se trasladan a la línea llamada *Total de puntos*, desde la cual se corresponden en las líneas inferiores los datos porcentuales de riesgo acumulado al año y el riesgo acumulado a los 5 años. Ha sido validado en una cohorte externa de 904 pacientes (10) de 5 estudios prospectivos que fueron diseñados para evaluar el valor predictivo del dímero D.

NOMOGRAMA DEL VIENNA PREDICTIVE MODEL

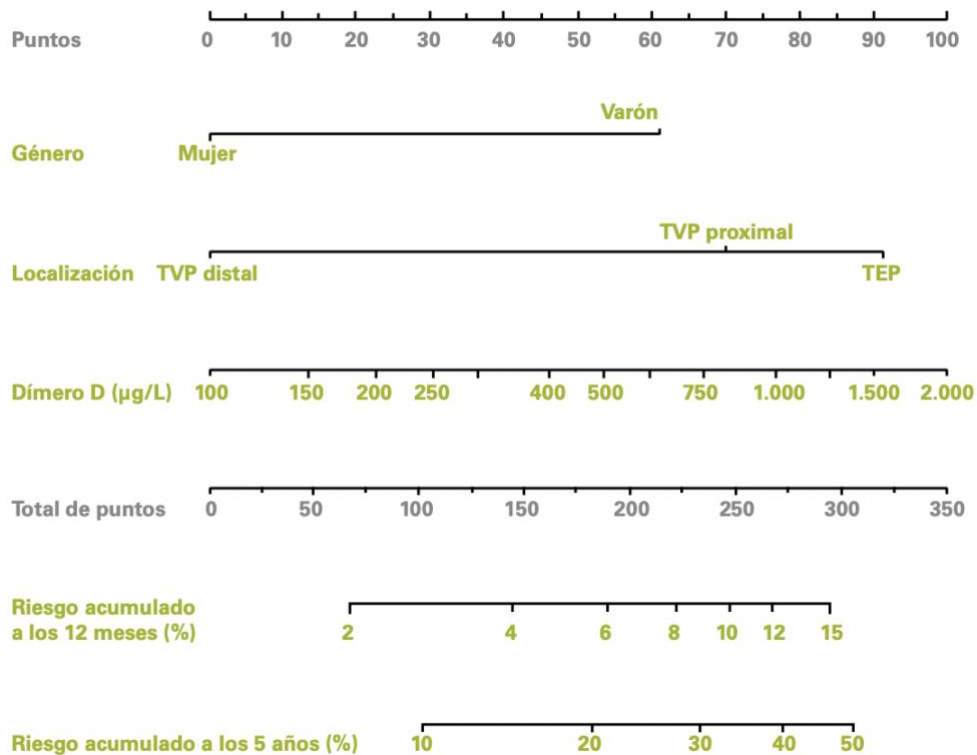


Figura 5 Modelo predictivo de Viena. (11)

- Otro modelo es la escala DASH (12), realizado sobre una muestra de 1818 pacientes con un ETEV y se basa en 4 variables que son: dímero D (medido entre 3 y 5 semanas tras la finalización del tratamiento anticoagulante), edad menor de

50 años, sexo masculino y padecer una ETEV no relacionada con tratamiento hormonal. Calcula un riesgo bajo de recurrencias con resultados iguales o menores a 1 punto. También ha sido validado de forma externa (13)

Table 3. The DASH score	
Predictive factors	Score
Elevated D-dimer levels 1 months after stopping vitamin K antagonists	2
Age <50 years	1
Male sex	1
Women taking oral contraceptives	-2

Figura 6 Escala DASH (12)

PARÁMETROS DE LABORATORIO

Entre los parámetros de laboratorio que tienen interés en este tema encontramos el dímero D y el factor VIII.

El dímero D se trata de un producto de degradación de la fibrina que se encuentra presente en la sangre después de la degradación de un coágulo por fibrinólisis. Habitualmente se usa en el proceso diagnóstico de ETEV.

En este estudio italiano, Palaretti et al, concluyen que la medición seriada del dímero D es adecuada en la práctica clínica para la identificación de pacientes con ETEV en los que se puede interrumpir la anticoagulación de forma segura (14). Tradicionalmente se establece un intervalo de normalidad hasta 500 ngFEU/mL. Sin embargo, no se usa de forma rutinaria en todos los centros, tiene baja especificidad y su valor predictivo varía según el ensayo y el punto de corte utilizado.

Existe evidencia (15) que sugiere que el punto de corte del dímero D debe ajustarse por edad en pacientes sobre 50 años. Si el punto de corte es 500 mcg/L, se debe multiplicar

por la edad por 10: es decir a los 60 años el valor normal es 600 mcg/L y a los 75, 750 mcg/L.

Los niveles altos de factor VIII (FVIII) son un factor de riesgo común para la trombosis venosa. La regulación de los niveles plasmáticos de FVIII es compleja. La mayor parte circula como un complejo con el factor von Willebrand (FvW), cuyos niveles se sabe que dependen de factores como el grupo sanguíneo y la estimulación endotelial. El nivel de FVIII es bastante constante a lo largo del tiempo y, debido a que no se ve afectado por el uso de anticoagulantes, es un candidato interesante para una herramienta de predicción de recurrencia. Sin embargo, en las guías o modelos de predicción existentes para la trombosis recurrente no incluyen el nivel de FVIII. Esto probablemente se deba a que la investigación sobre este tema es escasa y los resultados no son tan consistentes como en los estudios sobre primeros episodios de ETEV. El estudio MEGA (16), que habla del factor VIII elevado como factor de riesgo de recurrencia de ETEV, se concluye finalmente, que: los niveles elevados de factor VIII son un factor de riesgo de trombosis venosa y que este riesgo depende de sus niveles: por encima de 150 UI/dL se encuentran en el 16 % de todos los ETEV.

TRATAMIENTO DE LA ETEV: LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

La anticoagulación en la ETEV se define en 3 etapas: aguda (primeros 5-21 días), inicial (3-6 meses) y extendida (más allá de los 6 meses).

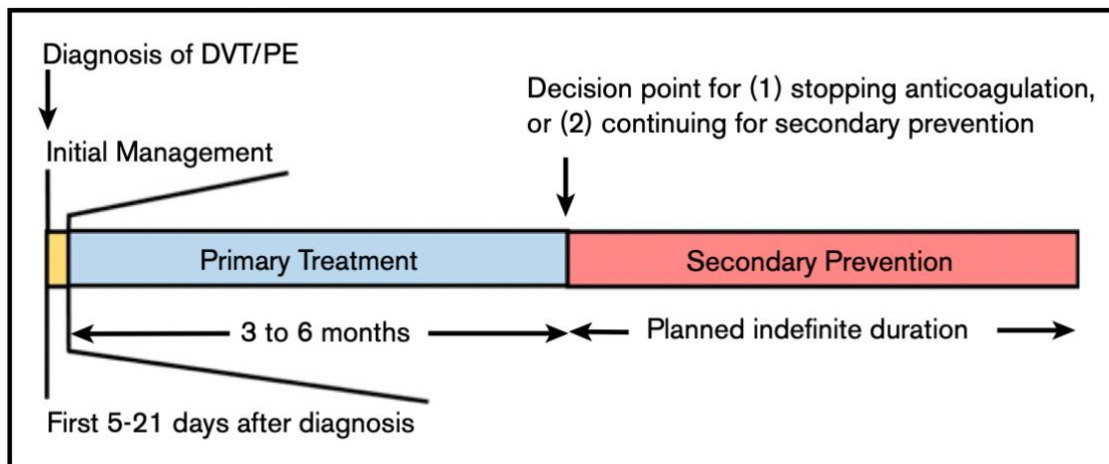


Figura 7 Fases de la terapia anticoagulante en ETEV. Ortell et al. *Blood Advances*, 2020 (1)

El manejo inicial del ETEV se basa en la terapia anticoagulante (oral, sc, IV o trombolítica) en función del tipo de evento, la gravedad del mismo y las características del paciente (analítica, comorbilidades). Una vez instaurado el tratamiento inicial y primario el paciente será reevaluado para valorar la continuidad o no del tratamiento anticoagulante (prevención secundaria). El tratamiento primario continúa la terapia anticoagulante durante 3 a 6 meses en total y representa la duración mínima del tratamiento para el ETEV. Nuestra elección de terminología refleja las distintas intenciones clínicas de las diferentes fases del tratamiento de la ETEV, vinculándolas con decisiones clínicas importantes abordadas en las guías, en lugar de utilizar términos que reflejen la duración relativa de la terapia.

La instauración del tratamiento anticoagulante en cualquiera de sus fases debe de estar condicionado por la reevaluación periódica del riesgo trombótico y hemorrágico.

En la actualidad las GPC consultadas, recomiendan los ACOD sobre los AVK con nivel de recomendación y evidencia Ia en todas ellas, y para todas las diferentes fases del tratamiento.

CRITERIOS SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS PARA PREVENCIÓN SECUNDARIA

Una vez finalizado el tratamiento inicial se debe reevaluar a cada paciente para conocer si existe necesidad o no de extender ese tratamiento de forma indefinida para prevenir otros eventos trombóticos en el futuro, es decir, la prevención secundaria.

En las guías de práctica clínica ASH del año 2020 (1) se establecen una serie de recomendaciones para la selección de los pacientes que son candidatos a la prevención secundaria de la trombosis recurrente con tratamiento anticoagulante de entendido. Son las siguientes:

- *Después de completar el tratamiento primario para pacientes con TVP y/o EP provocada por un **factor de riesgo permanente**, el panel de guías de la ASH sugiere terapia antitrombótica indefinida en lugar de suspender la anticoagulación.*
- *Después de completar el tratamiento primario para pacientes con TVP o EP **no identificados**, el panel de guías de la ASH sugiere una terapia antitrombótica indefinida en lugar de suspender la anticoagulación.*
- *Para los pacientes con TVP y/o EP no provocada, el panel de guías de la ASH sugiere **no usar de forma rutinaria** escalas pronósticas, pruebas de dímero D o ecografía para detectar trombosis venosa residual para guiar la duración de la anticoagulación (recomendaciones condicionales basadas en certeza muy baja en la evidencia).*

Estas herramientas, sin embargo, pueden ser usadas a criterio del facultativo si el equilibrio riesgo beneficio es incierto, para ayudar a alcanzar una decisión definitiva.

En resumen: los criterios se basan en identificar a los pacientes con **ETEV sin factor de riesgo identificado** o con **factores de riesgo permanentes** y en los casos más difíciles o dudosos **utilizar herramientas adicionales** como escalas pronósticas, dímero D o

detección de trombosis venosa residual con ecografía, sin olvidar que estas herramientas no deben ser utilizadas de forma rutinaria.

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO EXTENDIDO

Hasta el año 2010, la única opción terapéutica disponible fueron los antivitamina K (AVK), como acenocumarol o warfarina, o las HBPM (heparina de bajo peso molecular). Desde que fueron aprobados los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), primero para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular y posteriormente como tratamiento antitrombótico, se ha ampliado el abanico de posibilidades terapéuticas. Entre ellas se encuentra la prevención secundaria del ETEV, y podemos apoyarnos en los principales estudios que han considerado esta indicación:

- El ensayo EINSTEIN CHOICE (17) fue un ensayo doble ciego, aleatorizado de fase 3 diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del rivaroxabán en dosis diaria de 20 mg (R20) o 10 mg (R10) en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes que habían sufrido ETEV y que tenían indicación de anticoagulación extendida.

Se analizó un objetivo final primario combinado de TVP o EP recurrente sintomático o muerte de causa desconocida en la cual no pudiera excluirse EP. El objetivo de seguridad principal fue hemorragia mayor. El estudio reunió 3.365 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a 3 ramas con una relación 1:1:1. Los pacientes en la rama rivaroxabán (tanto en R20, como en R10) presentaron significativamente menor incidencia del objetivo final primario respecto de los que recibieron AAS (1,5%, 1,2% y 4,4%, respectivamente). Los eventos fatales fueron similares en las 3 ramas (0,2%, 0% y 0,2% respectivamente).

Asimismo, la tasa de sangrado mayor fue similar para las 3 ramas R20, R10 y AAS (0.5%, 0.4% y 0.3%) respectivamente. No se observaron diferencias

estadísticamente significativas en la tasa de sangrado clínicamente relevante (2,7%, 2% y 1,8%; $p=0.14$) entre R20, R10 y AAS.

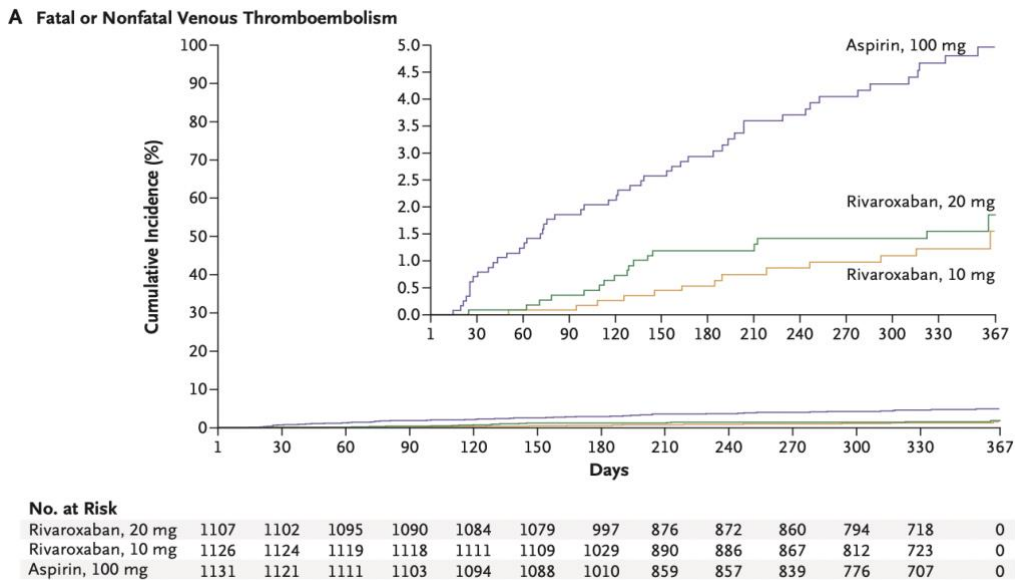


Figura 8 Curva de Kaplan Meier para ETEV durante el periodo de tratamiento de prevención secundaria.

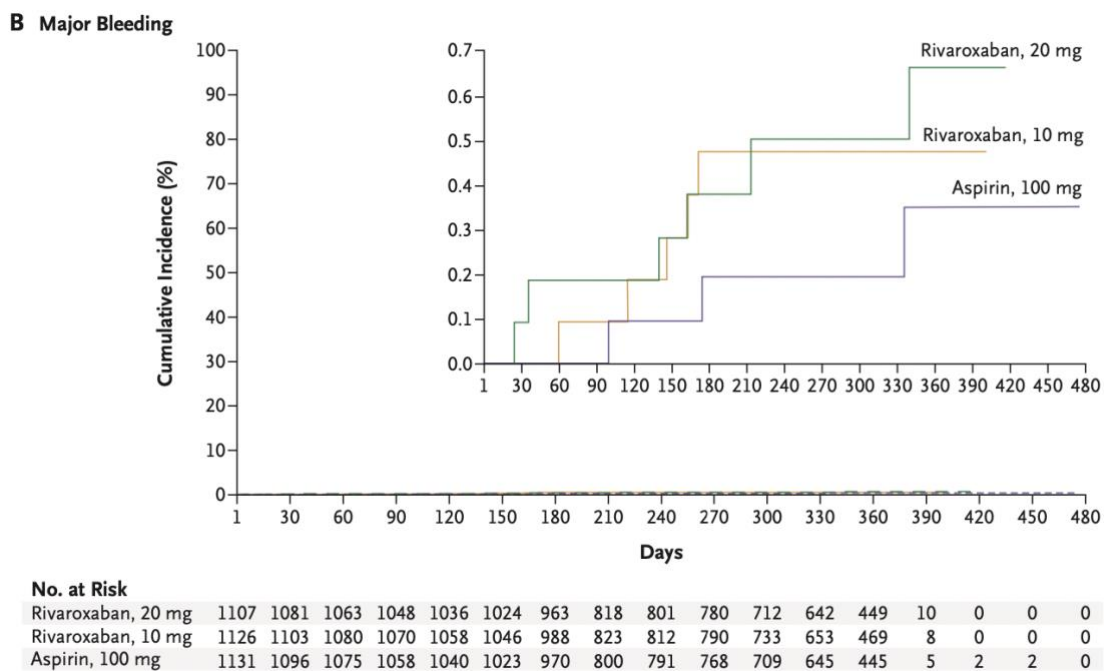
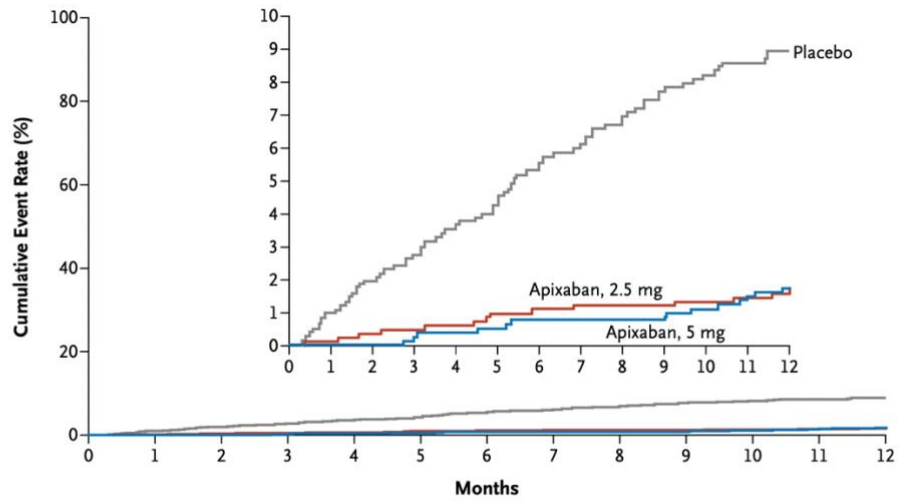


Figura 9 Curva de Kaplan Meier con los resultados de tasa acumulada de hemorragia mayor durante el tratamiento de prevención secundaria.

- El ensayo AMPLIFY-EXT (18) se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en el que se comparó apixabán a dosis diferentes (2,5 mg o 5mg, dos veces al día) contra placebo, para la prevención secundaria de ETEV tras el tratamiento anticoagulante inicial, en pacientes con un primer episodio de ETEV. En total se incluyó a 2486 pacientes que fueron aleatorizados en las tres ramas de tratamiento en proporción 1:1. El objetivo principal de eficacia fue la variable compuesta por ETEV recurrente y muerte. La incidencia del evento principal de eficacia fue de un 8,8% en el grupo que recibió placebo, de 1,7% con RR 0.19 (0.11–0.33) en el grupo que recibió 2,5mg/día de apixabán y 1,7% con RR 0.20 (0.11-0.34) en aquellos pacientes que recibieron 5mg/día de apixabán. La tasa de sangrados fue menor con la dosis 2,5 mg/día, con un RR de 1.20 (0.69-2.10) versus un RR de 1,62 (0.96-2.73) en el grupo de 5mg/día de dosis de apixabán.

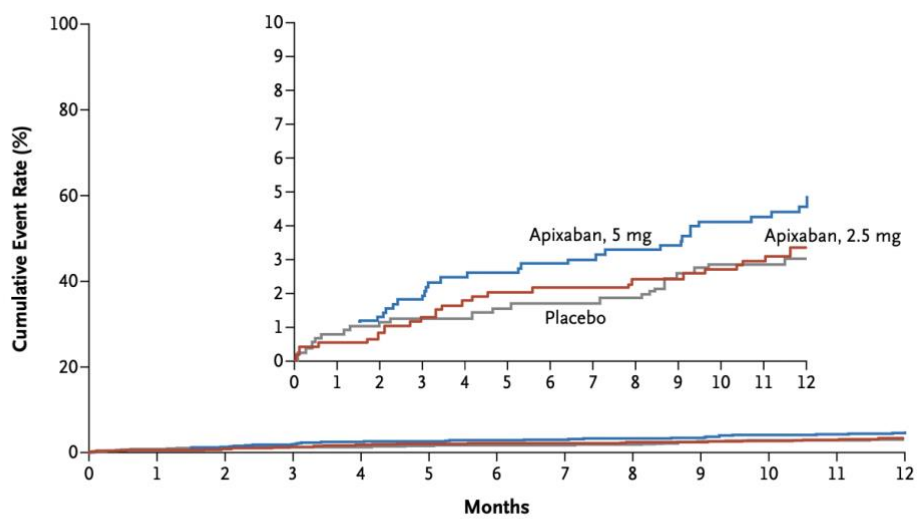
A Symptomatic Recurrent VTE or VTE-Related Death



No. at Risk					
Apixaban, 2.5 mg	840	836	825	818	533
Apixaban, 5 mg	813	807	799	791	513
Placebo	826	796	768	743	471

Figura 10 Curva de Kaplan Meier muestra la tasa de eventos acumulados para el objetivo principal del estudio: recurrencia sintomática de ETEV y muerte relacionada con ETEV

B Major or Clinically Relevant Nonmajor Bleeding



No. at Risk					
Apixaban, 2.5 mg	840	786	759	737	354
Apixaban, 5 mg	811	751	716	689	331
Placebo	823	749	687	651	298

Figura 11 Curva de Kaplan Meier que muestra las tasas de eventos acumulados de hemorragia mayor o clínicamente relevantes en las diferentes ramas.

SITUACIÓN DE LOS ACOD EN ESPAÑA

Los anticoagulantes orales de acción directa fueron aprobados y autorizados para su comercialización en nuestro país a partir del año 2010 de forma progresiva. Se trata de dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina, y de apixabán, rivaroxabán y edoxabán, que son inhibidores directos del factor X activado.

Su utilización se asocia con mejoras e inconvenientes respecto al uso de los anticoagulantes previos: AVK (antagonistas de la vitamina K): acenocumarol o warfarina y HBPM (heparina de bajo peso molecular).

Los AVK, tradicionalmente usados como tratamiento anticoagulante, presentan inconvenientes importantes, como la necesidad de monitorización de forma regular, que se realiza mediante la medición del INR (International Normalized Ratio) y la presencia de una ventana terapéutica estrecha, lo que disminuye indirectamente la seguridad y eficacia. Además, la farmacocinética y farmacodinámica son impredecibles, en cuanto a que dependen del metabolismo del CYP 450 que presenta una gran variabilidad individual. Interaccionan con múltiples fármacos que alteran el INR, así como con variaciones en la dieta, debido a variaciones en la concentración de vitamina K y el inicio del tratamiento requiere administración conjunta con otro anticoagulante, habitualmente HBPM. Las HBPM tienen como principal inconveniente su administración parenteral que para uso prolongado es rechazada por la mayoría de pacientes.

Respecto a los ACOD, estos no necesitan monitorización mediante estudio de coagulación. El efecto anticoagulante es predecible y por tanto tienen una amplia ventana terapéutica y presentan menos interacciones con otros fármacos o alimentos. Principalmente sus limitaciones son debidas a la eliminación renal y el metabolismo hepático, por lo que su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (FG < 15 ml/min) e insuficiencia hepática. Su uso también está contraindicado en pacientes con prótesis valvulares.

En nuestro país, los ACOD se encuentran financiados solamente para una indicación: la prevención de ictus y embolia sistémica en los pacientes con fibrilación auricular no valvular. Para la indicación que nos ocupa en este trabajo, el tratamiento y prevención de recurrencias de TVP y EP, no se encuentra financiada pero sí autorizada. Es por eso que los pacientes en estos casos se tienen que financiar el tratamiento ellos mismos, con todo lo que ello implica.

Esta situación se recoge en el Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) para el uso de anticoagulantes orales directos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) del año 2013 y actualizado en el año 2016 (19) .

Además, los ACOD están sujetos a visado de inspección autonómica previo a su prescripción. Este visado de inspección es diferente en cada Comunidad Autónoma que hace que su uso en el territorio español sea muy diverso.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La recurrencia de la ETEV y su tratamiento de prevención se trata de un problema clínico y terapéutico no resuelto. Es necesario realizar una selección adecuada de los pacientes que precisan de prevención secundaria para evitar recurrencias del evento trombótico, dependiendo de las circunstancias de aparición el evento, de los factores clínicos y biológicos de riesgo y de las comorbilidades del paciente.

Los fármacos AVK, tradicionalmente usados como tratamiento anticoagulante en esta indicación, presentan limitaciones como una marcada variabilidad dosis-respuesta, múltiples interacciones y requieren frecuente monitorización de los niveles de anticoagulación. Frente a estos se encuentran los ACOD como una alternativa adecuada: son tan eficaces como los AVK o los tratamientos parenterales, pero con menos riesgo de sangrado incluso en subgrupos especiales (como en los pacientes con >100 Kg, edad >75 años, aclaramiento de creatinina <50 ml/min) y son más cómodos de usar por su dosis fija y la ausencia de necesidad de monitorización de la coagulación.

Por este motivo, la evaluación de las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de los pacientes en tratamiento con prevención secundaria con ACODs de la ETEV en nuestro sector, puede contribuir a un mayor conocimiento de su seguridad y eficacia y una mejoría en la práctica clínica.

OBJETIVOS:

-Objetivo principal: describir las características demográficas, clínicas y biológicas de los pacientes en prevención secundaria de recurrencia de trombosis en una cohorte de pacientes pertenecientes al Sector III de Aragón.

-Objetivos secundarios: describir el tratamiento instaurado en estos pacientes y las posibles complicaciones derivadas del mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de tipo descriptivo, observacional, unicéntrico, longitudinal y retrospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de ETEV del sector III de Zaragoza que tienen indicación de tratamiento anticoagulante de prevención secundaria.

Se ha obtenido el listado de los pacientes registrados en la Historia Clínica Electrónica con diagnóstico de evento trombótico e indicación de prevención secundaria en la consulta de Hemostasia y Trombosis del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en marzo 2022.

Se han encontrado un total de 27 pacientes.

Los datos epidemiológicos, clínicos y biológicos se obtuvieron de manera retrospectiva a través de las historias clínicas informatizadas (Intranet hospitalaria e Historia Clínica Electrónica) del Servicio Aragonés de Salud de pacientes vistos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza en la consulta de Hemostasia y Trombosis del Servicio de Hematología.

Se obtuvo la autorización para la Investigación dentro del Sector Zaragoza III a través de la dirección del centro.

POBLACIÓN

La población a estudio ha sido seleccionada de la siguiente forma:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: pacientes mayores de 18 años que han sufrido ETEV que se encuentran en tratamiento anticoagulante con ACODs como prevención secundaria en el sector III de Zaragoza.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: se excluyen a los pacientes que han rechazado el tratamiento anticoagulante, aquellos en los que se identifica el factor de riesgo de ETEV o patología causante de trombosis que justifique otro tratamiento o suspensión del mismo.

RECOGIDA DE DATOS: según la historia clínica y los datos analíticos de cada paciente se han recogido una serie de variables que se han considerado pertinentes:

1. Variables demográficas:

-edad: variable cuantitativa discreta (en años)

-sexo: variable cualitativa dicotómica (hombre/mujer)

2. Variables clínicas:

-tipo de evento trombótico: variable cualitativa dicotómica (TEP/ TVP)

-localización en caso de TVP: se recoge la localización anatómica del episodio de TVP inicial y de las recurrencias en caso de que existan como variables cualitativas nominales.

Se establecen 5 grupos (de extremidad superior; vena axilar o vena subclavia, de extremidad inferior proximal; femoral, poplítea o ilíaca, extremidad inferior distal; tibial o safena, eje espleno portal u otro caso de vena central de la retina)

-antecedentes personales de trombofilia: variable cualitativa nominal. (Trombofilia plasmática: déficit antitrombina (AT), déficit de proteína C (PC) o déficit de proteína S (PS), o trombofilia hereditaria: resistencia a la proteína C activada, mutación G20210A del gen de la protrombina o factor V Leiden (FVL)).

-antecedentes familiares de trombosis: variable cualitativa dicotómica (sí/no)

-factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, tabaquismo. Cada uno de ellos como variable cualitativa nominal.

3. Datos de trombosis residual

-trombosis residual: resultado de las pruebas de imagen realizadas tras el tratamiento anticoagulante inicial para determinar si se ha resuelto la trombosis de forma total, parcial o si no se ha resuelto. Expresada en forma de variable cualitativa nominal (recanalización parcial / total) según la prueba de imagen (eco Doppler de EEII, gammagrafía o escáner torácico, angio resonancia magnética de EESS).

4. Escalas y modelos de riesgo

-escala HERDOO: se ha calculado en las mujeres que han sufrido TVP. Puntuación de 0 a 4 puntos: variable cuantitativa discreta.

-modelo predictivo de Viena: expresada en puntos como variable cuantitativa discreta.

-escala DASH: expresada en puntos como variable cuantitativa discreta.

5. Pruebas de laboratorio relacionadas con el tratamiento

-dímero D: variable cuantitativa discreta (ngFEU/mL).

-factor VIII: variable cuantitativa continua (expresada en %).

6. Variables relacionadas con el tratamiento anticoagulante recibido

-complicaciones derivadas del tratamiento: variable cualitativa dicotómica (sí/no). En caso de sí: variable cualitativa dicotómica (trombótica/hemorrágica).

-tipo y dosis de fármaco prescrito: como variable cualitativa nominal (rivaroxabán 20 mg/24h, rivaroxabán 10 mg/24h, apixabán 2,5mg/12h o edoxabán 30mg/24h).

-fecha de inicio del tratamiento anticoagulante: variable cuantitativa discreta en meses.

La recogida de datos se ha llevado a cabo a partir de la base de datos de la consulta de Hemostasia y trombosis del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, que corresponde al sector III de Aragón.

El nombre y número de historia clínica fueron recogidos y codificados de forma pseudoanonimizada para preservar la privacidad de los pacientes, omitiendo cualquier dato personal de modo que no se incluyan datos que puedan facilitar su reconocimiento.

Esta base de datos solo podrá ser consultada por los profesionales que intervengan en la realización del estudio.

FUENTES DE DATOS: se ha realizado mediante una búsqueda bibliográfica de la literatura disponible hasta agosto de 2022 en las principales bases de datos electrónicas: PubMed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier), Cochrane y UpToDate en búsqueda de la mejor evidencia posible (metaanálisis, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas) sobre el tema a tratar y consultando las guías de práctica clínica de referencia.

Los idiomas utilizados en la búsqueda fueron el español y el inglés. Los términos utilizados para la búsqueda fueron: prevención secundaria, enfermedad tromboembólica venosa, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, anticoagulantes orales de acción directa.

CRONOGRAMA

Marzo a abril 2022:

- recogida de datos
- redacción de introducción, planteamiento de justificación y objetivos

Mayo 2022:

- solicitud CEICA del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
- solicitud a dirección de autorización para investigación
- firma de memoria económica
- firma de acuerdo de confidencialidad y finalidad de uso en estudios de investigación
- firma de declaración responsable de uso de datos

Junio a octubre 2022:

- análisis de resultados
- redacción de material y métodos, conclusión y discusión

Octubre a diciembre 2022

-bibliografía

-presentación y defensa del trabajo

ENTORNO

El estudio se lleva a cabo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Se trata de un centro de Atención Especializada y Hospital de referencia para el Sector III.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se describen mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de las variables categóricas. En el caso de las variables continuas se describen los valores máximos, mínimos, la media y la mediana y el intervalo de confianza al 95%. Para su representación se han utilizado diagramas de barras, de líneas y gráficos circulares.

SESGOS

Son esperados posibles sesgos de selección de los pacientes de la muestra, ya que todos los datos fueron recogidos a partir de pacientes que tenían historia en un único centro, el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Puede existir sesgo en la variante “tabaco”, se investigó en la historia clínica electrónica si los pacientes eran o no fumadores, en aquellos en los que no se obtuvo afirmación o negación de la misma, se ha dado por hecho que son no fumadores.

Puede existir sesgo en las variables de laboratorio “dímero D” y “factor VIII” ya que no en todos los pacientes se han extraído el mismo número de veces.

La variable “antecedentes familiares de trombosis” no es posible comprobar su veracidad de forma homogénea ya que no todos los pacientes lo saben o lo recuerdan con exactitud.

También se considera que el tamaño muestral escaso o la pérdida de seguimiento en algunos casos pueden dar lugar a sesgos.

La situación de no financiación de los ACOD en la indicación de prevención secundaria de ETEV también puede dar lugar a un sesgo de selección en nuestro medio.

PRESUPUESTO

Los costes calculados para este proyecto son inexistentes ya que los datos necesarios para su realización se obtienen directamente de la Historia Clínica Electrónica del Servicio Aragonés de Salud y la bibliografía a partir de bases de datos de acceso gratuito y público en internet.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El carácter retrospectivo del estudio no contempla la realización de ninguna nueva técnica, examen, procedimiento o prescripción farmacológica sobre los pacientes. La realización de este estudio, no interfiere en la práctica clínica habitual y no supone modificaciones del seguimiento o tratamiento de los pacientes.

La recogida de datos se llevó a cabo a partir de las bases de datos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

El nombre y número de historia clínica fueron recogidos y codificados para preservar la privacidad de los pacientes, omitiendo cualquier dato personal y garantizando su anonimato de modo que no se incluyen datos que puedan propiciar su reconocimiento.

Esta base de datos solo podrá ser consultada por los profesionales que intervengan en la realización del estudio.

Previo al desarrollo del estudio se solicitó y fue concedida, la aprobación por parte de la Dirección del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y al Comité Ético del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. También, se solicitó a dichos organismos la exención de solicitud de consentimiento informado dado el carácter retrospectivo del estudio en el cual no ha sido necesaria la entrevista con los pacientes ni la extracción de muestras específicas para el trabajo.

RESULTADOS

La base de datos inicial está formada por 27 pacientes, 2 de los cuales fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión: uno de ellos rechazó el tratamiento con ACOD y en el otro caso se diagnosticó otra patología incompatible con el tratamiento con ACOD, que tuvo que ser sustituido por acenocumarol.

La población estudiada está conformada por 25 pacientes de los cuales 9 (36%) son mujeres y 16 (64%) son hombres.



Figura 12 Distribución por sexo de la población

La edad de los pacientes de la muestra se encuentra entre 50 y 89 años. La media de edad es de 68,44 años, con un IC95 (63,07-73,81), mientras que la mediana de edad es de 70 años. La edad mínima es 50 años y la máxima 89 años.

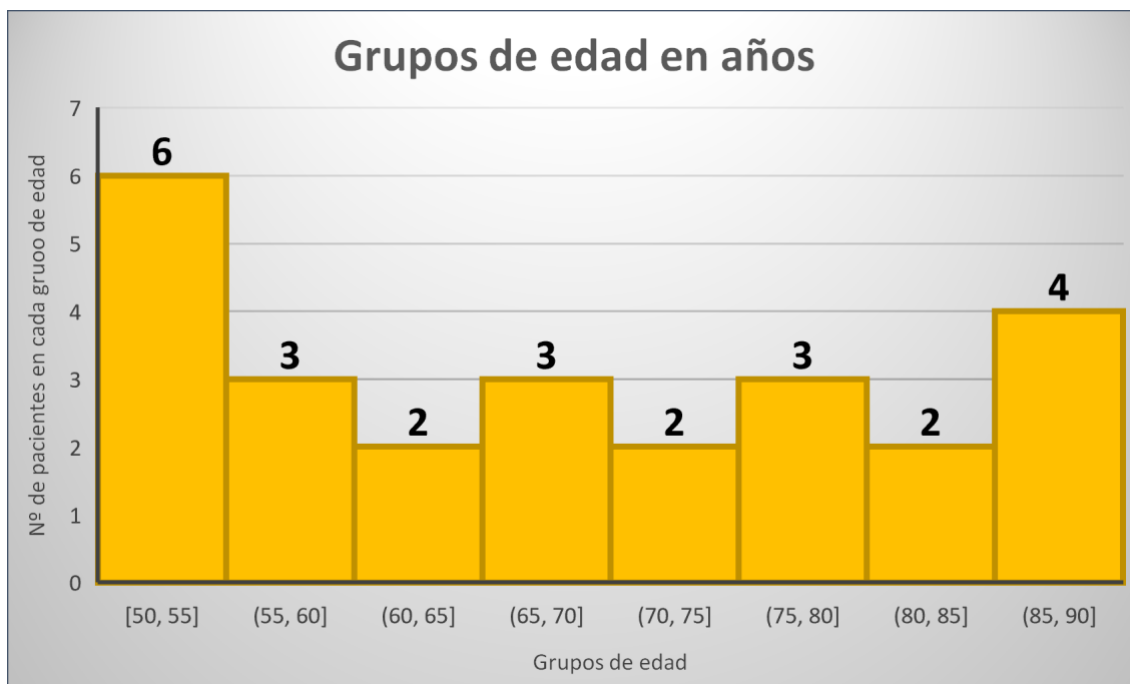


Figura 13 Grupos de edad en años

El tipo de evento trombótico que han sufrido los pacientes de la cohorte según si se trata de TVP (14 casos, 56%), TEP (5 casos, 20%) o ambos (6 casos, 24%).

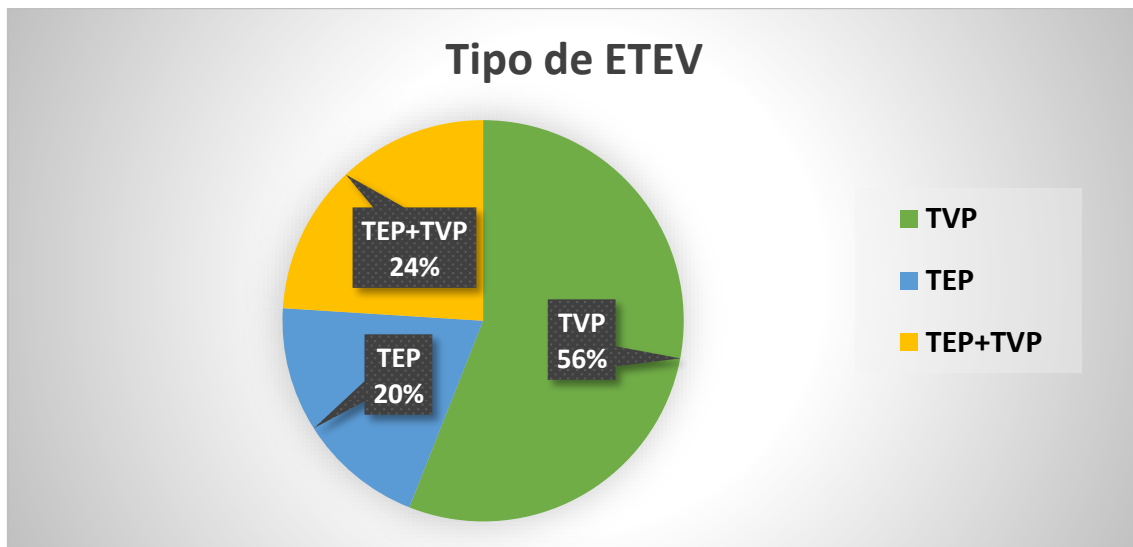


Figura 14 Tipo de ETEV

Según el número de episodios de ETEV sufridos, se ha diferenciado entre

- un episodio de ETEV en 16 casos (64%)
- dos episodios de ETEV 6 pacientes (24%)
- tres o más episodios de ETEV en 3 pacientes (12%)

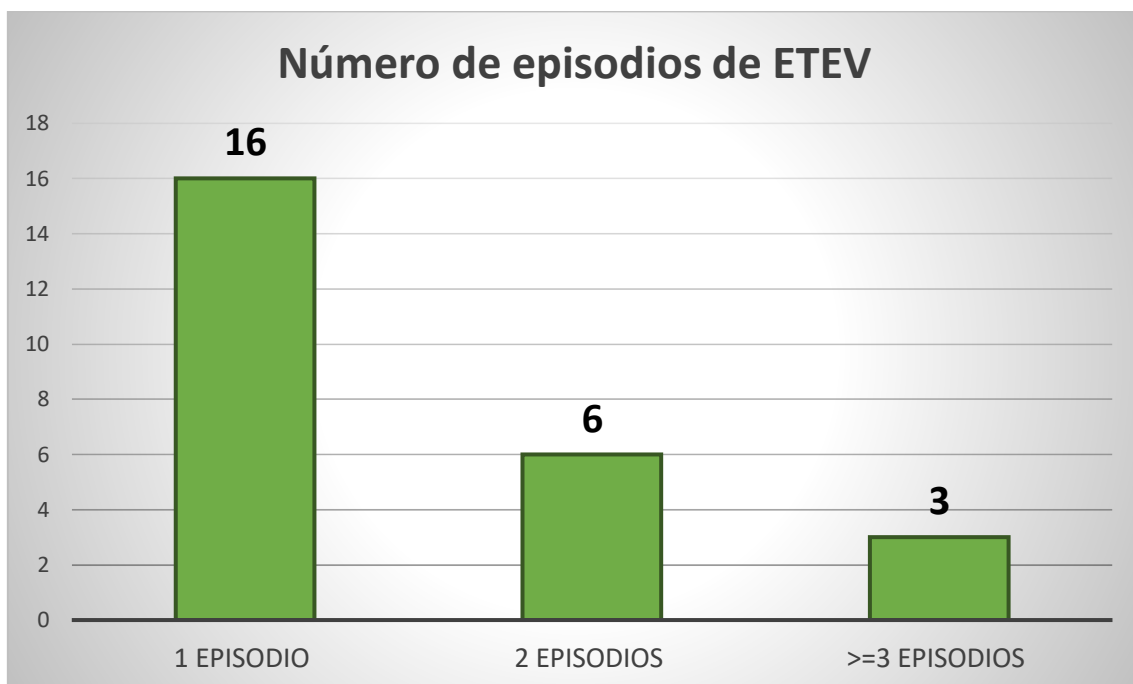


Figura 15 Número de episodios de ETEV

La localización de las TVP, de un total de 19, son las siguientes distribuidas en 5 grupos:

- extremidad superior (vena subclavia o axilar); 1 (5,26%)
- extremidad inferior proximal (vena femoral o poplítea); 14 (73,68%)
- extremidad inferior distal (vena safena o tibial); 1 (5,26%)
- eje espleno portal; 2 (10,52%)
- vena central de la retina; 1 (5,26%)

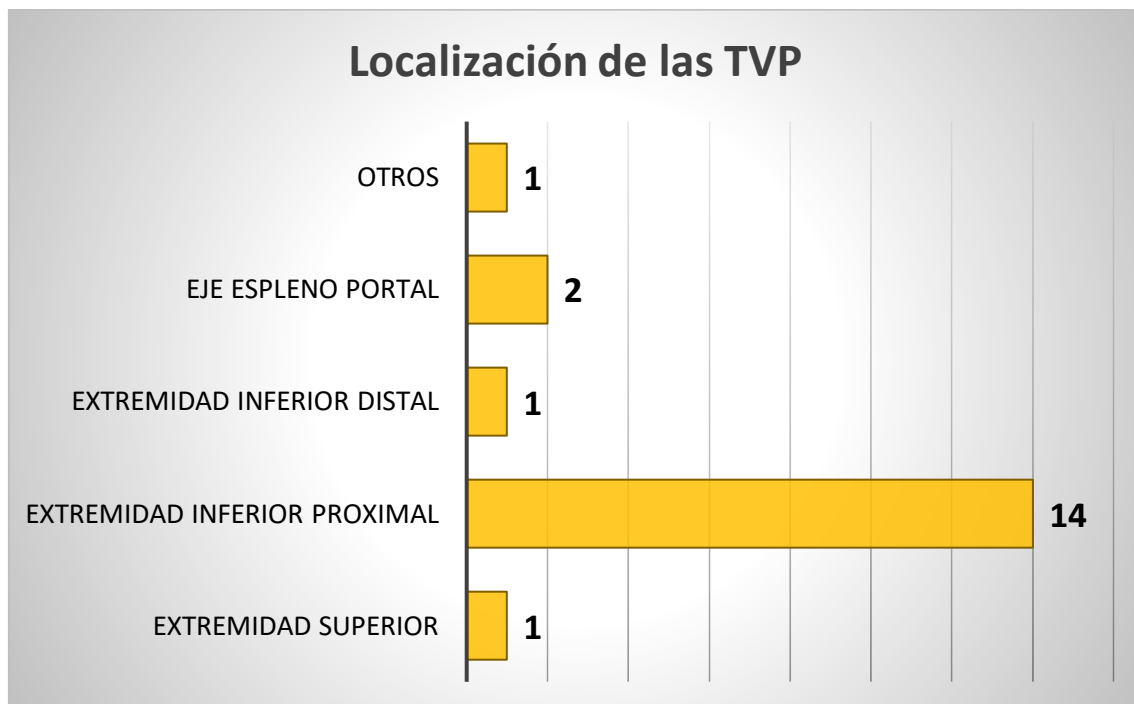


Figura 16 Localización de las TVP

En los casos de antecedentes personales de trombofilia, los que la presentan son 8 pacientes de un total de 25, y se dividen en:

- Trombofilia plasmática: déficit de antitrombina: 3 casos (37,5%), déficit de proteína S: 1 caso (12,5%)
- Trombofilia genética: mutación G20210A del gen de la protrombina: 3 casos (37,5%) o factor V Leiden heterocigoto: 1 caso (12,5%)

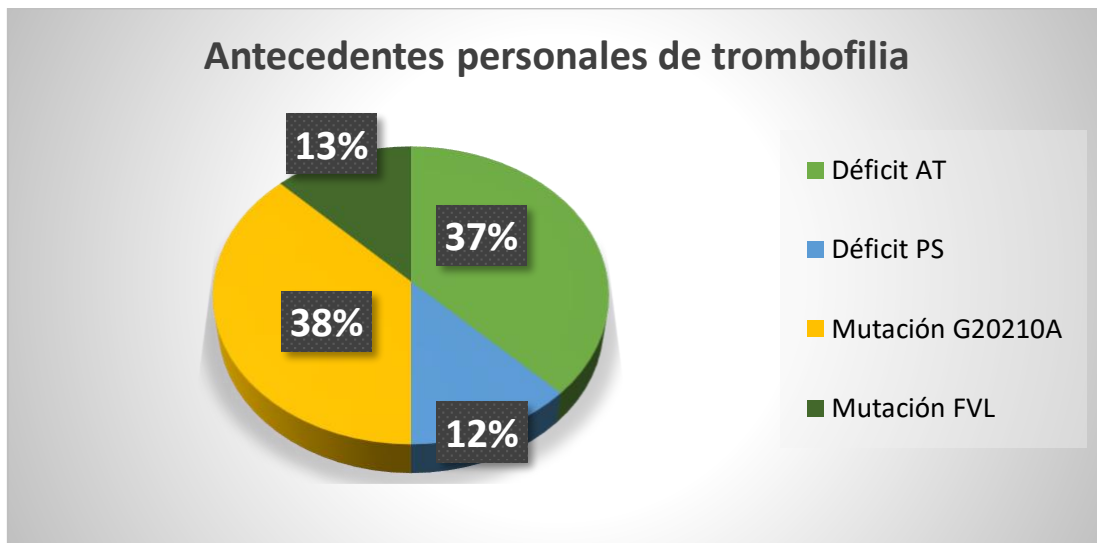


Figura 17 Antecedentes personales de trombofilia

En 2 de los 25 casos estudiados, el paciente reconoció antecedentes familiares de trombosis en un familiar de primer grado, lo que corresponde al 8% de la muestra.

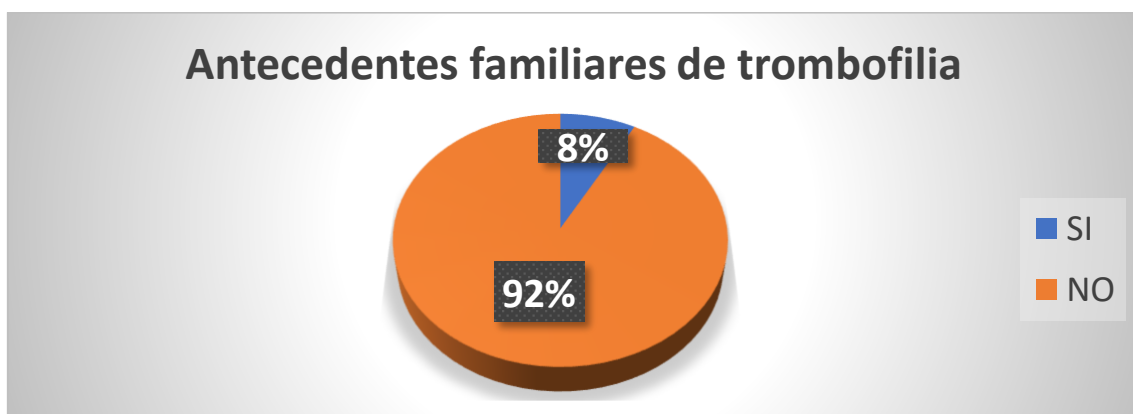


Figura 18 Antecedentes familiares de trombofilia

Los factores de riesgo cardiovascular que presentan los pacientes son:

- 5 de ellos tienen diabetes mellitus (20%)
- 12 de ellos son hipertensos (48%)
- 13 presentan dislipemia (52%)
- 7 de ellos son obesos (28%)
- 3 reconocen ser fumadores activos (12%)
- 4 pacientes no presentan ningún FRCV (16%)

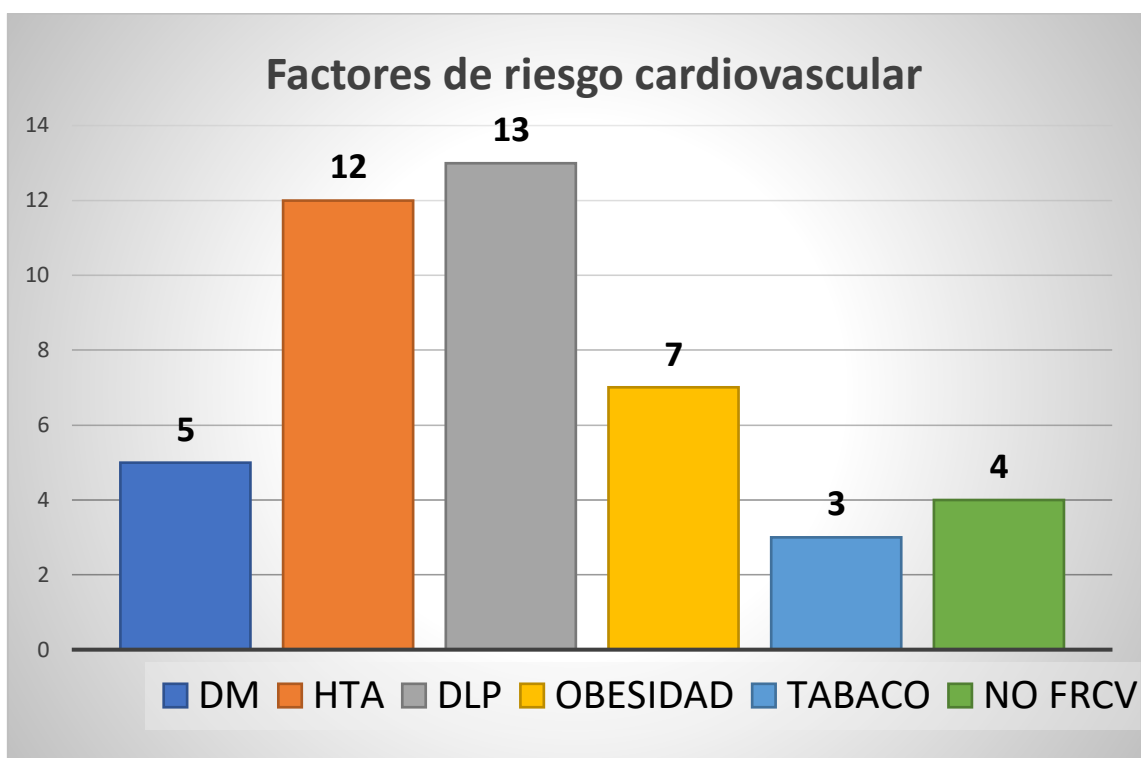


Figura 19 Factores de riesgo cardiovascular

En 24 pacientes de la muestra se realizó prueba de imagen posterior al tratamiento anticoagulante inicial:

- 18 de ellos habían sufrido TVP, se repitió ecografía Doppler del territorio afectado:
 - Recanalización total en 10 pacientes
 - Recanalización parcial en 8 pacientes
- 10 de ellos habían sufrido TEP, se repitieron gammagrafías de ventilación/perfusión o escáner torácico:
 - 8 casos de resolución completa
 - 2 casos de defectos parciales
- En el caso de evento trombótico en EESS, se realizó una angio RMN de control en la que no se visualizaba totalmente permeable la fase venosa en la zona proximal del brazo derecho.
- En 1 de los pacientes no se realizó prueba de imagen posterior por dificultades de desplazamiento al centro
- En 2 casos de TEP y TVP concomitante no se repitió eco Doppler de EEII

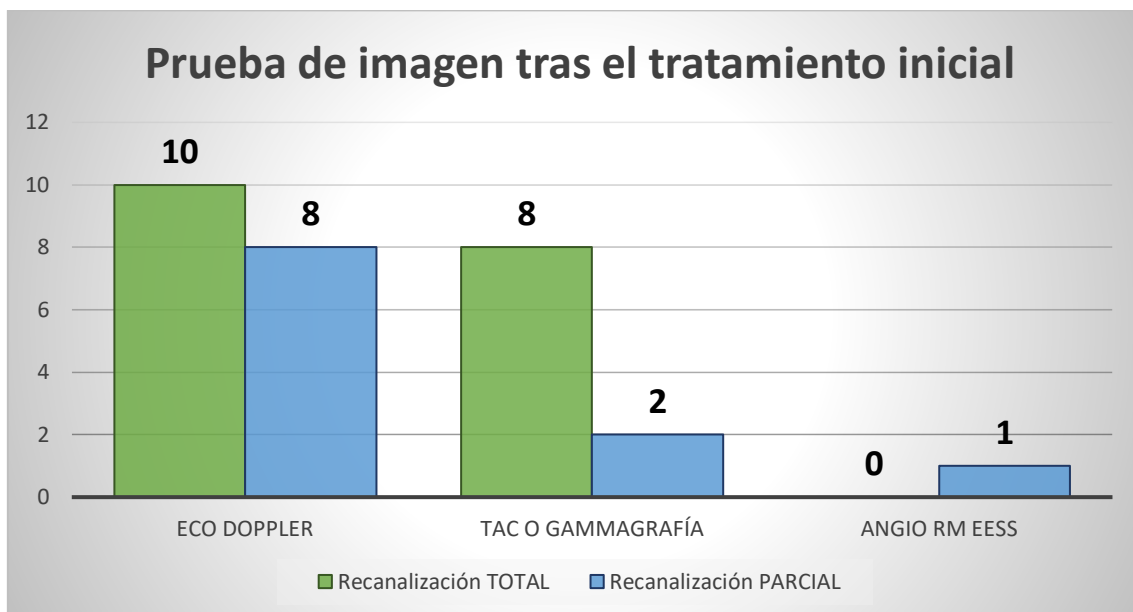


Figura 20 Pruebas de imagen posteriores al tratamiento inicial

En relación con las tres escalas de riesgo de retrombosis calculadas sobre la muestra, se muestran diferentes datos.

- En las mujeres que han sufrido una TVP, cuatro casos, se ha calculado la escala HERDOO. En todos los casos tienen más de 1 punto.

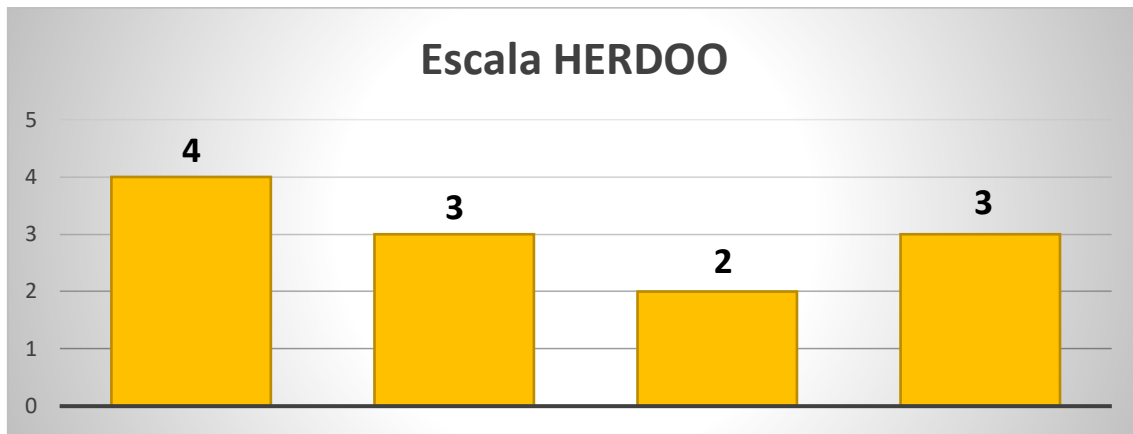


Figura 21 Resultados escala HERDOO

- Modelo predictivo de Viena: se ha realizado en los 20 casos en los que se dispone de datos de dímero D posterior al tratamiento anticoagulante inicial. En todos los casos es mayor a 100 puntos. En 12 casos es mayor de 150 puntos y en un caso es mayor de 200 puntos.

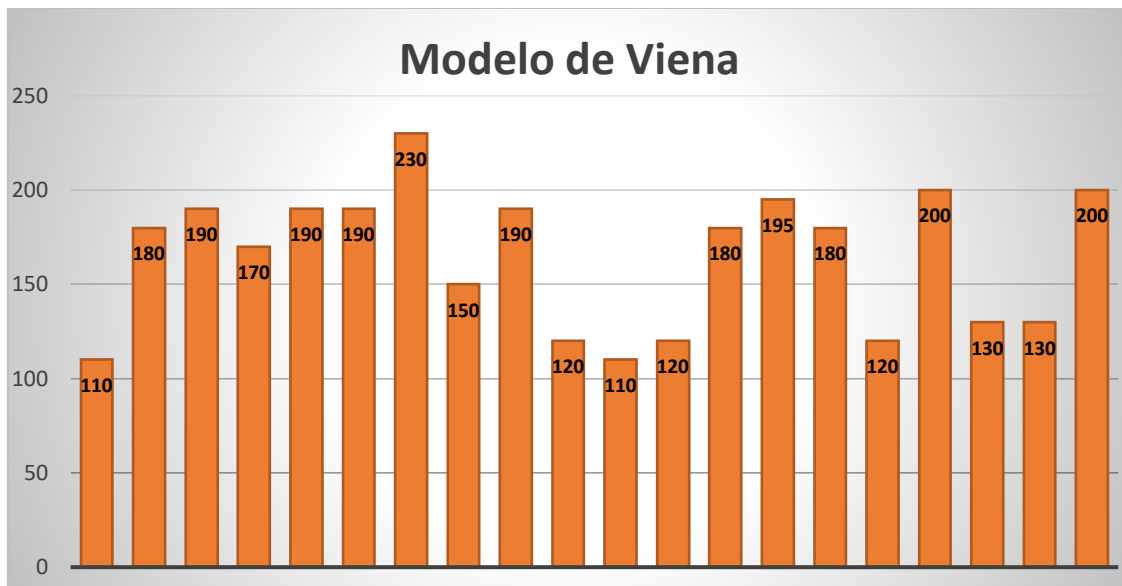


Figura 22 Resultados modelo predictivo de Viena

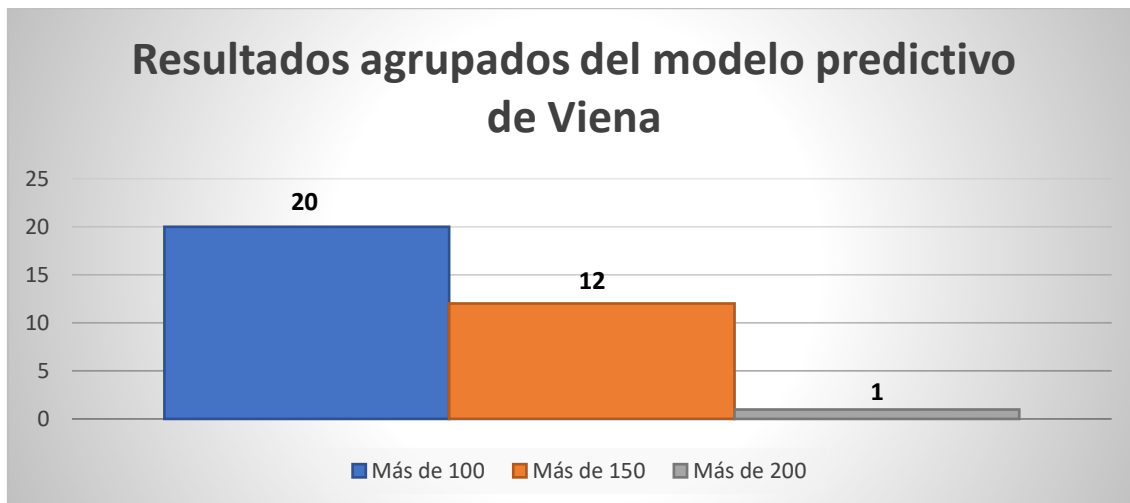


Figura 23 Resultados agrupados modelo predictivo de Viena

- Escala DASH: se ha calculado en los 20 pacientes que tienen determinación de dímero D. Solo hay 6 casos con resultados menores o iguales a 1 punto.

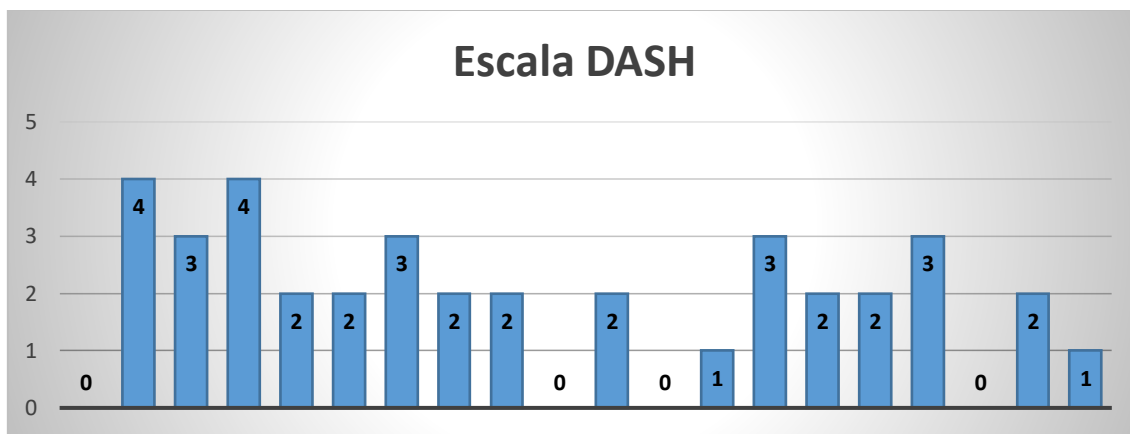


Figura 24 Gráfico de resultados escala DASH

En los 20 pacientes se realizó la determinación de dímero D en el mes posterior al inicio del tratamiento anticoagulante inicial. El intervalo de referencia fijado en este hospital es de 0 a 500 ngFEU/mL. En 7 de los 20 casos el dímero D está por encima del intervalo de referencia. La media es de 544,95 ngFEU/mL, la mediana de 427,50 ngFEU/mL, con un 95% de IC de la muestra entre 338,94 y 750,96 ngFEU/mL. El mínimo es 166 ngFEU/mL y el máximo de 1999 ngFEU/mL.

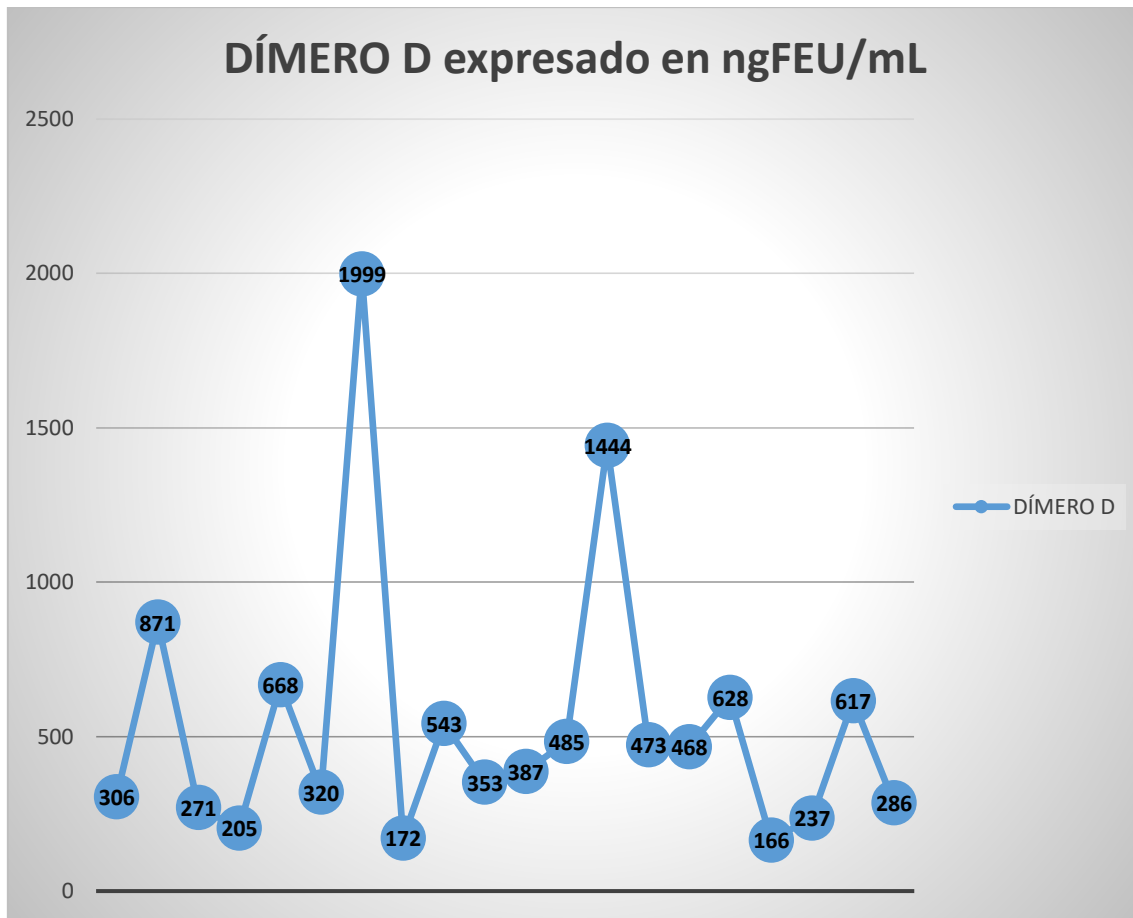


Figura 25 Distribución de dímero D expresado en ngFEU/mL

En 12 pacientes se realizó la determinación de factor VIII en el mes posterior al inicio del tratamiento anticoagulante. La media de la determinación de factor VIII es de 181,083%, con una mediana de 172% y un intervalo de confianza del 95 % entre 152,1 y 210,06 %. El mínimo es de 132,2 % y el máximo de 284%. En 13 de los pacientes no existe determinación del nivel de factor VIII posterior al episodio de TEV.

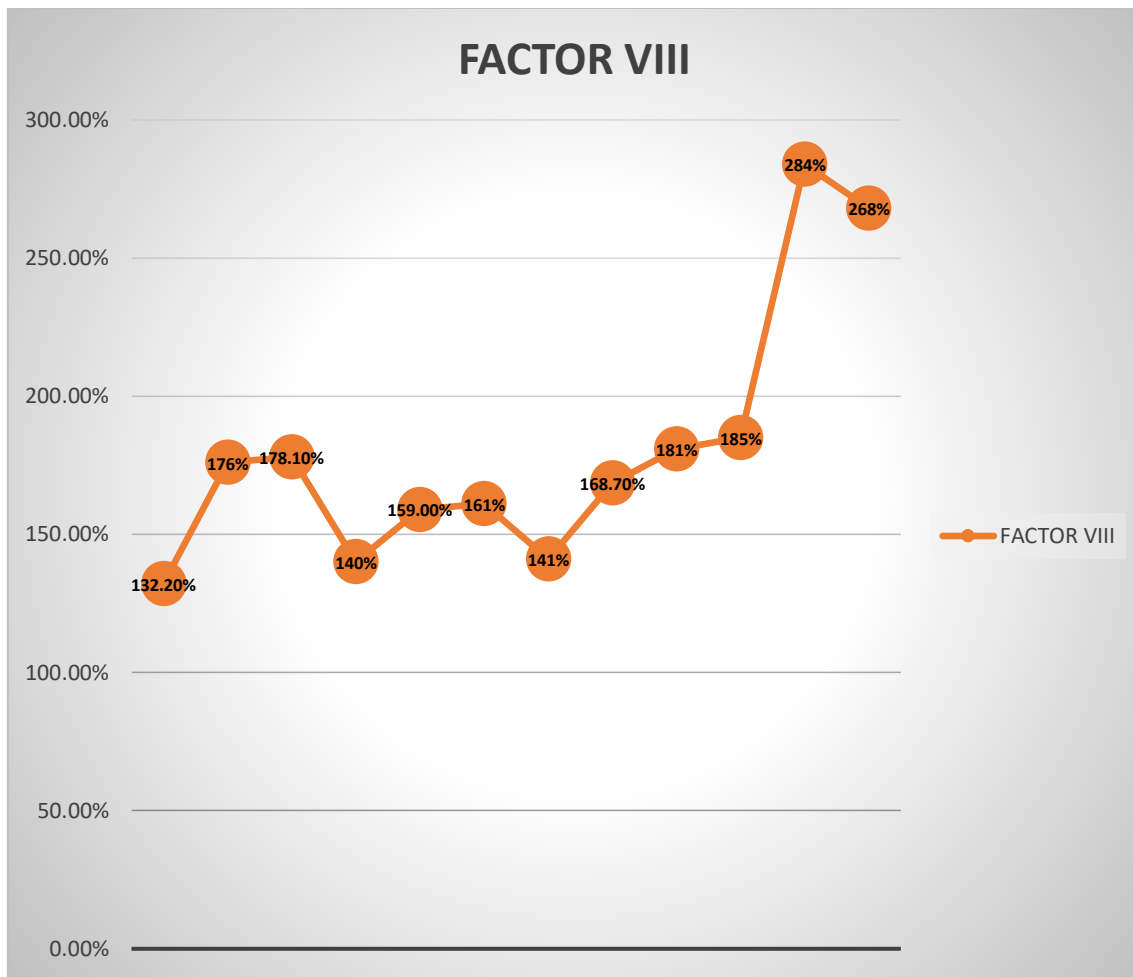


Figura 26 Distribución de datos de factor VIII expresado en porcentaje

En ninguno de los 25 pacientes se dieron recurrencias de ETEV: en el 100% de los pacientes el tratamiento es eficaz respecto a la prevención de recurrencias.

No hubo ningún caso de hemorragia mayor ni de hemorragia menor clínicamente relevante.

En 4 casos (16%) hubo complicaciones leves derivadas del tratamiento. De ellos, tres casos (12%) de hemorragias menores no clínicamente relevantes:

- En dos casos de mujeres en edad fértil se dio aumento de cantidad de sangrado con la menstruación, sin repercusión clínica ni analítica.
- En un caso se objetivó tras inicio del tratamiento anemia ferropénica sin clínica hemorrágica que se resolvió con hierro oral.

Y otra complicación (4%) no relacionada con hemorragias:

- Un caso de cambio de dabigatrán a apixabán por molestias digestivas.

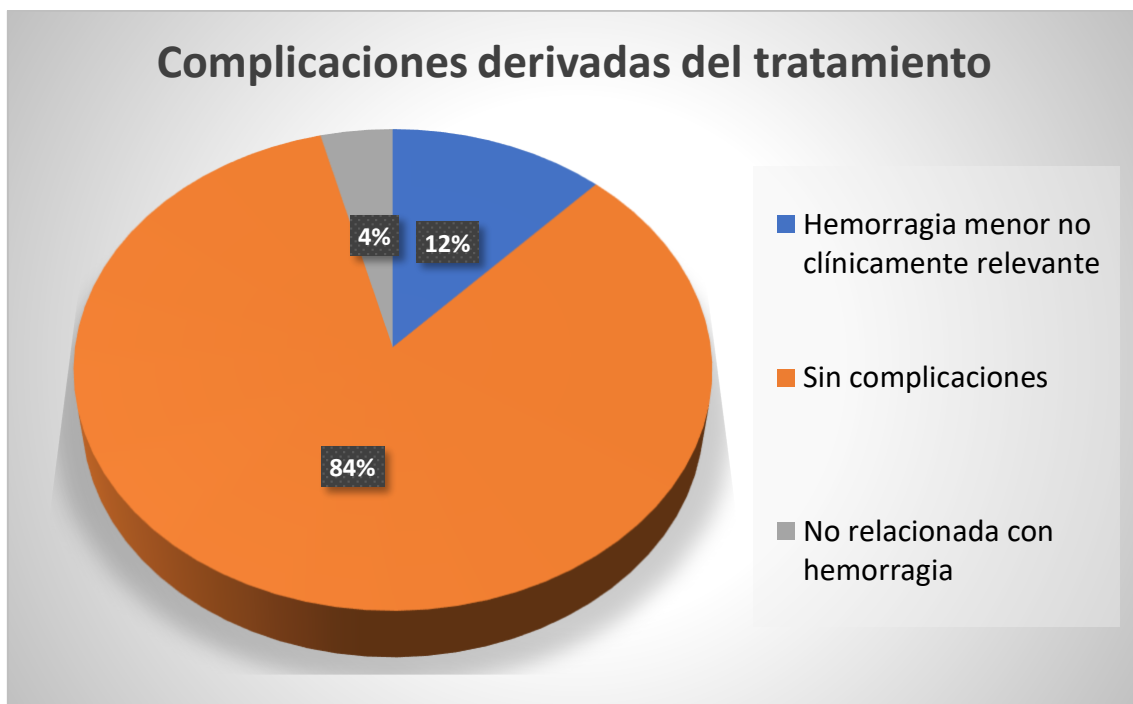


Figura 27 Datos de complicaciones derivadas del tratamiento

Tipo y dosis de ACOD: en 17 casos el tratamiento se realiza con rivaroxabán a dosis de 10mg /24h, en un caso a dosis de 20mg/24h (al poner dosis de 10mg subió el factor VIII y se decidió retomar la dosis plena). En 6 casos apixabán 2,5mg/12h y en un caso con edoxabán 30mg/24h.

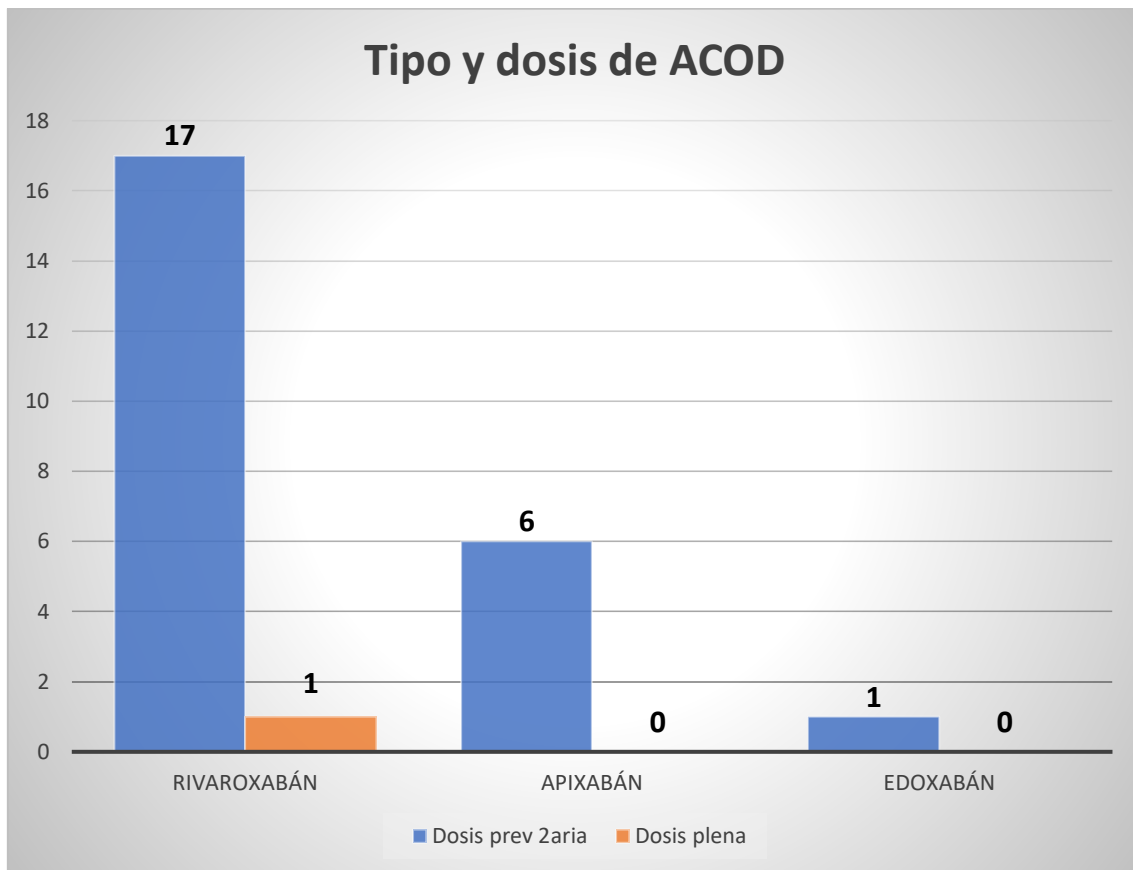


Figura 28 Gráfico de clase y dosis de ACOD

La duración del tratamiento anticoagulante en meses tiene un máximo en dos casos de 127 meses, un mínimo en dos casos de 6 meses, una media de 30,44 meses con un IC 95% (17,07-43,8) y una mediana de 41,5 meses.

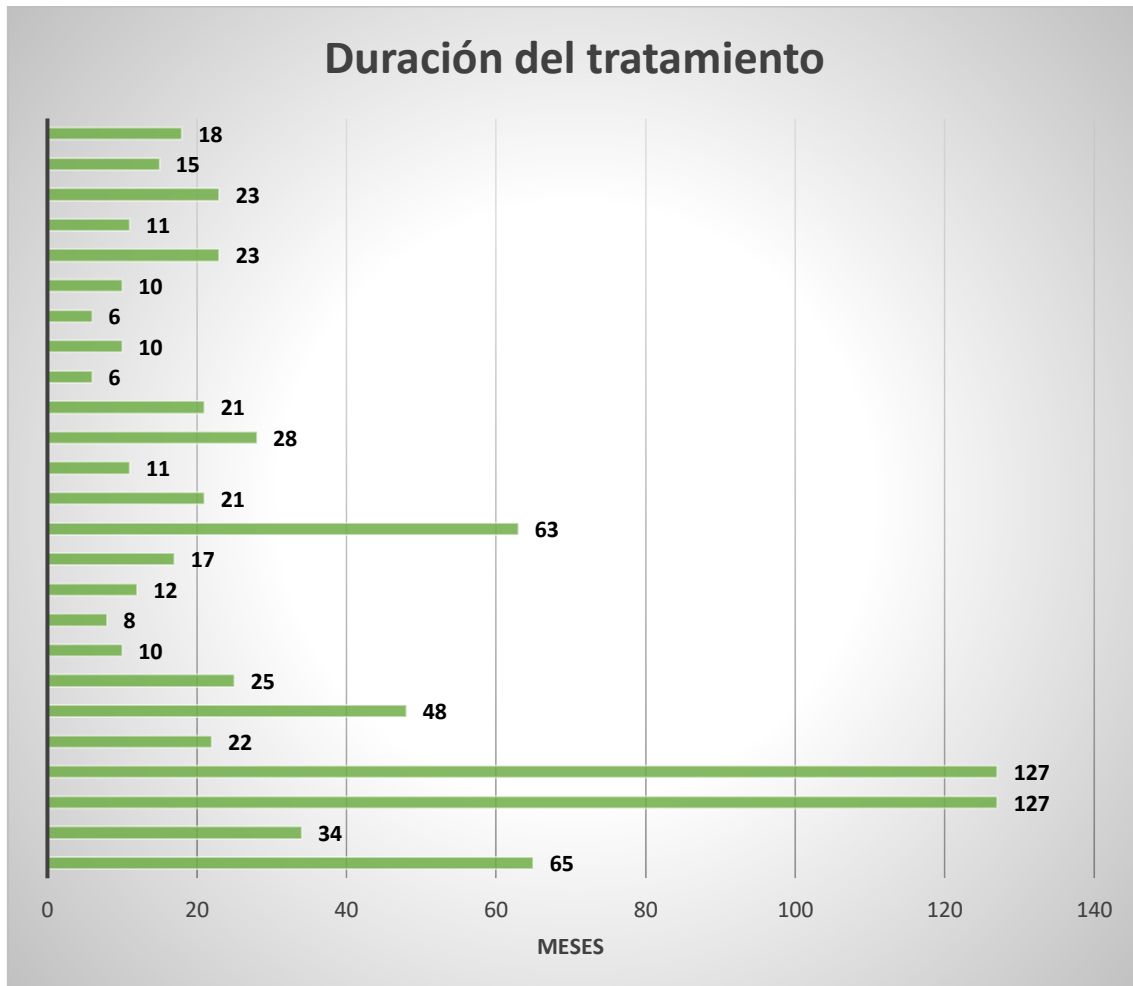


Figura 29 Duración del tratamiento de prevención secundaria en meses

DISCUSIÓN

La ETEV, que incluye tanto la TVP como la EP, se considera una enfermedad de carácter crónico. Esta característica se define por la posibilidad de comorbilidades a largo plazo y por la elevada frecuencia de recurrencias.

La indicación de tratamiento de prevención secundaria tras un primer episodio de trombosis es un tema que requiere un conocimiento extenso de los factores de riesgo de recurrencia y, una vez establecida la misma, va a necesitar una reevaluación de forma periódica.

Nuestro estudio está realizado en una cohorte retrospectiva de 25 pacientes en tratamiento con ACODs en indicación de prevención secundaria, pertenecientes al área de salud III de Aragón.

Para desarrollar la discusión, se ha seleccionado como referencia p los principales estudios que dieron indicación a los ACODs como prevención secundaria de trombosis (17,18) y en los casos de referenciar otros trabajos ha sido de forma seleccionada.

La principal limitación del estudio se trata del tamaño de la muestra, probablemente limitado por la situación de financiación de los ACOD en nuestro medio.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 68,44 años distribuidos en 64% hombres y 46% mujeres, datos que van en relación con los estudios, que nos indican que la incidencia es mayor para los hombres en todos los grupos de edad si se excluyen los factores de riesgo específicos de las mujeres, como la anticoncepción hormonal y el embarazo.

Sobre la edad, en nuestro caso la edad media de los pacientes de la muestra es de 68,44 años, habiendo un mayor número de pacientes, 9, en el grupo entre 50 y 55 años versus el grupo entre 80 y 89 años que consta de 6 pacientes. Estos datos nos indican que en nuestra muestra no se cumple estrictamente la premisa de mayor frecuencia a mayor edad, lo que seguramente podamos achacar a que los pacientes más ancianos presentan mayores contraindicaciones para el tratamiento con ACODs, por ejemplo, función renal disminuida, interacciones con otros medicamentos, o no puedan financiarse el

tratamiento. Sin embargo, sí que podemos hablar de una patología de edad avanzada y hay hasta 4 pacientes en el grupo entre 85 y 89 años, los de mayor edad.

En relación a la forma de presentación de la ETEV, este trabajo resulta en una mayoría de TVP, 56% , 20% de TEP aislado y un 24% en los que se dan las dos formas de la enfermedad al mismo tiempo. De estos datos podemos concluir que se la TVP es más frecuente que la EP aislada, y que la enfermedad se manifiesta en multitud de casos de forma combinada con TVP y EP concomitante, casi más veces que en forma de EP aislada. Estos datos van en consonancia con lo que encontramos en los estudios de indicación de los ACOD (17,18) .

La localización en casos de TVP, según el territorio venoso afectado, puede clasificarse en proximal o distal. La trombosis de las venas ilíaca, femoral y/o poplítea se clasifica como TVP proximal. De manera similar, la trombosis que se limita a las venas profundas (distales) de la pantorrilla puede denominarse TVP distal. Dado que el riesgo de EP, el riesgo de desarrollar SPT y el pronóstico general son diferentes según el territorio venoso afectado, la clasificación anatómica precisa de la TVP es importante para fines diagnósticos, terapéuticos y pronósticos. En nuestro trabajo se han diferenciado, diferentes localizaciones para la TVP con resultado de una gran mayoría de TVP del territorio profundo, con un total de 14 casos proximales y solo uno distal. El resto de localizaciones son el eje espleno portal en 2 casos de pacientes con importante comorbilidad que confiere especial riesgo de trombosis a ese nivel (cirrosis hepática) y otras de comportamiento menos frecuente, como una paciente con episodios repetidos de trombosis en EESS y otro caso de trombosis de la vena central de la retina.

Para valorar el riesgo de recurrencia se deberá tener en cuenta a qué territorio venoso afecta la trombosis, ya que las TVP distales recurren menos que las proximales o que la EP (20) .

El papel de las pruebas de trombofilia en la predicción del riesgo de recurrencia sigue siendo controvertido. Ser diagnosticado y etiquetado con una trombofilia puede generar preocupación y medidas innecesarias, particularmente porque la mayoría de las personas con una trombofilia de bajo riesgo, como el factor V Leiden heterocigoto, nunca tendrán

un evento de ETEV y no tienen un mayor riesgo de recurrencias. Por último, hay que tener en cuenta también que la trombofilia hereditaria se ha estudiado principalmente en la población caucásica, por ejemplo, el factor V de Leiden es la más común en esta población, pero es muy rara en las no caucásicas.

En consecuencia, aún no está claro si las pruebas de trombofilia influyen en las decisiones sobre la duración de la anticoagulación en la práctica clínica. El objetivo previsto de las pruebas genéticas de trombofilia es detectar los estados protrombóticos hereditarios o adquiridos actualmente conocidos que predisponen a ETEV. La prueba puede usarse para ayudar a evaluar el riesgo de ETEV recurrente en pacientes después de su primer evento. El término “prueba de trombofilia” se refiere a identificar déficits de antitrombina, proteína C y proteína S, la resistencia a la proteína C activada y/o factor V Leiden, la mutación de protrombina G20210A y los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anti-beta-2 glicoproteína I, y anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM). Sin embargo, en el caso de anticuerpos antifosfolípidos positivos que den lugar a síndrome antifosfolípido está contraindicado el tratamiento con ACODs por lo tanto no encontramos ninguno de estas situaciones entre nuestros pacientes. Fue este el caso de uno de los pacientes que tuvo que ser excluido del estudio.

En nuestra cohorte hemos encontrado 8 casos de trombofilia, un 32% de un total de 25 pacientes.

Estos datos en nuestros pacientes no nos ayudan a tomar decisiones sobre la prevención secundaria basándonos solo en el resultado de los test de trombofilia, ya que solamente una parte de nuestros pacientes las presentan, igual que en los principales estudios que referenciamos en este apartado, que muestran alrededor del 30% de pacientes con estado protrombótico conocido. Esto podría denotar la muy probable existencia de otros estados protrombóticos que no han sido identificados todavía y además va a favor de la idea del modelo multifactorial de ETEV.

Otro factor de riesgo a tener en cuenta son los antecedentes familiares, en nuestro estudio solo en dos de los pacientes analizados se encontraron antecedentes previos en familiares de primer grado. No obstante, este dato puede no ser de todo adecuado ya que en

ocasiones los pacientes no recuerdan o no saben con exactitud sus antecedentes familiares de trombosis.

Los FRCV se encuentran entre los agentes causales de daños a la pared vascular que son parte de la patogenia de la ETEV, por lo tanto, cabe esperar que encontremos una mayoría de pacientes con ellos. A pesar de esto, 4 pacientes no presentan ningún FRCV.

Una mayoría de pacientes presentan dislipemia 52%, seguidos muy de cerca por pacientes hipertensos 48%. Estos serían los FRCV más prevalentes en nuestra muestra, seguidos de un 28% de pacientes obesos, y un 20% pacientes con diabetes mellitus tipo II.

En 24 de los 25 pacientes de la muestra se ha realizado una prueba de imagen de control posterior al inicio de la anticoagulación. Todas ellas muestran recanalización total o parcial, excepto un caso, el de la paciente con ETEV recurrentes en EESS, en la prueba de imagen se visualiza un defecto de repleción venoso total.

En los casos de TVP se realizó ecografía doppler por parte del Servicio de Cirugía Vascular y en los casos de EP se realizan otras pruebas de imagen como escáner o gammagrafía de ventilación/perfusión.

En el estudio DACUS (20) se concluye que en los pacientes con obstrucción venosa residual el tratamiento extendido reduce sustancialmente, pero no elimina, el riesgo de recurrencias de ETEV.

Una revisión sistemática evaluó el valor predictivo de la presencia de obstrucción residual en ETEV recurrente en 14 estudios (incluyendo cinco ensayos clínicos aleatorizados). Los autores concluyeron que la obstrucción residual se asoció con un modesto aumento en el riesgo de ETEV recurrente, y no hubo parecen tener algún valor predictivo para los pacientes con TVP con factor de riesgo identificado después de la interrupción de la anticoagulación (21).

En resumen, las recomendaciones de las guías ESVS con un nivel de evidencia B recomiendan para pacientes con TVP en los que se plantea prevención secundaria, la ecografía Doppler y /o el nivel de dímero D pueden ser considerados en el proceso de toma de decisiones, pero no de forma rutinaria.

En relación a las pruebas de imagen de control posterior al tratamiento en los casos de EP, se realizan de forma rutinaria gammagrafía de ventilación/perfusión o escáner para valorar la reserva funcional pulmonar y la presencia de HTP crónica como complicación. De forma secundaria nos informan sobre si hay defectos de perfusión o trombosis residual, pero no sirven para tomar decisiones respecto al tratamiento de prevención secundaria (3).

Hay solo un caso en el que no se ha realizado prueba de imagen posterior: se trata de una EP en una paciente con síndrome de Down institucionalizada, y no se ha realizado prueba de imagen posterior por dificultades en el desplazamiento hasta el hospital.

Sobre las escalas y modelos de riesgo aplicados a nuestra población, en los 4 casos de mujeres con TVP, se calculó la escala HERDOO, en todos los casos las pacientes tienen más de un punto en dicha escala, es decir, según el modelo de riesgo no es seguro suspender la anticoagulación en estas pacientes.

También se ha calculado la puntuación de riesgo en el normograma de Viena, con datos de más de 100 puntos en todos los pacientes, en 12 casos es mayor de 150 puntos y en un caso es mayor de 200 puntos. Los porcentajes de riesgo de recurrencia de ETEV a un año y a cinco años son por lo tanto en todos los casos superiores al 2,8 y al 10%, en los casos mayores a 150 puntos superior al 4,1 y al 16% y en un caso superior al 6,4 y al 24% (9).

Aplicando el score DASH a nuestra población, también se obtienen datos de alto riesgo de recurrencia de ETEV, en todos los pacientes excepto en 6 que obtienen puntuaciones menores o iguales a un punto. En el estudio que propone esta escala (12), el riesgo de recurrencia al año fue de 3,1 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 2,3–3,9) para una puntuación ≤ 1 , 6,4 % (IC 95 %, 4,8–7,9) para una puntuación $= 2$ y 12,3 % (IC 95 %, 9,9–14,7) para una puntuación ≥ 3 . Concluye que el score DASH parece predecir el riesgo de recurrencia en pacientes con un primer TEV no provocado y puede ser útil para decidir si la terapia anticoagulante debe continuarse indefinidamente o suspenderse después del período de tratamiento inicial.

En definitiva, aplicando las principales escalas y modelos de riesgo de recurrencias existentes en nuestra cohorte, se obtienen datos que van a favor del tratamiento

anticoagulante extendido en forma de prevención secundaria, ya que la mayoría de los pacientes obtienen puntuaciones de riesgo alto de recurrencias.

Si bien las recomendaciones de los estudios que dan lugar a estas escalas presentan limitaciones, como el corto tiempo de seguimiento posterior (como máximo 12 meses) la diferencia respecto a la consideración de la inclusión de la ETEV asociada a anticonceptivos en la mujer de forma diferente (para unas escalas se considera factor de riesgo identificado y otros no identificado), se puede considerar que los resultados de nuestra cohorte refuerzan la decisión de dar tratamiento anticoagulante de prevención secundaria en la misma. Por otro lado, las guías de práctica clínica no recomiendan su uso de manera generalizada por lo que no existe consenso respecto a su papel en la toma de decisiones.

En relación al dímero D, las guías recomiendan su uso en casos muy seleccionados. En nuestros pacientes, en 20 casos se ha determinado el nivel de dímero D al finalizar el tratamiento anticoagulante inicial. En 7 de ellos este se encontraba por encima de 500ngFEU/mL y en los 13 restantes en cifras en rango de normalidad. Estos datos nos indican que en la mayoría de casos, el dímero D se ha normalizado tras el periodo de anticoagulación del evento agudo, pero no podemos concluir que su resultado deba ser tenido en cuenta para tomar decisiones respecto a la prevención secundaria de forma independiente, sino que debe ser evaluado en conjunto con más elementos.

Los niveles altos de factor VIII se considera un factor de riesgo para el mantenimiento del tratamiento anticoagulante por el riesgo elevado de retrombosis.

En nuestros pacientes, el nivel de factor VIII se encuentra con una media de 181,083%, es decir, favoreciendo riesgo trombótico según el estudio MEGA sobre el nivel FVIII elevado como factor de riesgo independiente de ETEV (16).

Respecto al tratamiento con ACODs en esta indicación, los datos de nuestra cohorte no muestran ningún episodio recurrente de ETEV durante la prevención secundaria.

Para valorar las complicaciones hemorrágicas se han utilizado las definiciones de sangrado de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): hemorragia mayor es aquella hemorragia mortal o una hemorragia sintomática en un área u órgano

crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular o pericárdico, o intramuscular con síndrome compartimental) y/o un sangrado que causa una caída en el nivel de hemoglobina de 2 g/dL (1,24 mmol/L) o más, o que lleva a la transfusión de dos o más unidades de sangre completa o glóbulos rojos. El resto de hemorragias son definidas como menores, y entre ellas se encuentran también las hemorragias menores clínicamente relevantes, que es aquella hemorragia manifiesta clínicamente aguda o subaguda, que no cumple con los criterios de una hemorragia mayor, pero provoca una respuesta clínica, en la que conduce a al menos uno de los siguientes:

- Consulta médica por sangrado
- Tratamiento médico o quirúrgico guiado por un médico para el sangrado
- Cambio en la terapia antitrombótica (incluida la interrupción o suspensión del fármaco)

En nuestra serie encontramos tres casos de complicaciones hemorrágicas, que según estas definiciones se trata de hemorragia leve no clínicamente relevante ya que fue un caso de anemia ferropénica asociada sin clínica hemorrágica que se resolvió con tratamiento de hierro oral y también hubo dos mujeres en edad fértil que refirieron aumento de la cantidad de sangrado con la menstruación sin repercusión clínica ni analítica y que no requirieron tratamiento.

No existe ningún caso de hemorragia menor clínicamente relevante y por supuesto ningún caso de hemorragia mayor.

En otro caso se ha recogido como complicación derivada del tratamiento la aparición de molestias digestivas con el uso de dabigatrán, que fue cambiado por apixabán. Esta es una reacción adversa recogida en la ficha técnica de dabigatrán.

Nos encontramos por lo tanto ante una indicación de tratamiento eficaz y segura, tal y como se muestra en los estudios pivotaes (17,18). También se trata de un tratamiento relativamente sencillo, que no requiere monitorización, en contra de los AVK, es por vía oral, no como las HBPM, y la reducción a dosis de prevención secundaria es igual de

eficaz y segura, asegurando una buena cobertura antitrombótica con un menor riesgo hemorrágico.

Solo existe un caso en el cual, al reducir la dosis al finalizar el periodo de tratamiento inicial, se elevó la cifra de FVIII y se reinició la dosis plena. Con dosis de anticoagulación plena, el FVIII bajó de nuevo por lo que se ha mantenido a esa dosis.

La duración del tratamiento es de una media de 30,44 meses, por encima de los 24 meses que se testa en los estudios pivotaes, y en dos casos hay un máximo de 127 meses, lo que nos permite concluir que su extensión en el tiempo durante periodos más largos no ha conllevado aparición de eventos trombóticos, hemorrágicos u otros que conlleven su suspensión o cambio por otro.

CONCLUSIONES

1. El objetivo del tratamiento anticoagulante en prevención secundaria es evitar las recurrencias de ETEV y minimizar el riesgo de sangrado
2. La selección del paciente con indicación de tratamiento en prevención secundaria se basa en una valoración integral que incluya el tipo de evento, los factores de riesgo desencadenantes del evento y las características del paciente
3. La TVP proximal es el tipo de ETEV más frecuente
4. El fármaco más utilizado en la prevención secundaria de ETEV es el rivaroxabán a dosis de 10 mg/24 h seguido de apixabán a dosis de 2,5mg/12h.
5. Los niveles elevados de dímero D y Factor VIII son herramientas válidas para usar durante la reevaluación de la indicación de prevención secundaria del tratamiento
6. La trombofilia no es un factor determinante en la toma de decisiones sobre la prevención secundaria de forma rutinaria
7. Los antecedentes familiares no son relevantes en nuestra serie
8. Los ACODs en esta indicación son seguros respecto al riesgo hemorrágico, apareciendo únicamente complicaciones hemorrágicas menores no clínicamente relevantes
9. La indicación de tratamiento anticoagulante debe ser revalorada periódicamente
10. Los ACODs en prevención secundaria son unos fármacos seguros y eficaces

BIBLIOGRAFÍA

1. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Vol. 4, Blood Advances. American Society of Hematology; 2020. p. 4693–738.
2. García-Fuster MJ, Fabia MJ, Furió E, Pichler G, Redon J, Forner MJ, et al. Should we look for silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis? BMC Cardiovasc Disord. 2014 Dec 8;14(1):178.
3. Bueno H, Jiménez D, Garcimartín Cerezo P, Jara-Palomares L, Jiménez López-Guarch C, Lázaro M, et al. Comments on the 2019 ESC guidelines on acute pulmonary embolism. Rev Esp Cardiol. 2020 Jun 1;73(6):452–6.
4. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2021 Jan 1;61(1):9–82.
5. González Porras J, Páramo Fernández JA, Mateo Arranz J. Hemostasia y trombosis. Manual práctico. 2018.
6. 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. Circulation. 2008 Apr;117(13):1711–6.
7. Samama MM. An Epidemiologic Study of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Medical Outpatients. Arch Intern Med. 2000 Dec 11;160(22):3415.
8. 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. Can Med Assoc J. 2008 Jul 17;179(5):417–26.

9. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk Assessment of Recurrence in Patients With Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1630–6.
10. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tostetto A, Baglin T, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015 May;13(5):775–81.
11. José Páramo Fernández AA, Carles Reverter Calatayud J, Marco Vera P, Páramo Fernández JA. Manual práctico de escalas y algoritmos en hemostasia y trombosis.
12. Tostetto 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). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012 Jun;10(6):1019–25.
13. Tostetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017 Oct;15(10):1963–70.
14. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, de Micheli V, Ghirarduzzi A. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 2014 Jul 10;124(2):196–203.
15. Righini M, van Es J, den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A. Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule Out Pulmonary Embolism. *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1117.
16. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B. High Plasma Levels of Factor VIII and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2000 Aug 17;343(7):457–62.
17. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2017 Mar 30;376(13):1211–22.

18. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Feb 21;368(8):699–708. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1207541>
19. Agencia Española del Medicamento. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>; 2016.
20. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010 Nov;8(11):2436–42.
21. Siragusa S, Malato A, Saccullo G, Iorio A, di Ianni M, Caracciolo C, et al. Residual vein thrombosis for assessing duration of anticoagulation after unprovoked deep vein thrombosis of the lower limbs: The extended DACUS study. *Am J Hematol*. 2011 Nov;86(11):914–7.