

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 11 - 2020

Revisión

Predicción del riesgo de recidiva de ETV y duración del tratamiento anticoagulante

Dr. José Antonio Nieto Rodríguez
Dr. A. Javier Trujillo Santos



SANOFI 



Dr. José Antonio Nieto Rodríguez

El Dr. José Antonio Nieto Rodríguez es licenciado en Medicina por la Universidad de Salamanca (1981) y Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid (1988). Se especializó en Medicina Interna en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid. Realizó dos estancias postdoctorales en el Presbyterian University Hospital de Pittsburgh (1992 y 1996). Colabora en el grupo de tromboembolismo de la SEMI y en el grupo RIETE desde su creación y ha participado como investigador en ensayos clínicos sobre nuevos anticoagulantes orales y en otros proyectos relacionados principalmente con la profilaxis del tromboembolismo venoso y con las hemorragias durante el tratamiento anticoagulante. En la actualidad es Jefe de Servicio de Medicina Interna en el Hospital Virgen de la Luz de Cuenca.



Dr. Javier Trujillo Santos

Licenciado y doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna. Ejerce su actividad profesional asistencial en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena, Murcia) en el que forma parte de la Unidad de Tromboembolismo. Es miembro activo del registro RIETE y del Grupo de Tromboembolismo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La actividad investigadora la ha desarrollado principalmente en el campo de la enfermedad tromboembólica venosa y la anticoagulación. Ha participado como investigador principal en varios ensayos clínicos internacionales así como ha obtenido varias becas de investigación relacionadas con el tema. Ha publicado más de 100 artículos indexados en PubMed, capítulos de libros, monografías, guías clínicas, comunicaciones y ponencias invitadas a congresos y reuniones. Forma parte del personal docente e investigador de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) y es profesor en los grados de Medicina y Odontología, así como en algunos Másteres Universitarios relacionados, habiendo dirigido varias tesis doctorales (fundamentalmente relacionadas con el tromboembolismo venoso), trabajos de fin de grado y de fin de Máster y ha formado parte de tribunales de valoración de tesis y de dichos trabajos. Actualmente es miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Murciana de Medicina Interna (SOMIMUR) en calidad de vicepresidente.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN 978-84-17394-62-2

DL B 10508-2017

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Thrombosis Medicine no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 11 - 2020

Monografías coordinadas por:

Dr. Antoni Riera-Mestre

*Unidad Funcional de ETV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL.
Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona.*

Dr. Javier Trujillo Santos

*Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario
Santa Lucía (Cartagena, Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM).*

Revisión

Predicción del riesgo de recidiva de ETV y duración del tratamiento anticoagulante

Dr. José Antonio Nieto Rodríguez

Dr. A. Javier Trujillo Santos

Índice

Introducción.....	5
Historia natural.....	5
Duración del tratamiento anticoagulante: factores implicados.....	7
Reserva cardiopulmonar.....	10
Riesgo de hemorragia.....	10
Preferencias del paciente.....	12
Tipo de anticoagulante.....	12
Escalas de predicción de riesgo de recidiva.....	13
Conclusiones de recomendaciones de duración del tratamiento anticoagulante.....	15
Puntos clave/conclusiones.....	17
Bibliografía.....	18

Predicción del riesgo de recidiva de ETV y duración del tratamiento anticoagulante

Dr. José Antonio Nieto Rodríguez¹, Dr. A. Javier Trujillo Santos²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

²Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena, Murcia. Universidad Católica San Antonio. Murcia.

Correspondencia:

A. Javier Trujillo Santos

E-mail: javier.trujillosantos@gmail.com

Resumen

La duración del tratamiento anticoagulante en los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) idiopática es aún objeto de controversia. El debate estriba entre, por un lado, mantener el tratamiento anticoagulante, durante el cual la probabilidad de recidiva es baja, asumiendo un bajo riesgo de hemorragia asociado y, por otro lado, suspender el tratamiento anticoagulante y asumir que el riesgo de recidiva tromboembólica es bajo. Este riesgo de recidiva es la pieza clave a determinar.

Se han definido distintas características de los pacientes y del evento tromboembólico índice que se han relacionado con un mayor riesgo de recidiva tras la suspensión de la anticoagulación. Entre ellos, destacan la edad, el género masculino, la forma de presentación de la ETV índice, la obesidad, la presencia de un cáncer activo, la inmovilidad, el síndrome posttrombótico al finalizar el tratamiento anticoagulante, los resultados del estudio de trombofilia, o los valores del dímero D. Otros condicionantes de la decisión de suspender el tratamiento incluyen la reserva cardiopulmonar del paciente y el riesgo estimado de hemorragia, e incluso las preferencias del paciente sobre continuar con el tratamiento anticoagulante.

En un intento de estratificar este riesgo de recidiva, se han descrito varias escalas de predicción, que incluyen diferentes variables, algunas de ellas con sentido incluso contrario en algunas de las variables, y que han sido validadas en cohortes externas de forma desigual. Entre ellas destacan las escalas HERDOO2 de Viena y DASH, así como la escala DAMOVES, descrita por un grupo español.

Introducción

El sistema de la coagulación sanguínea es básico para la vida y está altamente regulado. Mantener en equilibrio la fluidez de la sangre y la capacidad de formar trombos que reparen los daños que se producen en el sistema vascular requiere la intervención de múltiples factores, genéticos y adquiridos, que se compensan y estabilizan entre sí. La actividad de estos factores (procoagulantes y anticoagulantes naturales) puede variar entre personas y, con el tiempo, en un mismo individuo, pero sin alterar de forma importante el equilibrio básico del sistema; en condiciones normales, este sistema solo se desequilibra cuando le afectan factores muy potentes. Un claro ejemplo es la cirugía ortopédica, que aumenta 20 veces¹ el riesgo de desarrollar un tromboembolismo venoso y expone casi a cualquier persona a desarrollar la enfermedad.

Sin embargo, cuando se desarrolla una ETV sin un factor potente implicado, hay que pensar que existe un deterioro transitorio o permanente en el sistema y que la enfermedad puede volver a aparecer una y otra vez si no se corrige. Este aspecto hace que la ETV se comporte, en muchos casos, como una enfermedad crónica con tendencia a recurrir y las decisiones sobre su tratamiento deben tener en cuenta esta posibilidad.

En esta monografía, se revisan los conocimientos sobre la historia natural de la ETV, los factores de riesgo más importantes implicados en las recurrencias, algunas claves para identificar a los pacientes más beneficiados por el tratamiento prolongado, las escalas clínicas de predicción de recidivas y las recomendaciones actuales que establecen las guías de práctica clínica.

Historia natural

Desde hace tiempo, se conoce que la ETV recurre en muchos pacientes. Estudios de cohortes realizados hace unas décadas^{2,3} observaron recurrencias, para el conjunto de pacientes con ETV, en torno al 20% en tres años, al 25-30% en cinco años y al 30-40% en 8-10 años. Más recientemente, se han encontrado cifras similares en población joven (menores de 45 años) sin cáncer⁴. En un metaanálisis de estudios prospectivos (que incluye pacientes bien evaluados, pero no a todos los pacientes con ETV), se describe una incidencia del

22,6% a los cinco años⁵. La curva de recurrencias es claramente diferente si se trata de una ETV provocada por un factor de riesgo evidente o sin él (ETV no provocada o idiopática)^{6,7}. En este último caso, la proporción de pacientes que recurren en 10 años (sin tratamiento anticoagulante) es aproximadamente el 36-50%^{2,8}; en la ETV provocada recurren alrededor del 20%. El riesgo asociado a la forma de presentación es algo más del doble en la ETV no provocada que en la provocada (cociente de riesgo o *hazard ratio* [HR]: 2,3; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,8%-2,9%)². Esta diferencia se reduce notablemente cuando la ETV es provocada por un factor de riesgo menor persistente (HR: 0,81; IC95%: 0,56%-1,16%) o transitorio (HR: 0,68; IC95%: 0,32%-1,30%)⁹. Las definiciones de los factores de riesgo, de acuerdo con la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) se presentan en la Tabla 1¹⁰.

Cuando se suspende el tratamiento anticoagulante, los pacientes quedan de nuevo expuestos a sus factores de riesgo individuales de ETV y a padecer otra trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP), especialmente en los primeros meses tras la suspensión¹¹. El riesgo de recurrencia disminuye con el tiempo. Así, la incidencia de nuevos casos durante el primer año duplica aproximadamente la de los años siguientes⁸. Se ha especulado con un posible efecto rebote (hipercoagulabilidad) al suspender la anticoagulación; esto se ha observado en algunos estudios en los que se alcanza una incidencia mensual del 3,96% (IC95%: 0,47%-14,3%), pero análisis más precisos han cuestionado esta hipótesis¹².

Para el conjunto de pacientes con ETV, en los dos primeros meses tras la suspensión del tratamiento, el riesgo relativo (RR) de recurrencia es el doble respecto a los pacientes que continúan anticoagulados¹¹ (RR: 2,23; IC95%: 1,71%-2,91%), y entre el segundo y el cuarto mes, 1,5 veces mayor (RR: 1,49; IC95%: 1,08%-2,05%). Después de un segundo episodio de ETV, el riesgo de que se produzca el tercero aumenta en un 50%¹³.

Un metaanálisis de estudios prospectivos y ensayos clínicos⁶ estima que, después de finalizar tres meses de tratamiento anticoagulante de la ETV provocada, la incidencia anual de recurrencias es del 3,3%, con diferentes niveles de riesgo, dependiendo del tipo de factor que lo haya provocado: si es quirúrgico, la incidencia es pequeña (0,7% por año); si es no quirúrgico, la incidencia es mayor (4,2% por año); y si no se encuentra ningún factor (no provocada), la incidencia es la más alta (7,4%

Tabla 1. Definiciones de la ETV en función del tipo de factores de riesgo según la ISTH¹⁰.

ETV provocada	
Factor de riesgo transitorio	
- Mayor	Actúa en los 3 meses anteriores al diagnóstico Mitad de riesgo de recurrencia al suspender la anticoagulación El riesgo del primer episodio se multiplica por 10 veces Cirugía-anestesia general más de 30 minutos Hospitalización por causa médica con reposo en cama ≥3 días Cesárea
- Menor	Actúa en los 2 meses anteriores al diagnóstico Mitad de riesgo de recurrencia al suspender la anticoagulación El riesgo del primer episodio se multiplica por 3-10 veces Cirugía-anestesia general menos de 30 minutos Hospitalización por causa médica <3 días Tratamiento con estrógenos Embarazo o puerperio Encamado fuera del hospital ≥3 días Lesión en la extremidad con movilidad reducida ≥3 días
Factor de riesgo permanente	
	Cáncer activo Sin antecedente de tratamiento curativo Progresión o recurrencia a pesar del tratamiento En tratamiento Duplica el riesgo de recurrencia al suspender la anticoagulación Por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal
ETV no provocada	
Factor de riesgo	Ninguno de los anteriores (permanente o persistente) Factores intrínsecos (por ejemplo, edad, sexo, trombofilia) no influyen para considerar un episodio como provocado o no provocado

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

por año). El riesgo de recurrencia es tres veces mayor si el factor provocador de la ETV es no quirúrgico frente al quirúrgico⁶.

Más allá de los tres primeros meses de tratamiento, prolongar la anticoagulación no reduce el riesgo de recurrencias cuando finalmente se suspende^{12,14-17}; la anticoagulación prolongada no reduce el riesgo de una nueva ETV. De hecho, el número de recurrencias tiende a igualarse con el paso del tiempo, independientemente de la duración inicial del tratamiento anticoagulante (fenómeno *catch-up*)¹⁷. La anticoagulación minimiza el riesgo de recurrencia y protege de nuevos episodios solo hasta que se suspende¹⁸.

La recurrencia de la ETV en relación con la duración del tratamiento anticoagulante fue analizada en un metaanálisis de estudios aleatorizados y prospectivos¹². Este estudio comprobó que la incidencia de nuevos episodios se estabiliza a partir del noveno mes de su diagnóstico¹², independientemente de la duración del tratamiento anticoagulante administrado. La incidencia mensual media de episodios de ETV recurrente en el conjunto de pacientes en ese estudio fue de 0,50-0,71%. Los pacientes con riesgo alto de recurrencia (por ejemplo, cáncer o trombofilia)¹² tenían una incidencia más alta. A medida que pasa el tiempo, se van produciendo recurrencias en la población susceptible y paralelamente; en los pa-

Tabla 2. Incidencia acumulada aproximada de ETV recurrente al suspender la anticoagulación^{13,19}.

Categoría de riesgo	1er año	Años siguientes	5º año	20 años
TVP distal	1,9%	1%/año		
Provocada, factor de riesgo fuerte*	1%	0,5%/año	3%	5%
Provocada, factor de riesgo débil#	5%	2,5%/año	15%	
Provocada recurrente	5-10%	2,5-5%/año		
No provocada	10%	5%/año	30%	40%
No provocada recurrente	15%			80%
Muy alto riesgo	15-20			
Cáncer, trombofilia [¶] fuerte	(¿?)% [§]			

*Cirugía mayor, inmovilización más de tres días.

#Cirugía menor, hospitalización hasta tres días, traumatismo con inmovilización menor de tres días.

¶Síndrome antifosfolípido, déficit de antitrombina III, déficits combinados.

§La recurrencia de ETV sin tratamiento en el cáncer no está bien establecida, interferida por la elevada mortalidad.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda.

cientes que no han tenido recurrencias, el riesgo se va reduciendo hasta alcanzar un mínimo a partir del sexto año, aunque nunca desaparece por completo¹⁹.

Así pues, la recurrencia de la ETV al suspender el tratamiento se puede anticipar en alguna medida, dependiendo de los factores de riesgo específicos de cada paciente. La incidencia aproximada de episodios de recurrencia en función de la forma de presentación se detalla en la Tabla 2. Estos datos adquieren gran importancia porque se han utilizado para decidir la prolongación del tratamiento anticoagulante. En la era de los antivitamina K (AVK), la ISTH ha venido considerando que los pacientes con un riesgo de recurrencia igual o inferior al 5% en el primer año o del 15% en cinco años, probablemente, no se benefician de la anticoagulación indefinida²⁰.

Hay que tener presente que la importancia de los factores de riesgo implicados en las recurrencias es diferente de la que tienen en el primer episodio de ETV; por ejemplo, los portadores heterocigotos del factor V de Leyden tienen 5-7 veces más riesgo del primer episodio de ETV (comparados con la población normal), pero solo 1,5 veces más riesgo de recidiva (comparados con el resto de pacientes que ya ha tenido ETV).

Duración del tratamiento anticoagulante: factores implicados

Se han identificado varios factores asociados con un riesgo aumentado de ETV recurrente, pero su relevancia

es variable y no todos son tenidos en cuenta en la toma de decisiones. Los factores más importantes a tener en cuenta a la hora de decidir la duración del tratamiento anticoagulante se detallan en la Tabla 3.

Edad

Estudios realizados en la década de los 90, y confirmados posteriormente, mostraron que el riesgo del primer episodio de ETV se duplica¹⁹ con cada década a partir de los 50 años. Este riesgo es inherente al individuo, no es modificable e influye también en la probabilidad de recurrencia. En algunos estudios realizados hace décadas, pero no en todos²¹, se observó un aumento del riesgo de recurrencia con cada década, aproximadamente, de un 20%^{17,22}.

Sexo masculino

El sexo es otro factor no modificable, que puede afectar notablemente a la decisión de prolongar o no el tratamiento anticoagulante. Estudios previos han mostrado que los varones tienen más riesgo que las mujeres de desarrollar el primer episodio de ETV a partir de los 45 años (RR: 1,2)¹⁹, 1,5 veces más riesgo de recurrencias durante el tratamiento (*odds ratio* [OR] o razón de posibilidades: 1,43; IC95%: 1,04%-1,97%)²³ y aproximadamente 1,8-4,7 veces más tras finalizar el tratamiento anticoagulante de una ETV no provocada^{7,8,17,22,24-27}. Hay que señalar que no todos los estudios

Tabla 3. Factores a considerar a la hora de decidir prolongar el tratamiento anticoagulante tras el primer episodio de tromboembolismo venoso.

Forma de presentación
EP frente a TVP TVP distal
Factores de riesgo de ETV permanentes
Edad Sexo Obesidad Inmovilización Trombofilia Síndrome posttrombótico
Dímero D
Reserva cardiopulmonar
Riesgo de sangrado
Antecedente de sangrado grave
Estado del sistema vascular
Alteraciones de la hemostasia: - Congénitas - Adquiridas
Prerencias del paciente /expectativa de vida
Tipo de anticoagulante
AVK frente a ACOD

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antivitamina K; EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda.

han encontrado esta relación^{2,21}. En la ETV provocada, el sexo aparentemente juega un papel menor en cuanto al riesgo de recurrencia (HR: 1,2; IC95%: 0,6%-2,4%)²⁵.

Forma de presentación de la ETV

La forma de presentación inicial (como TVP o como EP) influye poco en la probabilidad de recurrencia^{22,28}. No obstante, algunos estudios encontraron mayor riesgo de recurrencia en la TVP²; en un metaanálisis, este riesgo fue de 1,4 (IC95%: 1,1%-1,7%) para la TVP proximal frente a la presentación como EP⁸.

El tipo de recurrencia (TVP o EP) depende en gran medida de la forma de presentación inicial: dos de cada tres pacientes con EP, si recurren, lo harán de nuevo con una EP; y tres de cada cuatro pacientes con una TVP inicial, si recurren, lo harán con otra TVP^{2,17,17}. La probabilidad de una EP inicial de recurrir como otra EP es 2,3-4,2 veces mayor^{2,5,29} que como una TVP. La muerte por EP es 2-4 veces más frecuente en pacientes con EP que con TVP^{28,30-32}, por lo que este aspecto es de gran importancia a la hora de decidir la prolongación del tratamiento.

La TVP distal es la forma más frecuente de presentación de la ETV y habitualmente la más leve³³; su evolución espontánea sin tratamiento se acompaña de EP sintomática en el 0,5-1,6% de los casos en tres meses^{34,35}, por lo que, en algunos casos poco sintomáticos o de alto riesgo de sangrado, puede estar justificado no tratarla con anticoagulantes¹³. Una vez suspendida la anticoagulación, la recurrencia en el primer año es del 1,9% (IC: 95%, 0,5-4,3%)⁸. En la mayoría de los estudios, no en todos⁷, el riesgo de recurrencia de la TVP distal es 2-5 veces menor que el de la TVP proximal^{5,21}.

Obesidad

La obesidad se asocia con mayor riesgo de recurrencia, el cual mantiene una relación lineal con el exceso de peso. Por cada punto del índice de masa corporal (IMC) el riesgo aumenta un 4% (HR: 1,04; IC95%: 1,01%-1,08%)³⁶. En un estudio, se ha encontrado un exceso de riesgo de recurrencia del 24% por el aumento de 10 puntos del IMC²². Al suspender la anticoagulación, un IMC >30 kg/m² representa un exceso de riesgo de recurrencia a los cuatro años del 60% frente a la población no obesa (HR: 1,6; CI95%: 1,1%-2,4%)³⁶. En mujeres jóvenes (menores de 45 años) sin cáncer, en las que se ha observado una proporción media de recurrencias del 40% en 11,3 años de seguimiento medio, el único factor de riesgo identificado fue el IMC >25 kg/m² (HR: 1,48; IC95%: 1,04%-2,11%)⁴, por encima de parámetros de laboratorio, formas de presentación y otras características clínicas. En España, se ha encontrado que la obesidad (IMC >30 kg/m²) duplica el riesgo de recurrencia de ETV en menores de 50 años (HR: 2,27; IC95%: 1,00%-5,15%)⁷. La obesidad abdominal, específicamente, no se asocia con mayor riesgo de recurrencia³⁷.

Cáncer

El cáncer es cuantitativamente el segundo factor de riesgo más importante para desarrollar ETV¹ y está presente en aproximadamente el 20% de los pacientes que la sufren^{19,38}. Los pacientes con cáncer en tratamiento tienen 6-15 veces más riesgo de desarrollar un primer episodio de ETV que la población normal^{1,19}. El cáncer de páncreas se ha considerado el de mayor riesgo, registrando incidencias de ETV hasta en el 36% de los pacientes con este tumor³⁹. Las recurrencias durante el tratamiento son frecuentes^{29,38,40,41}, afectando hasta el 21% de los pacientes en el primer año. El riesgo de recurrencia es 4-5 veces mayor que en los pacientes con ETV sin cáncer^{26,30,42,43}. La mayoría de las recurrencias se producen durante el primer mes desde el diagnóstico, estabilizándose su cuantía posteriormente en los meses siguientes. En ensayos clínicos, las recurrencias durante el tratamiento de la ETV en seis meses varían entre el 7-9% y el 10,5-17%, dependiendo del tipo de anticoagulante (heparinas de bajo peso molecular [HBPM] frente a AVK)^{44,45}. La incidencia durante el primer año es aproximadamente el doble de la de los años siguientes.

Tanto la aparición del primer episodio como las recurrencias dependen notablemente del tipo de tumor y del tratamiento administrado (por ejemplo, L-asparaginasa, lenalinomida, antiangiogénicos, eritropoyetina, etc.). Los tumores en los que la ETV recurre con mayor frecuencia son de: páncreas, pulmón, sistema nervioso central [SNC], ovario y gastrointestinal. Para el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer activo (con metástasis, en tratamiento o diagnóstico en un tiempo inferior a seis meses) está bien establecido^{13,46,47} como primera opción la HBPM o los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) durante seis meses. Pasado este tiempo, no hay evidencias sólidas en las que sustentar una recomendación, que debe basarse en el balance riesgo-beneficio, la tolerabilidad, la disponibilidad de los anticoagulantes, las preferencias del paciente y en la presencia o no de cáncer activo⁴⁷.

Inmovilidad

La inmovilidad, en cualquiera de sus formas, es un condicionante de estasis venoso en las extremidades inferiores y un conocido factor de riesgo, tanto del primer episodio de ETV como de las posibles recurren-



La elevada tasa de recurrencia tromboembólica venosa en algunos pacientes obliga a considerar a la ETV como una enfermedad crónica



cias^{26,30}. En particular, la enfermedad neurológica con parálisis de una extremidad se ha asociado con mayor riesgo de recurrencia (HR: 1,87; IC95%: 1,28%-2,73%)³⁰. Sin embargo, la inmovilidad (por ejemplo, relacionada con artropatías o enfermedades degenerativas) no ha sido suficientemente estudiada ni se conoce cuál es la mejor estrategia de tratamiento a largo plazo en estos pacientes. Este factor, sin duda importante, no está incluido en las recomendaciones para prolongar el tratamiento anticoagulante, por lo que debe ser valorada de forma individualizada.

Síndrome postrombótico

El síndrome postrombótico se produce en aproximadamente el 30-50%^{3,48} de los pacientes con TVP a lo largo de los años y condiciona su calidad de vida. Después de una TVP, el factor de riesgo más importante para su desarrollo es una nueva TVP en la misma localización (HR: 6,4; IC95%: 3,1%-13,3%)³. Por otro lado, el síndrome postrombótico es un factor de riesgo de ETV recurrente (OR: 1,5-2,6)^{17,48}, especialmente en mujeres (OR: 3,04)⁴⁹. Aunque no es una complicación crítica, este síndrome se considera lo suficientemente relevante para influir en la decisión de prolongar o no la anticoagulación.

Trombofilia

Los estudios de trombofilia han supuesto un avance en el conocimiento de la enfermedad. Los pacientes con trombofilia tienen más riesgo de desarrollar el primer episodio de ETV⁵⁰ y mayor incidencia de ETV recurrente⁵¹ que la población normal: el 15% en el



El riesgo de recurrencia tromboembólica venosa es independiente de la duración limitada del tratamiento anticoagulante del episodio inicial



primer año, el 38% al quinto año y el 53% al décimo año⁵². Sin embargo, su importancia a la hora de decidir la duración del tratamiento anticoagulante está cada vez más cuestionada. De hecho, las guías de expertos apenas la toman en consideración a la hora de elaborar sus recomendaciones^{13,46}. Solo se tienen en cuenta los déficits más fuertemente asociados con la ETV: la antitrombina III, la homocigosis para el factor V de Leyden o la protrombina 20210A, déficits combinados o el síndrome antifosfolípido, en especial con anticoagulante lúpico^{50,53-55}. Al resto de las alteraciones en los test de trombofilia (con razones de riesgo inferiores a 2)^{13,51}, no se les concede valor en sí mismas a la hora de establecer la duración de tratamiento, aunque pueden ayudar en la toma de decisiones en casos dudosos.

Dímero D

El dímero D se libera de la fibrina estable por acción de la plasmina y su presencia en el plasma en cantidades elevadas significa una activación de la coagulación y de la consecuente fibrinólisis. El dímero D elevado durante el tratamiento anticoagulante se ha considerado argumento suficiente para prolongar la anticoagulación en el diseño de ensayos clínicos^{27,56}. Transcurridos tres meses desde la finalización del tratamiento anticoagulante, las cifras elevadas de dímero D se asocian a recurrencias en torno al 27% por año, cifra muy superior a la de los pacientes que mantienen niveles normales (2,9% por año; HR: 7,9; IC95% 2,1%-30%)⁵⁷. En la ETV no provocada, o provocada por un factor débil, el dímero D persistentemente negativo, hasta los tres meses tras la suspensión de la anticoagulación, se asocia a una baja incidencia de recurrencias (3,0% por año; IC95%: 2,0%-4,4%)⁵⁶. Por

el contrario, cifras elevadas de dímero D se asocian con mayor incidencia (8,8% por año; IC95%: 5,0%-14,1%) y mayor riesgo de recurrencia (HR: 2,92; IC95%: 1,87-9,72)⁵⁶.

Kearon *et al.*²⁷ publicaron que un dímero D normal al final del tratamiento y un mes después de la suspensión se asociaba a una baja incidencia de recurrencia en mujeres con ETV no provocada, sin hormonoterapia como factor de riesgo (5,4% pacientes por año; 0% con hormonoterapia), lo que podría ser útil para decidir la suspensión de la anticoagulación. No coinciden en este punto los expertos del *American College of Chest Physicians* (ACCP)⁴⁷, que valoran esta incidencia como equivalente a la de las presentaciones provocadas por un factor de riesgo menor (15% en cinco años) y no es, en sí misma, suficiente para aconsejar de forma sistemática suspender o prolongar la anticoagulación. En los hombres con dímero D negativo, la incidencia de nuevos episodios de ETV fue significativamente más elevada (9,7% pacientes por año)²⁷.

Reserva cardiopulmonar

La reserva cardiopulmonar es un concepto que refleja la capacidad del sistema vascular pulmonar de alojar un émbolo pequeño sin que se desencadene insuficiencia respiratoria o inestabilidad hemodinámica. Así planteado, los individuos con buena reserva cardiopulmonar podrían tolerar mejor las pequeñas embolias que con frecuencia se producen durante las recurrencias de la ETV. Con mala reserva cardiopulmonar, y en consecuencia, peor tolerancia ante nuevos embolismos, los criterios para no anticoagular deben ser lógicamente más estrictos, aunque este aspecto no se ha estudiado lo suficiente y el grado de evidencia para elaborar recomendaciones es bajo. Los criterios de buena/mala reserva cardiopulmonar no están bien establecidos; como referencia⁵⁸, pueden servir los presentados en la Tabla 4.

Riesgo de hemorragia

La hemorragia es la principal complicación del tratamiento anticoagulante e influye directamente en la toma de decisiones sobre la duración del tratamiento: el riesgo de desarrollar una hemorragia grave y su mor-

CLEXANE[®]
enoxaparina

**THROMBOSIS
MEDICINE**



CON LA FORMACIÓN DE TU FUTURO

Accede a todo el contenido de forma exclusiva a través de la



Contenido exclusivo realizado por expertos de distintas especialidades y lideradas por el Dr. Antoni Riera-Mestre de la Unidad Funcional de ETV del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitari de Bellvitge de Barcelona y el Dr. Javier Trujillo Santos de la Unidad de Tromboembolismo del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Santa Lucía (Cartagena, Murcia).

Publicación nº 9

Embolia pulmonar incidental

Dra. M.ª Luisa Peris Sifre del Unidad de Trombosis Multidisciplinar, Servicio de Medicina Interna, Hospital Provincial de Castellón, Castellón de la Plana.
Universidad CEU Cardenal Herrera, Castellón de la Plana.
Dr. Javier Trujillo Santos de la Unidad de Tromboembolismo del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia.
Universidad Católica San Antonio de Murcia, Murcia.

Publicación nº 10

Síndrome antifosfolípídico

Dra. Adriana Iriarte Fuster del Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge – IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
Dr. Gerard Espinosa Garriga del Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic – IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona.

www.trombosisvenosa.es



SANOFI 

Tabla 4. Criterios de reserva cardiopulmonar inadecuada⁵⁸.

Hipotensión
Síncope
Insuficiencia ventricular derecha
Edema pulmonar
Taquiarritmias
Insuficiencia respiratoria:
- $pO_2 < 50$ mmHg
- $pCO_2 > 45$ mmHg
- VEMS < 1 L
- CVF < 1,5 L

CVF: capacidad vital forzada; pO_2 : presión parcial de oxígeno; pCO_2 : presión parcial de dióxido de carbono; VEMS: volumen espiratorio máximo por segundo.

talidad debe ser evaluado frente al riesgo de recurrencia de la ETV y su mortalidad⁵⁹. La hemorragia grave es más frecuente en los primeros meses de tratamiento, pero, a diferencia de la ETV recurrente, el riesgo se mantiene posteriormente de forma constante a lo largo de los años (mientras el de la ETV recurrente va disminuyendo). Los datos que hay sobre la incidencia de esta complicación a largo plazo proceden mayoritariamente de pacientes anticoagulados con AVK que, en ensayos clínicos, tienen una incidencia anual de hemorragia grave del 0,5%, cifra que aumenta hasta 1,35-3,4% en observaciones de pacientes de la vida real⁶⁰.

No hay buenas herramientas para predecir qué pacientes van a tener hemorragias. Se han desarrollado escalas de predicción, pero su rendimiento es limitado, porque aplican solo a la fase inicial del tratamiento (RIETE)⁶¹ o su precisión es insuficiente^{62,63}. Probablemente, la más completa es la presentada en la novena guía del ACCP¹³, que incluye 17 factores de riesgo y clasifica a los pacientes en tres categorías, dependiendo del riesgo estimado de desarrollar esta complicación incluso pasados los tres primeros meses: riesgo bajo (0 factores), con una incidencia aproximada del 0,8% por año; riesgo moderado (1 factor), con una incidencia del 1,6% por año; y riesgo alto (2 o más factores), con una incidencia $\geq 6,5\%$ por año. Como se comentaba anteriormente, estos datos se han extraído de pacientes tratados con AVK, fármacos que provocan ~40% más hemorragias graves que los ACOD⁶⁴⁻⁶⁶, de manera que, en los próximos años, probablemente se revisarán, cuando el uso de los ACOD se generalice.

Tener en cuenta los 17 factores y, además, la mortalidad de los episodios complica mucho la toma de decisiones, por lo que, en último caso, debe ser siempre, hoy por hoy, individualizada. Simplificando, se puede utilizar como referencia una incidencia anual de hemorragia grave en pacientes anticoagulados del 1,3%, a la que hay que descontar la incidencia de sangrado en la población no anticoagulada (0,5%)⁶⁷ lo que resulta en una incidencia media anual de hemorragia grave atribuible a los anticoagulantes (tipo AVK) del 0,8%¹⁸. La mortalidad de los episodios de ETV y de hemorragia grave es similar en los tres primeros meses (en torno al 11%)⁵⁹. Pasado este tiempo, los datos disponibles son de poca calidad, lo que dificulta la valoración del balance de riesgos: probablemente la mortalidad de los episodios de ETV al suspender la anticoagulación se reduzca (3,6%; IC95%: 1,9%-5,7%)⁵⁹, y la de las hemorragias en los pacientes anticoagulados se mantenga; pero si se descuenta la mortalidad de los sangrados de la población no anticoagulada, que es paradójicamente muy superior a la de los anticoagulados (~30%)⁶⁷, el balance queda bastante equilibrado.

Preferencias del paciente

Bien informados, los pacientes muchas veces resuelven los dilemas aplicando directamente sus preferencias sobre el riesgo de tener un tipo de complicación o sobre el tratamiento. Decisiones difíciles (como por ejemplo, sobre la administración de anticoagulantes por vía subcutánea o por vía oral, los controles de los valores del cociente internacional normalizado [*International Normalized Ratio*, INR], la disponibilidad de los ACOD y de soportar su coste, el pánico ante una nueva EP, la incomodidad por un síndrome posttrombótico, etc.), a veces, se resuelven con una conversación con pocos datos técnicos, pero bien adaptada a la situación individual y cultural del paciente. Sin embargo, este planteamiento tiene un límite ético: no es aceptable descargar sobre el paciente la entera responsabilidad de una decisión compleja, que ni los expertos a veces tienen claro.

Tipo de anticoagulante

Gran parte de la información de la que se dispone sobre la evolución de la ETV con los anticoagulantes

procede de la observación de pacientes tratados con AVK, con objetivos de INR entre 2 y 3. Sin embargo, recientemente, se dispone de nuevos anticoagulantes que, en múltiples escenarios, han demostrado tener una eficacia al menos similar a los AVK, pero que producen menos hemorragias graves (~40% menos), especialmente la hemorragia intracraneal (~60-65% menos), y menos muertes por hemorragia (64% menos)⁶⁴⁻⁶⁶. Este cambio en la seguridad de los anticoagulantes influye directamente en la elección del fármaco con que tratar el episodio agudo (actualmente las guías aconsejan los ACOD con un grado de recomendación 1A), pero también pueden influir en la duración del tratamiento, pues alteran el balance entre recurrencias y hemorragias graves.

Con los datos tradicionales, el equilibrio entre riesgos de hemorragia y recurrencias, para el conjunto de pacientes con ETV, se equilibra en el grupo que desarrolla la ETV no provocada o provocada por un factor débil. Sin embargo, si se tiene en cuenta los resultados de seguridad de los ensayos pivotaes de los ACOD, también estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento prolongado. Más aún, los resultados de los ensayos AMPLIFY-EXT⁶⁸ y EINSEIN-CHOICE⁶⁹, que utilizaron dosis reducidas de apixaban (2,5 mg/12 horas) y rivaroxaban (10 mg/24 horas) en pacientes pertenecientes a esos grupos de riesgo, han demostrado que se puede reducir el riesgo de recurrencia cinco veces frente a placebo y cuatro veces frente a la Aspirina[®], hasta tasas del 1-1,2% al año, sin elevar el riesgo de sangrado grave.

Tratar a todos los pacientes con factores de riesgo menores con dosis bajas de ACOD seguramente resulta en un balance de resultados mejor que los actuales. El desafío nuevo estriba ahora en identificar a los pacientes con tasas de recurrencia inferiores al 1,5% por año y que no necesitarían ni siquiera dosis bajas de ACOD.

Hay un estudio en marcha (APIDULCIS; ClinicalTrials.gov NCT03678506) específicamente diseñado para aclarar este problema. Los resultados de este estudio seguramente serán muy relevantes para establecer la recomendación de usar dosis bajas de ACOD en el tratamiento prolongado.

Escalas de predicción de riesgo de recidiva

Anteriormente se han comentado los diferentes factores relacionados de forma individual con mayor

“

Muchas variables se han relacionado con la probabilidad de recidiva en los pacientes con un episodio de tromboembolismo venoso idiopático

”

riesgo de recidiva, sobre todo, en pacientes con un primer episodio de ETV no provocada. Estos factores se combinan de diferente forma en un paciente determinado, complicando la valoración global del riesgo de recurrencia y la decisión de continuar o suspender el tratamiento anticoagulante. Para facilitar la estimación individual del riesgo de recurrencia, se han definido escalas de riesgo basadas en modelos estadísticos, que estudiaron la importancia de diferentes variables en la aparición de la ETV recurrente.

Escala HERDOO2

En 2008, Rodger *et al.*⁴⁹ definieron una escala de predicción de recidivas de pacientes con ETV idiopática que habían seguido un tratamiento anticoagulante durante seis meses (Tabla 5). Los varones tenían una probabilidad anual de recidiva de 13,7%⁴⁹ y debían ser considerados de alto riesgo. No pudieron identificar un subgrupo de varones que tuviera menos de un 3% de riesgo anual de recidivas (valor considerado como de bajo riesgo). Por eso determinaron que, en los varones, el tratamiento anticoagulante debía prolongarse más allá de esos seis primeros meses.

En cambio, en las mujeres, encontraron una serie de variables que permitían diferenciar grupos de riesgo: las mujeres con dos o más de estas variables tenían una probabilidad anual de recidiva de 14,1% (alto riesgo), mientras que si tenían menos de dos, esta probabilidad se reducía al 1,6% (bajo riesgo). Esta regla de predicción se validó externamente mediante el estudio REVERSE-II⁷⁰, en el que se volvió a demostrar la seguridad de la sus-

Tabla 5. Escala de predicción de recidiva HERDOO2⁵⁰.

VARIABLES*	Puntuación
Hiperpigmentación de miembros inferiores	1
Edema en miembros inferiores	1
Rubefacción de miembros inferiores	1
Dímero D $\geq 250 \mu\text{g/L}^\#$	1
Índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	1
Edad ≥ 65 años	1
TOTAL	0-6

*Evaluadas a los seis meses de iniciar el tratamiento anticoagulante.

#La cuantificación del dímero D se debe realizar durante el tratamiento anticoagulante.

pensión del tratamiento anticoagulante en las mujeres de bajo riesgo tras seis meses de tratamiento. Una ventaja de esta escala, a diferencia de otras, es que utiliza el valor del dímero D durante el tratamiento anticoagulante, lo que supone que no es necesario interrumpirlo (en algunas ocasiones de forma temporal) solo para hacer dicha determinación.

Escala de Viena

Eichinger *et al.*⁷¹ valoraron 929 pacientes con ETV no provocada que fueron seguidos durante una mediana de 43 meses tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Excluyeron pacientes con defectos trombofílicos mayores y recogieron diferentes variables clínicas y analíticas, entre las que destacó la determinación de los niveles de dímero D tras la suspensión del tratamiento anticoagulante (Tabla 6).

A diferencia de otras escalas de predicción, en esta se utiliza el valor de dímero D como una variable continua, sin un punto de corte, y con ello, el riesgo de recidiva se define con un valor cuantitativo continuo, tanto al año como a los cinco años de la suspensión del tratamiento anticoagulante.

Además, en esta escala, el dímero D es la única variable que se determina en el momento de la suspensión del tratamiento anticoagulante (realmente a las tres semanas de la suspensión). Las otras 2 variables se definen en el momento del episodio índice: el género del paciente y el tipo de episodio ETV (EP, TVP proximal o distal). Con estas tres variables, se puede establecer un nomograma para calcular el riesgo, si bien la ayuda de una calculadora *online* facilita los cálculos (disponible

Tabla 6. Escala de predicción de recidiva de Viena⁷².

VARIABLE
Género masculino >femenino
Embolia pulmonar >TVP proximal >TVP distal
Dímero D: mayor riesgo a mayor concentración*

*La cuantificación del dímero D se debe realizar tres semanas tras finalizar el tratamiento anticoagulante (mediante ELISA, con un valor de positividad $\geq 100 \mu\text{g/L}$).

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda.

en: <https://cemsis.meduniwien.ac.at/en/kb/science-research/software/clinical-software/recurrent-vte/>.

La validación del modelo de Viena se realizó en una cohorte externa por Marcucci *et al.*⁷², encontrando una capacidad de discriminación pequeña, similar a la de la cohorte original, con un estadístico C o área bajo la curva (ROC) de 0,626, similar al 0,674 de la cohorte original.

Escala DASH

Tosetto *et al.*⁷³ analizaron una base de datos conformada por 1.818 pacientes pertenecientes a siete cohortes de diferentes estudios que habían incluido pacientes con ETV no provocada y tratados con AVK durante al menos tres meses (mediana de seis meses). Se utilizó el valor del dímero D entre tres y cinco semanas tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, determinado por métodos que tenían un nivel de positividad $\geq 500 \text{ g/L}$. Se denominó escala DASH, como acrónimo de las variables dímero D, edad, sexo masculino y tratamiento hormonal, y se le adscribió una ponderación no uniforme (Tabla 7).

En esta escala, la edad puntúa de forma positiva cuando es menor a 50 años (los pacientes más jóvenes tienen un mayor riesgo de recidiva ETV), a diferencia de la escala HERDOO2, en la que la edad puntúa cuando es superior a 65 años, asumiendo el efecto contrario de la edad en la predicción de riesgo de recidiva de ETV⁴⁹. Con esta escala, se pueden diferenciar dos grupos de riesgo: bajo riesgo (≤ 1 punto) y alto riesgo (≤ 2 puntos), con una incidencia anual de recidiva del 3,1 y 9,3%, respectivamente.

La validación externa de la escala DASH se realizó en 827 pacientes con ETV proximal no provocada que

Tabla 7. Escala de predicción DASH⁷⁴.

Variable	Puntuación
Dímero D elevado*	2
Edad <50 años	1
Sexo masculino	1
Episodio de ETV asociado a tratamiento hormonal	-2
TOTAL	-2 a 4
Probabilidad anual de recidiva:	
≤ 1 punto	3,1%.
2 puntos	6,4%.
≥ 3 puntos	12,3%.

*La cuantificación del dímero D se debe realizar tres semanas tras finalizar el tratamiento anticoagulante (mediante técnicas con un valor de positividad ≥500 µg/L).

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

habían recibido tratamiento con AVK o ACOD durante al menos tres meses. Se observó que la predicción de las recidivas se cumplía en los dos grupos de riesgo definidos en la serie original, si bien la predicción era superior en los pacientes con edad igual o inferior a 65 años, pues en los pacientes mayores de 65 años, la predicción era deficiente en aquellos clasificados como de bajo riesgo⁷⁴.

Escala DAMOVES

Franco-Moreno *et al.*⁷⁵ analizaron una cohorte de 398 pacientes con ETV no provocada durante una mediana de 21 meses tras la suspensión del tratamiento anticoagulante con AVK de al menos tres meses de duración. Construyeron un nomograma en el que incluyeron como variables predictoras de recidiva: la edad, el sexo, la obesidad, un valor de dímero D anormal (cuantificado 1-2 semanas antes de la suspensión del tratamiento anticoagulante y valorado como positivo o negativo según el punto de corte de 500 µg/L), las venas varicosas en el miembro inferior afecto, la trombofilia genética (mutación heterocigota para el factor V de Leyden o para el gen G20210A de la protrombina) y los niveles de factor VIII (incluida como una variable cuantitativa continua).

Con ellos, identificaron dos grupos de riesgo: bajo riesgo, con puntuaciones inferiores a 11,5 puntos e incidencia anual de recidiva inferior al 5%; y alto riesgo,



Las escalas de predicción del riesgo de recidiva tromboembólica podrían ayudar a tomar la decisión de suspender el tratamiento anticoagulante



con puntuaciones iguales o superiores a 11,5 puntos e incidencia anual de recidiva superior al 5%.

Ciertamente, esta escala es más difícil de aplicar que las anteriores, requiere variables no siempre determinadas en la práctica clínica habitual (por ejemplo, el factor VIII o la trombofilia), y su validación externa solo ha sido parcialmente realizada⁷⁶.

La existencia de varias escalas de predicción del riesgo de recidiva de ETV indica que ninguna es totalmente válida y que tienen una capacidad discriminante pequeña, salvo la escala DAMOVES, quizá la más compleja. Aún más, se han utilizado diferentes definiciones de ETV no provocada y se han incluido pacientes con características basales muy diferentes (Tabla 8).

Conclusiones de recomendaciones de duración del tratamiento anticoagulante

A pesar de que se ha demostrado en multitud de estudios que las ETV no provocadas recidivan con mayor frecuencia que las ETV secundarias a factores de riesgo transitorios, no está claramente establecido qué pacientes con ETV no provocadas deben ser protegidos de una nueva recidiva, manteniendo el tratamiento anticoagulante durante un periodo prolongado o incluso de forma indefinida, dado que la probabilidad de recidiva, eventualmente mortal, es elevada.

Actualmente se considera que la probabilidad de recidiva de la ETV tras la suspensión del tratamiento se asocia fundamentalmente a los factores de riesgo asociados con el episodio índice, sin tener en cuenta

Tabla 8. Características de los pacientes con ETV no provocada incluidos en las diferentes escalas de predicción⁷⁹.

Ausencia de:	HERDOO2	Viena	DASH	DAMOVES
Cáncer	X	X	X	X
Traumatismo previo	X	X	X	X
Yeso/inmovilización	X			
Cirugía	X	X	X	X
Hospitalización	X		X	X
Inmovilización			X	X
Embarazo/puerperio		X	X	X
Estrógenos		X		X
Déficit de antitrombina		X	X	X
Déficit de proteína C		X		X
Déficit de proteína S		X		X
Factor V de Leyden heterocigoto				X
Heterocigoto para protrombina G20210A				X
Anticoagulante lúpico	X	X		X
Anticuerpos anticardiolipina				X
Síndrome antifosfolípídico			X	

su gravedad o su extensión. Así, el Panel de Consenso de la ACCP⁴⁶ determinó que los pacientes con ETV no provocada, tanto si habían padecido un EP como una TVP proximal o distal, debían recibir un tratamiento anticoagulante durante al menos tres meses, y sugería una duración superior del mismo (solo en los pacientes con EP o con TVP proximal) en el caso de que el riesgo de hemorragia fuera bajo. No recomiendan utilizar ninguna escala de predicción de riesgo de recidiva y tampoco confieren suficiente peso al dímero D, al sexo masculino o a la trombosis residual como factores que, valorados individualmente, sean determinantes para decidir la prolongación del tratamiento de forma

indefinida, entendiendo como tal aquel sin fecha de finalización *a priori*, pero con reevaluación anual.

La combinación de factores de riesgo podría ser útil en la valoración de algunos casos⁷⁷. Por ejemplo, una mujer con TVP no provocada y dímero D repetidamente negativo (bajo riesgo de recurrencia), con riesgo moderado de sangrado y buena reserva cardiopulmonar podría ser candidata a no prolongar el tratamiento anticoagulante.

El futuro de los ACOD en el tratamiento prolongado, en base a la eficacia y seguridad de las dosis reducidas, es muy prometedor, pero las recomendaciones para su uso todavía no están bien establecidas.

Puntos clave/conclusiones

- La elevada tasa de recurrencia tromboembólica venosa en algunos pacientes obliga a considerar a la ETV como una enfermedad crónica.
 - El riesgo de recurrencia tromboembólica venosa es independiente de la duración limitada del tratamiento anticoagulante del episodio inicial.
 - Muchas variables se han relacionado con la probabilidad de recidiva en los pacientes con un episodio de tromboembolismo venoso idiopático.
 - Las escalas de predicción del riesgo de recidiva tromboembólica podrían ayudar a tomar la decisión de suspender el tratamiento anticoagulante.
-

Bibliografía

1. 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;160:809-15.
2. 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;92:199-205.
3. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:1-7.
4. Laczkovics C, Grafenhofer H, Kaider A, Quehenberger P, Simanek R, Mannhalter C, et al. Risk of recurrence after a first venous thromboembolic event in young women. *Haematologica.* 2007;92:1201-7.
5. Baglin T, Douketis J, Tosseto 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. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2436-42.
6. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of Recurrence After a First Episode of Symptomatic Venous Thromboembolism Provoked by a Transient Risk Factor. A Systematic Review. *Arch Intern Med.* 2010;170:1710-16.
7. Garcia-Fuster MJ, Forner MJ, Fernandez C, Gil J, Vaya A, Maldonado L. Long-term prospective study of recurrent venous thromboembolism in patients younger than 50 years. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2005;34:6-12.
8. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, Couturaud F, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019;366:l4363.
9. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018;2:788-96.
10. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1480-3.
11. Martinez C, Katholing A, Folkerts K, Cohen AT. Risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of vitamin K antagonist treatment: A nested case-control study. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1374-83.
12. Van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163:1285-93.
13. 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;141:e419S-96S.
14. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336:393-8.
15. 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;340:901-7.
16. 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;345:165-9.
17. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom, 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;4:734-42.
18. Rodger MA, Le Gal G. Who should get long-term anticoagulant therapy for venous thromboembolism and with what? *Blood Adv.* 2018;2:3081-7.
19. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:3-14.
20. Kearon C, Iorio A, Palareti G; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2313-5.
21. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000;160:769-74.
22. 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;160:761-8.
23. Nieto JA, Monreal M; RIETE Investigators. Recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004;351:2015-8.
24. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d813.
25. 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;350:2558-63.
26. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, Palareti G, Cosmi B. Two years outcome of isolated distal deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2014;134:36-40.
27. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer Optimal Duration Study Investigators. D-dimer Testing to Select Patients With a First Unprovoked Venous Thromboembolism Who Can Stop Anticoagulant Therapy: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015;162:27-34.

28. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA*. 1998;279:458-62.
29. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2002;88:407-14.
30. 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;159:445-53.
31. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med*. 1994;154:861-6.
32. Laporte S, Mismetti P, Decousus 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;117:1711-6.
33. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:122-30.
34. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost*. 2006;95:56-64.
35. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost*. 2012;10:11-9.
36. 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;168:1678-83.
37. Romualdi E, Squizzato A, Ageno W. Abdominal obesity and the risk of recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2007;119:687-90.
38. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:435-9.
39. Epstein AS, Soff GA, Capanu M, Crosbie C, Shah MA, Kelsen DP, et al. Analysis of Incidence and Clinical Outcomes in Patients With Thromboembolic Events and Invasive Exocrine Pancreatic Cancer. *Cancer*. 2012;118:3053-61.
40. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122:1712-23.
41. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*. 2003;107:117-21.
42. 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;100:3484-8.
43. Bauer KA. Anticoagulation therapy for venous thromboembolism (lower extremity venous thrombosis and pulmonary embolism) in adult patients with malignancy. [Internet]. En: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [Actualizado 15 May 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>
44. Lee AY, 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;349:146-53.
45. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:677-86.
46. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315-52.
47. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 International Clinical Practice Guidelines for the Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20:e566-81.
48. Stain M, Schonauer 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;3:2671-6.
49. 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;179:417-26.
50. Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, Pabinger I, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost*. 2005;3:459-64.
51. 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;166:729-36.
52. Brouwer JL, Lijfering WM, Ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, van der Meer J. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thromb Haemost*. 2009;101:93-9.
53. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood*. 2018;131:2151-60.
54. Garcia D, Akl EA, Carr R, Kearon C. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood*. 2013;122:817-24.
55. 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;104:332-8.
56. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, Ghirarduzzi A, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 2014;124:196-203.
57. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood*. 2010;115:481-8.

58. Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS, Panju AA, Brill-Edwards P, Coates G, *et al.* A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 1994;154:289-97.
59. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010;152:578-89.
60. Levi M. Epidemiology and management of bleeding in patients using vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost.* 2009;7:103-6.
61. Ruiz-Giménez N, Suarez C, Gonzalez 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;100:26-31.
62. Riva N, Bellesini M, Di Minno MN, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, *et al.* Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2014;112:511-21.
63. Donze J, Rodondi N, Waeber G, Monney P, Cornuz J, Aujesky D. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med.* 2012;125:1095-102.
64. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;134:774-82.
65. Kakkos SK, Kirkkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - Efficacy and Safety of the New Oral Anticoagulants Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban in the Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Phase III Trials. *Eur J Vas Endovasc Surg.* 2014;48:565-75.
66. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12:320-8.
67. Castellucci LA, Le Gal G, Rodger MA, Carrier M. Major bleeding during secondary prevention of venous thromboembolism in patients who have completed anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12:344-8.
68. 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;368:699-708.
69. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, *et al.* Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376:1211-22.
70. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, *et al.* Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ.* 2017;356:j1065.
71. 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;121:1630-6.
72. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, *et al.* Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: externa validation of the Vienna prediction model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost.* 2015;13:775-81.
73. Tosetto A, Iorio A, Macucci 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;10:1019-25.
74. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, *et al.* External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.* 2017;15:1963-70.
75. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, Martín Díaz RM, Madroñal Cerezo E, de Ancos Aracil CL, *et al.* A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med.* 2016;29:59-64.
76. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, Ruiz Giardín JM. Predicting recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: Retrospective validation of the DAMOVES score. *Eur J Intern Med.* 2017;41:e15-6.
77. Palareti G. Optimal long-term pharmacological treatment of patients with venous thromboembolism that was unprovoked or associated with weak risk factors. *Expert Rev Hematol.* 2017;10:921-31.
78. Lijfering WM, Timp JF, Cannegieter SC. Predicting the risk of recurrent venous thrombosis: What the future might bring. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1522-6.



CLEXANE® , LA HBPM ORIGINAL CON MÁS EVIDENCIA¹

327 PUBLICACIONES REALIZADAS EN PACIENTES CON CÁNCER

CON MÁS DE 2500 PACIENTES TRATADOS*



Hospitalizado



Ambulatorio en
tratamiento con
quimioterapia



Tratamiento en
fase aguda y a
largo plazo en el
paciente
oncológico



Profilaxis en el
paciente quirúrgico
oncológico



Mieloma múltiple
en tratamiento
con talidomida/
lenalidomida

1. PubMed.gov. US National Library of Medicine, National Institutes of Health, [2013]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> Search: 12th February 2019. Search terms: "name HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND "name of special population" Special Populations: Cancer / Pregnancy/ Elderly / Children/ Renal failure / Obesity / Stroke / Intensive care.*Búsqueda acotada a: "nombre HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND Cancer #HBPM: enoxaparin NOT Biosimilar, Tinzapin, Bemiparin

30 AÑOS
DE CONFIANZA