

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Anticoagulantes orales directos (ACOD) en enfermedad tromboembólica venosa: evaluación de la escala SAME-TT2R2 para determinar su utilización frente a antivitamina K y utilidad clínica de los ACOD en diferentes escenarios

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pablo Demelo Rodríguez

Directores

Jorge del Toro Cervera
Luis Antonio Álvarez Sala-Walter

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS



**Anticoagulantes orales directos (ACOD) en
enfermedad tromboembólica venosa: evaluación de la
escala SAME-TT2R2 para determinar su utilización
frente a antivitamina K y utilidad clínica de los ACOD
en diferentes escenarios.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

Pablo Demelo Rodríguez

DIRECTORES

Jorge del Toro Cervera

Luis Antonio Alvarez-Sala Walther

Abril 2019



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. PABLO DEMELO RODRÍGUEZ
con número de DNI/NIE/Pasaporte 75772487E, estudiante en el Programa
de Doctorado INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS,
de la Facultad de _____ de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Anticoagulantes orales directos (ACOD) en enfermedad tromboembólica venosa:
evaluación de la escala SAME-TT2R2 para determinar su utilización frente a antivitamina K
y utilidad clínica de los ACOD en diferentes escenarios.
y dirigida por: LUIS ANTONIO ALVAREZ-SALA WALTHER Y JORGE DEL TORO CERVERA

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 24 de ABRIL de 20 19

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

A mi madre. A las mujeres que luchan.

*"Hagas lo que hagas, ámalo.
Como amabas la cabina del Cinema
Paradiso cuando eras niño"
(Nuovo Cinema Paradiso, 1988)*

AGRADECIMIENTOS

Ha llegado el momento de dar las gracias. Porque un trabajo como este no sale adelante con el esfuerzo de uno solo. ¡Qué aburrido habría sido sin vosotros! A muchos, por mucho:

A mis directores de Tesis. A Luis Álvarez-Sala, por empujarme a hacer este trabajo y convencerme de que podía hacerlo cuando ni yo mismo me lo creía. Por los incontables emails, *whatsapps*, revisiones, re-revisiones, puntualizaciones, etc. Hemos llegado hasta aquí y tú tienes mucha culpa. ¡Banzai!. A Jorge del Toro, mi jefe, mentor y modelo a seguir en esto de la Medicina en general, y la Enfermedad Tromboembólica Venosa en particular. No conozco ni conoceré nunca a alguien con más entusiasmo ni con esa constante búsqueda del saber. Eres la inspiración para ser mejores de muchos de nosotros, y quizá ni te hayas dado cuenta porque estás estudiando o leyendo el *New England*. Gracias.

A mis compañeros investigadores, a mis coautores en todas y cada una de las publicaciones de esta Tesis, en las publicaciones que están de camino y en las que vendrán. A todos y cada uno de los residentes que me han ayudado y me han dejado ayudarles (Eduardo, Dolores, Eva, Irene, Lucía, Guille, Sandra, Neera, Cristina, Crhis...¡sois muchos!) porque su ansia de conocer y de ser mejores médicos e investigadores hace aún más bonito este trabajo. A Paco Galeano, por las incontables horas dentro y fuera del hospital que le hemos dedicado a esta desagradecida tarea que es la investigación clínica. Porque contigo todo es mucho más sencillo, y creo que poca gente entiende nuestro concepto de "siempre disponibles para la ciencia".

A todo el servicio de Medicina Interna del Gregorio Marañón, desde el jefe hasta el último R1, y muy especialmente a las secretarias María Antonia y Luisa. Tengo la enorme suerte de trabajar en lo que me encanta y disfrutarlo, y ellos tienen gran parte de culpa.

A mi familia y a mis amigos, sobre todo a los que dejé en Cádiz. Por el tiempo que les he robado y les robo para dedicarme a lo que me gusta, por todos los momentos que me pierdo, que espero que cada vez sean menos. Soy consciente de todas las veces que no estoy, y por eso me esfuerzo en que lo que hago valga la pena.

A todos mis profesores, desde Preescolar hasta la Universidad, a los buenos y a los no tan buenos, pues de todos aprendí mucho más de lo que entonces fui consciente. Mención especial a mi profesora de Primaria María Dolores (a la que no le gustaba que le llamaran *La Loles*), porque casi me convenció de que yo no aspiraba a nada en un tiempo en que aún no utilizábamos la palabra *bullying*; desde aquí, mis más cordiales saludos.

Y finalmente, quiero agradecer a los más de 200 pacientes que componen los diferentes trabajos de esta Tesis, a cada uno de los cuales he conocido y tratado personalmente. Porque sus ganas de pelear por seguir son el principal motivo de todo lo que hacemos. Y por ellos lo seguiremos haciendo.

En un tren de Madrid a Cádiz, Abril de 2019.

1. Resumen	1
2. Abstract	7
3. Lista de tablas y figuras	13
4. Abreviaturas y acrónimos	17
5. Introducción	21
5.1 Anticoagulación en ETV.....	23
5.1.a Anticoagulantes clásicos.....	25
5.1.b Anticoagulantes orales de acción directa.....	27
5.2 La escala SAME-TT ₂ R ₂	28
5.3 ACODs en vida real.....	29
5.4 ACODs en situaciones especiales.....	31
5.4.a Elección del tipo de anticoagulante	31
5.4.b ACODs en el tratamiento extendido de la ETV.....	32
5.4.c ACODs en otros contextos clínicos.....	33
6. Hipótesis y objetivos	35
7. Publicaciones (material y métodos)	39
7.1 Artículo 1: Evaluation of the SAME-TT ₂ R ₂ score to predict the quality of anticoagulation control in a cohort of patients with venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists.....	41
7.2 Artículo 2: Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in real life: A single-center prospective study.....	47
7.3 Artículo 3: Update on extended treatment for venous thromboembolism.....	55
7.4 Artículo 4: Cancer associated phlegmasia cerulea dolens successfully treated with apixaban.....	67
7.5 Artículo 5: Trombólisis fármaco-mecánica: una técnica a considerar en el tratamiento de la trombosis venosa profunda iliofemoral aguda.....	73
7.6 Artículo 6: Acute thrombosis of the azygos vein and severe post-thrombotic syndrome of superior vena cava.....	79
7.7 Artículo 7: Methacrylate pulmonary embolism after percutaneous vertebroplasty.....	83
8. Discusión general	87
8.1 La escala SAME-TT ₂ R ₂ en ETV.....	89
8.2 Rivaroxaban para el tratamiento de ETV en "vida real".....	92
8.3 ACODs en el tratamiento extendido de la ETV.....	98
8.4 ACODs en otros escenarios clínicos	103

8.4.1	Flegmasia cerúlea dolens / trombolisis fármaco-mecánica.....	103
8.4.2	Síndrome de vena cava superior.....	105
8.4.3	Embolia de metacrilato.....	107
9.	Conclusiones.....	109
10.	Referencias.....	113
11.	Anexos	127

1 RESUMEN

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es la tercera causa de muerte cardiovascular, con una elevada morbilidad y mortalidad. El pilar del tratamiento de la ETV es la anticoagulación, que previene de forma eficaz la recurrencia de la enfermedad, pero cuyo principal efecto adverso es el sangrado. El tratamiento anticoagulante clásico incluye fármacos parenterales como las heparinas y fármacos orales como los antivitamina K (AVK). En los últimos años, se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) que inhiben los factores de la coagulación II (dabigatran) o Xa (rivaroxaban, edoxaban y apixaban). Los ACODs han desplazado a los AVK como anticoagulantes de administración oral de elección en la ETV en pacientes sin cáncer, ya que son tan eficaces como el tratamiento convencional pero con menos riesgo de sangrado; además, son más cómodos de usar por su dosis fija, sin necesidad de monitorización, la ausencia de interacción con los alimentos (a diferencia de los AVK) y sus escasas interacciones con otros fármacos.

Sin embargo, la utilización de los ACODs en la práctica real se ve limitada por varios factores, entre los que destacan su mayor precio, la ausencia de financiación en el Sistema Nacional de Salud para ETV y la falta de experiencia práctica de los clínicos. En este sentido, la aparición de escalas predictoras que permitan identificar a aquellos pacientes que presentarán mal control de anticoagulación con AVK podría ser de utilidad para establecer la indicación adecuada de los ACODs, al identificar a la población que más se beneficiaría de su prescripción. Además, es necesario conocer el impacto de los ACODs en pacientes con ETV en vida real, cuando se utilizan fuera de los estrictos criterios de inclusión de los ensayos pivotaes. Asimismo, es de gran utilidad conocer cómo se comportan los ACODs en aquellos pacientes con escenarios clínicos atípicos, que habitualmente quedan fuera de los estudios clínicos por su escasa prevalencia.

Objetivos, material, métodos y resultados

Los objetivos de esta Tesis Doctoral son evaluar la utilidad de la escala SAME-TT₂R₂ para predecir la calidad de la anticoagulación en pacientes con ETV tratados con AVK, analizar la eficacia y seguridad de rivaroxaban en pacientes con ETV en la práctica

real (incluyendo aquellos pacientes con criterios de exclusión para los ensayos pivotaes), actualizar la evidencia disponible sobre el papel de los ACODs en el tratamiento extendido de la ETV y estudiar la respuesta de los ACODs en escenarios clínicos poco frecuentes.

Artículo 1. Evaluation of the SAME-TT₂R₂ score to predict the quality of anticoagulation control in a cohort of patients with venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists

En el primer trabajo investigamos el papel de la escala SAME-TT₂R₂ para predecir la calidad de la anticoagulación en una cohorte de 135 pacientes con ETV tratados con AVK durante >90 días, con una mediana de tiempo terapéutico en rango (TRT) del 65%. No se encontraron diferencias en los controles de INR dentro del rango entre los pacientes con puntuación baja (0-1) vs puntuación alta (≥ 2) en la escala ($64,7 \pm 19,5\%$ vs $66,0 \pm 20,5\%$, $p=0,728$). Asimismo, no se encontraron diferencias en los controles de INR por encima ($21,5 \pm 18,1\%$ frente a $21,2 \pm 21,3\%$, $p=0,605$) o por debajo ($3,9 \pm 14\%$ frente a $2,9 \pm 15,9\%$, $p=0,517$) del rango terapéutico. Se concluyó que la escala SAME-TT₂R₂ no es útil para predecir la calidad del control de la anticoagulación en pacientes con ETV tratados con AVK.

Artículo 2. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in real life: A single-center prospective study

En el segundo trabajo se evaluó el perfil clínico, la evolución y las complicaciones del tratamiento con rivaroxaban en una cohorte de pacientes con ETV en un estudio observacional y prospectivo de no intervención. Se incluyeron 111 pacientes, 55,9% tenía al menos otra enfermedad concomitante y 40,9% presentaba al menos un factor de riesgo de ETV. Después de un seguimiento medio de 530 ± 464 días, 3,9% fallecieron y se produjo recurrencia de ETV en 2,9% de los pacientes. Durante el tratamiento con rivaroxaban, se produjo una primera complicación hemorrágica en 8,1%; todos los eventos fueron hemorragias leves. En 18% de los pacientes se presentaba al menos un criterio de exclusión para los ensayos pivotaes de rivaroxaban; la recurrencia de ETV ($p=0,48$) y sangrado ($p=0,34$) fueron independientes de los criterios de inclusión de los ensayos.

Artículo 3. Update on extended treatment for venous thromboembolism

En el artículo 3 se actualizaron las diferentes opciones terapéuticas en el tratamiento extendido (más allá de 6 meses) de la ETV. El objetivo principal del tratamiento extendido es prevenir las recurrencias con un buen perfil de seguridad en términos de riesgo de sangrado. Además del tratamiento anticoagulante clásico, existen nuevas opciones terapéuticas disponibles para estos pacientes, incluida la antiagregación con aspirina o los ACODs. Además, se hace especial hincapié en apixaban y rivaroxaban, cuyas dosis reducidas han demostrado ser eficaces para prevenir las recidivas con un bajo riesgo de sangrado.

Artículos 4-7 (4. Cancer associated phlegmasia cerulea dolens successfully treated with apixaban; 5. Trombólisis fármaco-mecánica: una técnica a considerar en el tratamiento de la trombosis venosa profunda iliofemoral aguda; 6. Acute thrombosis of the azygos vein and severe post-thrombotic syndrome of superior vena cava; 7. Methacrylate pulmonary embolism after percutaneous vertebroplasty)

En los artículos 4 al 7 describimos nuestra experiencia en casos poco frecuentes donde la eficacia de los ACODs no ha sido estudiada ni recogida en los ensayos clínicos, y cuyo conocimiento es esencial para una adecuada decisión terapéutica en estos pacientes. Se describe y se revisa el uso de ACODs en flegmasia cerúlea dolens, trombólisis farmacomecánica, síndrome de vena cava superior y embolismo de metacrilato, a partir del reporte de casos clínicos. Si bien la experiencia de casos aislados tiene un nivel de evidencia bajo y debe ser interpretada con cautela, los anticoagulantes orales directos podrían ser de utilidad en escenarios clínicos poco prevalentes en los que no ha sido probada o la evidencia es muy escasa.

Conclusiones

Los resultados de esta Tesis Doctoral aportan información novedosa acerca de la utilidad clínica de los ACODs en ETV. En una población de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, la escala SAME-TT2R2 no permitió predecir la calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, y por tanto parece no ser útil en la toma de decisión para elegir el tipo de anticoagulante oral en estos pacientes.

Rivaroxaban en el tratamiento de la ETV presentó resultados similares, en términos de recurrencia de trombosis y sangrado, a los encontrados en los ensayos pivotaes del fármaco, incluso en aquellos pacientes con criterios de exclusión de dichos ensayos. En pacientes con enfermedad tromboembólica venosa tratados con rivaroxaban, las escalas HAS-BLED y RIETE no fueron útiles para predecir el riesgo de sangrado. Rivaroxaban y apixaban a dosis reducidas son eficaces en el tratamiento extendido de la ETV, con un buen perfil de eficacia y bajo riesgo de sangrado. Finalmente, los ACODs podrían ser útiles en el tratamiento de la ETV en patologías poco frecuentes, si bien su uso debe valorarse de forma individualizada.

2 ABSTRACT

Introduction

Venous thromboembolism (VTE) is the third leading cause of cardiovascular death, with high morbidity and mortality. The mainstay of VTE treatment is anticoagulation, which effectively prevents the recurrence of the disease, but whose main adverse effect is bleeding. Classic anticoagulant treatment includes parenteral drugs such as heparins and oral drugs such as vitamin K antagonists (VKA). In recent years, new direct oral anticoagulants (DOACs) that inhibit coagulation factors II (dabigatran) or Xa (rivaroxaban, edoxaban and apixaban) have been developed. DOACs have displaced VKA as anticoagulants of oral administration of choice in VTE patients without cancer, since they are as effective as conventional treatment but with lower risk of bleeding; in addition, they are easier to use due to their fixed dose without the need of monitoring, the lack of interaction with food (unlike VKA) and their scarce interactions with other drugs.

However, the use of DOACs in clinical practice is limited by several factors, including its higher price, the lack of funding in the Spanish National Health System for VTE and the lack of practical experience of clinicians. In this sense, the validation of predictive scores to identify those patients who will have poor anticoagulation control with VKA could be useful to establish the adequate indication of DOACs, by identifying the population that would benefit the most from their prescription. In addition, it is necessary to assess the impact of DOACs in patients with VTE in real life, when they are used outside the strict inclusion criteria of the pivotal trials. Likewise, it is very useful to report the experience with DOACs in patients with atypical clinical scenarios, which are usually excluded from randomized clinical trials due to their low prevalence.

Objectives, methods and results

The objectives of this PhD Thesis are: evaluating the usefulness of the SAME-TT₂R₂ score to predict the quality of anticoagulation control in patients with VTE treated with VKA, analyzing the efficacy and safety of rivaroxaban in patients with VTE in clinical practice (including those patients with exclusion criteria for pivotal trials), updating the available evidence on the role of DOACs in the extended treatment of VTE and studying the response of DOACs in rare clinical scenarios.

Article 1. Evaluation of the SAME-TT2R2 score to predict the quality of anticoagulation control in a cohort of patients with venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists

In the first paper we investigated the role of the SAME-TT₂R₂ score in predicting the quality of anticoagulation control in a cohort of 135 patients with VTE treated with VKA for >90 days, with a median time in therapeutic range (TTR) of 65%. No differences in INR controls within range were found between patients with score 0-1 vs ≥ 2 ($64.7 \pm 19.5\%$ vs $66.0 \pm 20.5\%$, $p=0.728$). No differences were found in INR controls above ($21.5 \pm 18.1\%$ vs $21.2 \pm 21.3\%$, $p=0.605$) or below ($3.9 \pm 14\%$ vs $2.9 \pm 15.9\%$, $p=0.517$) the therapeutic range. It was concluded that the SAME-TT₂R₂ score is not useful for predicting the quality of anticoagulation control in patients with VTE treated with VKA.

Article 2. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in real life: A single-center prospective study

In the second article, the clinical profile, evolution and complications of rivaroxaban treatment were evaluated in a cohort of patients with VTE in an observational, non-interventional and prospective study. The study included 111 patients, 55.9% had at least one other concomitant disease and 40.9% had at least one provoking factor for VTE. After a mean follow-up of 530 ± 464 days, 3.9% died and recurrence of VTE occurred in 2.9% of patients. During treatment with rivaroxaban, a first hemorrhagic complication occurred in 8.1%; all the events were minor bleeding. Eighteen percent of patients had at least one exclusion criterion for rivaroxaban pivotal trials; VTE recurrence ($P=0.48$) and total bleeding events ($P=0.34$) were independent of patients met inclusion criteria for the EINSTEIN studies.

Article 3. Update on extended treatment for venous thromboembolism

In article 3, an update of the different therapeutic options in the extended treatment (beyond 6 months) of VTE was performed. The main objective of the extended treatment is to prevent recurrences with a good safety profile in terms of low risk of bleeding. In addition to classical anticoagulant therapy, new therapeutic options are available for these patients, including antiplatelet therapy with aspirin or DOACs. In addition, special emphasis is placed on apixaban and rivaroxaban, whose

reduced doses have been shown to be effective in preventing recurrence with a low risk of bleeding.

Articles 4-7 (4. Cancer associated phlegmasia cerulea dolens successfully treated with apixaban; 5. Pharmaco-mechanical thrombolysis: A technique to consider in the treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis; 6. Acute thrombosis of the azygos vein and severe post-thrombotic syndrome of superior vena cava; 7. Methacrylate pulmonary embolism after percutaneous vertebroplasty)

In articles 4 to 7 we describe the experience in rare cases where the efficacy of DOACs has not been studied or acknowledged in clinical trials. The use of DOACs in cases of phlegmasia cerulea dolens, pharmaco-mechanical thrombolysis, superior vena cava syndrome and methacrylate embolism is described and reviewed. Although the experience of isolated cases has a low level of evidence and should be interpreted with caution, direct oral anticoagulants could be useful in less prevalent clinical scenarios in which their usefulness has not been established or the evidence is very scarce.

Conclusions

The results presented in this Thesis provide novel information about the clinical usefulness of DOACs in VTE. In a cohort of patients with VTE, the SAME-TT₂R₂ score did not predict the quality of anticoagulation with VKA, and therefore does not seem to be useful in the decision of the type of oral anticoagulant in these patients. Rivaroxaban in the treatment of VTE showed similar results, in terms of recurrence of thrombosis and bleeding, to those found in the pivotal trials of the drug, even in those patients with exclusion criteria from these trials. In patients with VTE treated with rivaroxaban, the HAS-BLED and RIETE scores were not useful for predicting the risk of bleeding. Rivaroxaban and apixaban at reduced doses are effective in the extended treatment of VTE, with a good efficacy profile and low risk of bleeding. Finally, DOACs could be useful in the treatment of VTE in rare conditions, although their use must be assessed individually.

3 TABLAS Y FIGURAS

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características principales de los diferentes ACODs.....	28
Tabla 2. Acrónimo y definición de la escala SAME-TT ₂ R ₂	29
Tabla 3. Ensayos pivotaes de los diferentes ACODs en enfermedad tromboembólica venosa.....	30
Tabla 4. Características de los diferentes estudios de la escala SAME-TT ₂ R ₂	90
Tabla 5. Estudios en "vida real" de los ACODs en ETV.....	95
Tabla 6. Escala RIETE para la predicción del riesgo de sangrado en los 3 primeros meses	96
Tabla 7. Escala HAS-BLED para calcular el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con antivitaminaK	97
Tabla 8. Estudios de ACODs en el tratamiento extendido de la ETV.....	108

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Opciones terapéuticas en ETV en las distintas fases de tratamiento.....	25
Figura 2. Marco conceptual para el tromboembolismo venoso provocado y no provocado según la presencia, tipo y magnitud de los factores de provocación asociados a la ETV.....	99

4 ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ETV Enfermedad Tromboembólica Venosa

EP Embolia pulmonar

TVP Trombosis venosa profunda

HTPTEC Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

HBPM Heparinas de bajo peso molecular

AVK Antagonistas de la vitamina K

ACODs Anticoagulantes orales de acción directa

HNF Heparina no fraccionada

TIH Trombopenia inducida por heparina

FG Filtrado glomerular

INR International Normalized Ratio

TRT Tiempo en Rango Terapéutico

RIETE Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica

SAF Síndrome antifosfolípido

FA Fibrilación auricular

ACCP American College of Chest Physicians

PREFER Prevention of Thromboembolic Events - European Registry

XALIA Xarelto for Long-term and Initial Anticoagulation in venous thromboembolism

FCD Flegmasia cerúlea dolens

SVCS Síndrome de la vena cava superior

5 INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) y es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, por detrás de la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebrovascular. Su incidencia aproximada es de 1-2 por mil pacientes/año. La forma de presentación suele ser como TVP en aproximadamente 2/3 de los casos y como EP en 1/3 (con o sin síntomas de TVP). La ETV afecta por igual a hombres y mujeres (1-3).

El 75% de los casos de ETV son primeros episodios y el 25% recurrencias. Entre los casos de TVP, el 90% se produce en los miembros inferiores, el 5% en los miembros superiores o venas centrales y el 5% en sitios inusuales como las venas esplácnicas o cerebrales (2).

La ETV presenta una elevada mortalidad aunque con cifras muy variables según el subgrupo de pacientes (8,6-30% de mortalidad global y 3,3% de mortalidad directamente atribuible a EP en los primeros 30 días) (4,5). Entre 20 y 50% de los pacientes con TVP desarrollarán síndrome postrombótico, mientras que 2-4% de los pacientes con EP sufrirán hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTEC) (6, 7).

La ETV dispone de un tratamiento muy efectivo, la anticoagulación, que hace que la enfermedad recurra solamente en 2-3,4% de los pacientes que la reciben (8,9). Sin embargo, el tratamiento anticoagulante tiene como efecto secundario más importante el sangrado, que puede ocurrir a diferentes niveles y puede llegar a ser severo o incluso mortal, y por ello es imprescindible realizar un diagnóstico preciso y fiable de la enfermedad.

5.1 Anticoagulación en ETV

El tratamiento anticoagulante clásico incluye fármacos parenterales como la heparina no fraccionada (HNF), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y el fondaparinux y fármacos orales como los fármacos antivitamina K. En los últimos años, se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales que inhiben de forma directa los factores de la coagulación II (dabigatran) o Xa (rivaroxaban, edoxaban y apixaban).

Estos anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) presentan características farmacodinámicas y de seguridad distintas a los anticoagulantes orales clásicos (10-12).

En pacientes con ETV aguda ya confirmada, tanto TVP como EP, se recomienda la anticoagulación con el objetivo de prevenir la muerte temprana, la recurrencia de ETV sintomática o fatal y las complicaciones a largo plazo como el síndrome postrombótico y la HTPTEC. La duración estándar de la anticoagulación debe cubrir al menos 3 meses. Las fases del tratamiento de la ETV se dividen en aguda o inicial (primeros 5-10 días), largo plazo (10 días a 3-6 meses) y extendido (desde 3-6 meses a indefinido) (10,11).

La ETV se clasifica, en función de la existencia de un factor provocador, como provocada o no provocada (previamente llamada idiopática). Entre los factores provocadores mayores se encuentran la cirugía o la inmovilización, mientras que ejemplos de factores provocadores menores serían la terapia estrogénica o el embarazo. Existen además, factores de riesgo considerados permanentes, entre los que se encuentran el cáncer o la enfermedad inflamatoria intestinal (3,10). La existencia de un factor provocador va a determinar la duración del tratamiento anticoagulante, de forma que en pacientes con ETV provocada se recomienda un tratamiento anticoagulante limitado (habitualmente 3-6 meses), mientras que en pacientes con ETV no provocada la duración del tratamiento anticoagulante dependerá del equilibrio entre el riesgo hemorrágico y el riesgo de recurrencia (10,11).

En la fase aguda de la ETV, el tratamiento consiste en la administración de anticoagulación parenteral (heparina no fraccionada, HBPM o fondaparinux) durante los primeros 5 a 10 días. La anticoagulación parenteral se debe superponer con el inicio de un antagonista de la vitamina K (AVK); alternativamente, puede seguirse con la administración de uno de los nuevos anticoagulantes orales: dabigatran o edoxaban. Si se administra rivaroxaban o apixaban, el tratamiento oral con uno de estos agentes puede administrarse desde el inicio (10). En este último caso, el tratamiento de fase aguda consiste en una mayor dosis de anticoagulante oral durante las primeras 3 semanas (para rivaroxaban), o durante los primeros 7 días (para apixaban) (10). La

figura 1 recoge las distintas opciones terapéuticas en las distintas fases de tratamiento de la ETV.

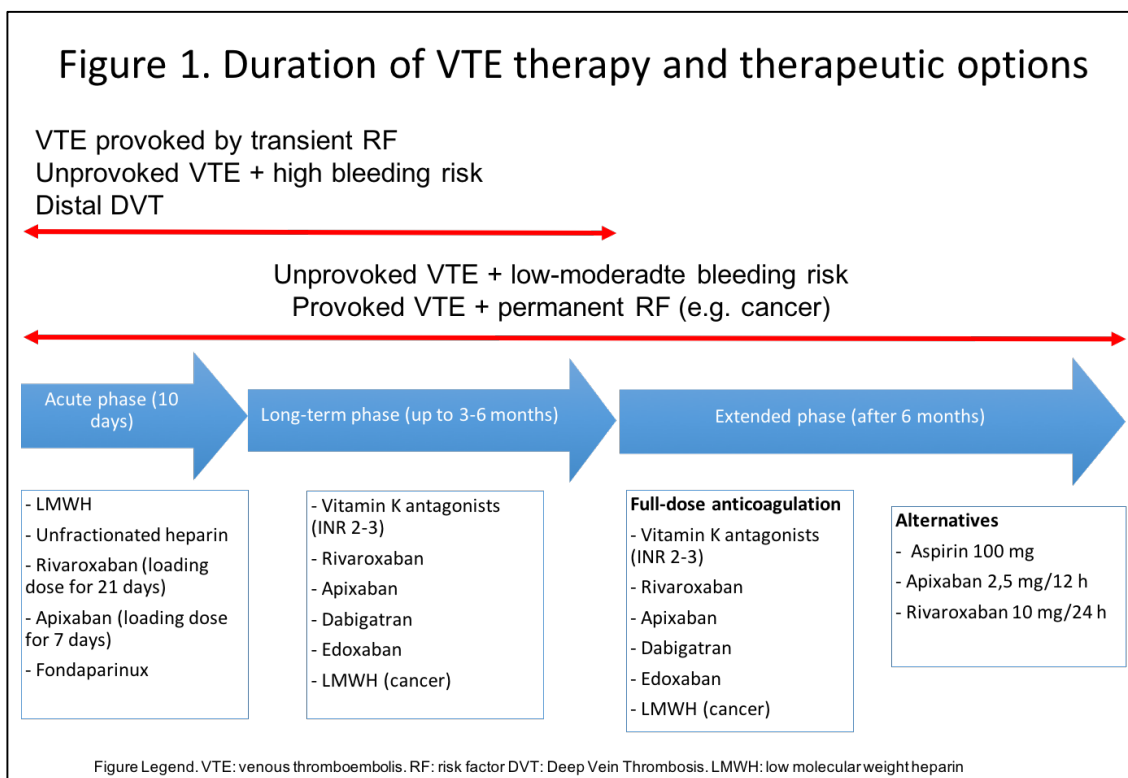


Figura 1. Opciones terapéuticas en ETV en las distintas fases de tratamiento* (VTE=venous thromboembolism. RF=risk factor. DVT=deep vein thrombosis. LMWH=low molecular weight heparin. INR=International Normalized Ratio).

*Extraído del artículo nº3 de la presente tesis. (Peñalosa E, et al. Ann Med 2018; 50:666)

5.1.a Anticoagulantes clásicos

Anticoagulantes parenterales. Los anticoagulantes parenterales, que incluyen la heparina no fraccionada (HNF) intravenosa, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) subcutáneas y el fondaparinux subcutáneo, permiten alcanzar una anticoagulación de forma inmediata (13).

Heparina no fraccionada (HNF). De administración intravenosa, la HNF ejerce fundamentalmente su acción anticoagulante uniéndose a la antitrombina III e induciendo un cambio en la conformación de la misma, que aumenta su capacidad inhibitoria sobre la trombina (factor II activado) y el factor X activado. La HNF es el tratamiento de elección en pacientes con embolia pulmonar que van a ser sometidos a reperfusión primaria o en aquellos con insuficiencia renal (filtrado glomerular <30

ml/min) u obesidad supermórbida (14). La HNF precisa monitorización, que se realiza a controlando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). Entre los efectos secundarios de la HNF se encuentra, además del sangrado, un riesgo en torno al 5% de trombopenia inducida por heparina (TIH), causada por la producción de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4. La HNF posee un antídoto, el sulfato de protamina, capaz de revertir la actividad anticoagulante de forma inmediata (14,15).

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Al igual que la HNF, las HBPM ejercen su acción uniéndose a la antitrombina III y modificando su conformación, con la diferencia de que el efecto inhibidor de las HBPM se ejerce fundamentalmente sobre el factor X activado y de forma mucho menor sobre la trombina. Existen varias HBPM disponibles en el mercado, todas de administración subcutánea. En comparación con HNF, las HBPM tienen una relación dosis-respuesta mucho más predecible, por lo que no necesitan monitorización; por otro lado, su menor unión al factor plaquetario 4 condiciona menor riesgo de desarrollo de TIH (<1%) (16,17). En general, se prefieren las HBPM a la HNF como anticoagulación inicial en ETV por su menor riesgo de sangrado (18-22). A diferencia de la HNF, el sulfato de protamina neutraliza sólo parcialmente la actividad anticoagulante de las HBPM (10).

Fondaparinux. Análogo sintético del pentasacárido de la heparina sulfato, de administración subcutánea, ejerce su actividad anticoagulante al interactuar con la antitrombina III, con actividad exclusivamente anti-Xa. Presenta una vida media de 17-21 horas y tiene buena biodisponibilidad. No necesita monitorización. Su eliminación es exclusivamente renal, por lo que está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular (FG) <30 ml/min y se debe ajustar la dosis en pacientes con FG 30-50 ml/min (19). Su larga vida media y la necesidad de ajuste de dosis a función renal hacen que su uso sea menos extendido en la práctica clínica habitual. No se han descrito casos de TIH con fondaparinux (23).

Antagonistas de la vitamina K (AVK). Los antagonistas de la vitamina K han sido el tratamiento anticoagulante oral de elección durante más de 50 años. Ejercen su efecto impidiendo la correcta oxidación-reducción de la vitamina K, necesaria para la síntesis

de los factores de la coagulación II, VII, IX, X. Entre sus ventajas se encuentra su bajo coste, su amplia experiencia de uso, la posibilidad de medir el efecto anticoagulante de forma rápida y sencilla y la disponibilidad de antídoto (vitamina K). Por otro lado, los AVK tienen una marcada variabilidad dosis-respuesta, múltiples interacciones con fármacos y alimentos y precisan por ello una frecuente monitorización de los niveles de anticoagulación. La monitorización de la actividad anticoagulante de los AVK se efectúa a través del *International Normalized Ratio* (INR), que se calcula a partir del tiempo de protrombina. Entre los AVK se encuentran warfarina, acenocumarol, fenprocumon, fenidiona y flunidiona, con una vida media variable de unos a otros. El acenocumarol (Sintrom®) es el AVK más utilizado en España. En pacientes con ETV se recomienda iniciar los AVK tan pronto como sea posible, preferiblemente al mismo tiempo que la anticoagulación parenteral (11,24).

5.1.b Anticoagulantes orales de acción directa

Los anticoagulantes de acción directa (ACODs) han desplazado a los AVK como anticoagulantes de administración oral de elección en la ETV en pacientes sin cáncer, como así recogen las guías clínicas (25). Su ventaja consiste en que son tan eficaces como el tratamiento convencional (anticoagulación parenteral seguida de AVK), 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. Además, su acción no se ve interferida por alimentos (a diferencia de los AVK) y tienen pocas interacciones con otros fármacos (9,26).

Hasta la fecha, los ACODs aprobados para su uso en ETV son dabigatran (anti-IIa), rivaroxaban, apixaban y edoxaban (anti-Xa). Su eficacia y seguridad se demuestra principalmente en los ensayos clínicos en fase III y posteriormente en diversos metaanálisis realizados sobre estos ensayos con comparaciones con el tratamiento convencional, así como en diversos estudios de vida real post-comercialización.

Las dosis de ACODs deben ajustarse a lo indicado en ficha técnica, ya que se ha observado una tendencia en ciertas ocasiones a utilizar dosis menores de las indicadas

con un resultado de menor eficacia, sin reducción del riesgo de sangrado (27). En la tabla 1 se exponen las características principales de los ACODs (28).

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Biodisponibilidad	3-7%	66% sin alimento y 100% con alimento	50%	62%
Aclaramiento renal	80%	33%	25%	33%
Metabolismo hepático por CYP3A4	No	Sí (moderada contribución a la eliminación)	Sí (moderada contribución a la eliminación)	Mínima (< 4% de eliminación)
Absorción intestinal mediante gp-P	Sí	Sí	Sí	Sí
Absorción con alimentos	No efecto	39% más	No efecto	6-22% más (mínimo efecto)
Vida media	12-17 horas	5-9 horas (joven) 11-13 horas (adulto)	12 horas	10-14 horas
Antídoto	Idarucizumab	Andexanet-alfa*	Andexanet-alfa*	Andexanet-alfa*

Tabla 1. Características principales de los diferentes ACODs (*Andexanet-alfa está aprobado por la FDA pero aún no disponible en España). Modificado de Heidbuchel H, et al. *Europace*. 2015;17:1467-507. (28)

5.2 La escala SAME-TT₂R₂

La eficacia y seguridad del tratamiento con AVK están marcadas principalmente por el tiempo en rango terapéutico (número de controles de INR dentro del rango). Así, un porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) mayor a 75% indicaría un buen control de la anticoagulación con AVK (29,30). La capacidad de identificar a aquellos pacientes que presentarán mal control de anticoagulación con AVK podría ser de utilidad para establecer la indicación adecuada de los ACODs, al identificar a la población que más se beneficiaría de su prescripción. En este sentido, la escala SAME-TT₂R₂ ha sido propuesta recientemente para tratar de predecir la calidad de la anticoagulación en pacientes tratados con AVK. Esta escala emplea parámetros epidemiológicos sencillos de uso habitual en la práctica clínica para obtener una puntuación (31). (Tabla 1).

En la descripción original de la escala, realizada en pacientes con fibrilación auricular, se identificaron 2 grupos en función de su puntuación (0-1; ≥ 2), siendo los pacientes pertenecientes al primer grupo en los que se predice un mejor control con AVK. Los pacientes con puntuación ≥ 2 presentarían un peor control de la anticoagulación, y en consecuencia serían candidatos a iniciar tratamiento con terapias

alternativas como los ACODs (31). Hasta la fecha de plantearse una de las publicaciones de esta tesis, la escala SAMEe-TT₂R₂ había sido validada en pacientes con fibrilación auricular, pero no en ETV.

	Definición	Puntos
S	Sexo femenino	1
A	Edad (A ge) <60 años	1
Me	Historia médica (M edical history) ≥2 comorbilidades	1
T	Tratamiento (fármacos que interactúan con AVK: amiodarona)	1
T	Tabaco (últimos 2 años)	2
R	Raza no blanca	2

Tabla 2: Acrónimo y definición de la escala SAME-TT₂R₂. Adaptado de Apostolakis S, et al. Chest. 2013;144:1555. (31)

5.3 ACODs en vida real

La eficacia y seguridad de los ACODs en pacientes con ETV se demostró en los ensayos pivotaes (un total de 6) con los diferentes fármacos, que incluyeron 27.023 pacientes con ETV aguda: RE-COVER I y II con dabigatran (32), EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE con rivaroxaban (33,34), AMPLIFY con apixaban (35) y HOKUSAI-VTE con edoxaban (36). En todos ellos, el objetivo primario de eficacia fue la ETV recurrente o la muerte relacionada con ETV y el objetivo de seguridad fue el sangrado mayor o el compuesto por sangrado mayor y sangrado clínicamente relevante no mayor. En un metaanálisis de todos los ensayos mencionados juntos se observó un 2% de recurrencia o muerte con ACODs y 2,2% con el tratamiento convencional (9), lo que supone un 10% de mayor eficacia (RR 0,90; IC 95% 0,77-1,06), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística, pero sobre todo destacaba una reducción de sangrado mayor de 39% (RR 0,61; IC 95% 0,45-0,83) con una reducción de 63% de sangrado intracraneal (RR 0,37; IC 95% 0,21-0,68), de 64% de sangrado fatal (RR 0,36; IC 95% 0,15-0,84) y también de sangrado clínicamente relevante no mayor de 27% (RR 0,73; IC 95% 0,58-0,93). De todo ello se deduce que los ACODs son eficaces y más seguros que los AVK.

La tabla 3 resume las características y principales resultados de los ensayos pivotaes de los diferentes ACODs en ETV.

Estudio	RECOVER I y II	EINSTEIN DVT	EINSTEIN PE	AMPLIFY	HOKUSAI
ACOD	Dabigatran	Rivaroxaban	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Cita	Schulman S et al (32)	Einstein PE Invest(33)	Einstein Invest (34)	Agnelli G et al (35)	HOKUSAI Invest (36)
Esquema terapéutico	150 mg/12 horas	15 mg/12 h x 3 sem, luego 20 mg/24 h	15 mg/12 h x 3 sem, luego 20 mg/24 h	10 mg/12 h x7 días luego 5 mg/12 h	60 mg/día (30 mg/día si FG 30-50 ml/min, <60 Kg o potente inhibidor gp-P)
Comparador	Warfarina	Warfarina	Warfarina	Warfarina	Warfarina
Tº tratamiento	6 meses	3, 6 ó 12 meses (predefinido)	3, 6 ó 12 meses (predefinido)	6 meses	3-12 meses (flexible)
N	5.107	3.449	4.832	5.395	8.292
Pacientes con EP	22,2%	0	75,2%	25,2%	30,4%
Objetivo 1º eficacia: ETV recurrente o muerte relacionada	2,4% vs 2,2% HR: 1,09 (0,76-1,57)	2,1% vs 3% HR: 0,68 (0,44-1,04)	2,1% vs 1,8% HR:1,12 (0,75-1,68)	2,3% vs 2,7% RR: 084 (0,60-1,18)	3,2% vs 3,5% HR 0,89 (0,70-1,13)
Mortalidad global	1,8% vs 1,8% HR: 1 (0,67-1,51)	2,2% vs 2,9% HR: 0,67 (0,44-1,02)	2,4% vs 2,1% HR: 1,13 (0,77-1,65)	1,5% vs 1,9% RR: 0,79 (0,53-1,19)	3,2% vs 3,1%
Objetivo 1º seguridad: sangrado mayor	1,4% vs 2% HR 0,73 (0,48-1,11)	8,1% vs 8,1% HR: 0,97 (0,76-1,22)	10,3% vs 11,4% HR: 0,90 (0,76-1,07)	0,6% vs 1,8% RR: 0,31 (0,17-0,55)	8,5% vs 10,3% HR: 0,81 (0,71-0,94)

Tabla 3. Ensayos pivotaes de los diferentes ACODs en enfermedad tromboembólica venosa. (ACOD: anticoagulante oral directo; EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa).

Los estudios post-comercialización o "de vida real" tienen un nivel de evidencia más bajo en comparación con los ensayos y dichos datos no deben utilizarse para contradecir los hallazgos de los ensayos controlados aleatorizados. Idealmente, los estudios de vida real reproducirán los resultados de los ensayos, lo que demostraría de manera tranquilizadora la validez externa del ensayo en una población más amplia. La validez externa no puede ser probada por datos observacionales. En este contexto, los estudios de vida real sólo pueden generar nuevas hipótesis que luego deben abordarse en comparaciones aleatorias de nuevo diseño con una mejor validez externa (37).

En este sentido, los pacientes tratados con ACODs en vida real difieren de aquellos incluidos en los ensayos pivotaes, habitualmente más estrictos en cuanto a sus criterios de inclusión y exclusión. En un reciente estudio de seguimiento sobre 18.853 tratados con ACODs en el Registro Informatizado de Enfermedad

TromboEmbólica (*RIETE*), el 19% de los pacientes presentó al menos un criterio de exclusión para los ensayos en los cuales se basó su indicación, lo que sugiere que, en la práctica clínica, el uso de los ACODs a menudo se extiende más allá de los ensayos disponibles y la ficha técnica del fármaco (38).

La evidencia disponible sobre ACODs en vida real para el tratamiento de la ETV aguda proviene de estudios prospectivos de no-intervención de fase IV (como los estudios *XALIA* o *PREFER in VTE*) (39,40) y de registros de pacientes (como *RIETE*, *SWIVTER* o *DRESDEN NOAC REGISTRY*) (41-43). Los resultados de estos estudios confirman en gran medida los hallazgos de los mencionados ensayos de fase III aunque, hasta ahora, los datos disponibles se refieren en su mayoría a rivaroxaban (37), pues fue el primero de los ACODs que obtuvo la indicación para el tratamiento de la ETV aguda.

5.4 ACODS en situaciones especiales

5.4.a Elección del tipo de anticoagulante

La elección del tipo de anticoagulante a utilizar cuando se diagnostica ETV depende de varios factores que incluyen el tipo de ETV (TVP vs EP), la severidad del cuadro clínico y las características del paciente. Cuando se introduce la anticoagulación oral, la elección entre fármacos AVK o ACODs depende también de las características del paciente (edad, comorbilidad, interacciones farmacológicas, etc.), además de la preferencia personal de éste y del médico.

Los fármacos AVK son de elección en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) aunque rivaroxaban, apixaban y edoxaban pueden ser utilizados según ficha técnica con aclaramientos entre 15 y 30 ml/min. En pacientes con insuficiencia hepática severa con coagulopatía, pacientes con < 18 años y mujeres embarazadas o dando lactancia, los ACODs están contraindicados debiendo usarse AVK (salvo en embarazo, donde únicamente pueden utilizarse HBPM). En pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) con trombosis arterial es de preferencia el uso de AVK por la escasa experiencia de los ACODs en esta situación, y porque un ensayo que comparó rivaroxaban con AVK en pacientes con SAF de alto riesgo

demostró un aumento del riesgo de trombosis recurrente en la rama de rivaroxaban (44-46). En pacientes con cáncer y trombosis sigue siendo de primera elección la HBPM aunque ya han sido publicados ensayos que demuestran la utilidad de los ACODs en pacientes seleccionados (47-49). En los pacientes obesos con peso de > 120 Kg tampoco hay datos suficientes para el uso de ACODs.

5.4.b ACODs en el tratamiento extendido de la ETV

De especial relevancia es la revolución que han supuesto los ACODs a dosis reducidas (concretamente apixaban y rivaroxaban) en la prevención de recurrencias de ETV en la fase extendida del tratamiento (a partir del sexto mes) (*Figura 1*). La tasa de recurrencia al suspender el tratamiento anticoagulante en pacientes que han sufrido un episodio de ETV idiopático o no provocado (es decir, sin un factor de riesgo identificable) es de 10% en el primer año hasta alcanzar 30% a los 5 años (50-52). Sin embargo, la principal limitación para la anticoagulación a largo plazo en estos pacientes es el riesgo de sangrado, que se estima globalmente en torno a 2,7% anual, con una tasa de mortalidad del 2-18% (51-53).

El ensayo AMPLIFY-EXT comparó apixaban a 2 dosis diferentes (2,5 mg o 5 mg dos veces al día) durante 12 meses con placebo para la prevención secundaria de ETV después de 6-12 meses de tratamiento anticoagulante inicial, en pacientes tras un primer episodio de ETV sintomática. Este estudio mostró que la anticoagulación prolongada con apixaban en ambas dosis redujo el riesgo de ETV recurrente sin aumentar la tasa de sangrado (54). En el ensayo EINSTEIN CHOICE, pacientes que habían completado de 6 a 12 meses de anticoagulación fueron aleatorizados a recibir rivaroxaban a dosis plenas (20 mg), dosis reducidas (10 mg) o aspirina. Se demostró que rivaroxaban a dosis reducidas es igual de eficaz que la dosis de 20 mg en la prevención de recurrencias y más eficaz que aspirina, sin aumento significativo del riesgo de sangrado con respecto a aspirina (55).

Por tanto, existen varias opciones de tratamiento "extendido" en pacientes con un primer episodio de ETV no provocada que han cumplido 6 meses de tratamiento anticoagulante a dosis plenas, que posteriormente detallaremos.

5.4.c ACODs en otros contextos clínicos

Existen, sin embargo, numerosos contextos clínicos concretos donde la eficacia de los ACODs no ha sido estudiada o recogida en los ensayos clínicos, y cuyo conocimiento es esencial para una adecuada decisión terapéutica en estos pacientes. Estos contextos clínicos pueden incluir desde situaciones ampliamente reconocidas (como las diferentes trombofilias genéticas, hereditarias o adquiridas) hasta situaciones muy poco frecuentes (como la flegmasia cerúlea dolens, el síndrome de vena cava superior, pacientes sometidos a trombolisis fármaco-mecánica, o la embolia por cuerpos extraños, entre otros). En estos últimos, por su rareza, la evidencia es inexistente o se basa, en la mejor de las situaciones, en la comunicación de casos clínicos o series con escaso número de pacientes.

6 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

Pregunta de investigación 1. No existen diferencias en el control de la anticoagulación oral en pacientes con ETV tratados con AVK en función de la puntuación de la escala SAME-TT₂R₂ [0-1; ≥2].

Pregunta de investigación 2. El anticoagulante oral directo rivaroxaban es eficaz y seguro para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en los resultados de vida real, lo que respalda los resultados de los ensayos clínicos pivotaes EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE.

Pregunta de investigación 3. Los anticoagulantes orales directos pueden utilizarse en situaciones clínicas atípicas o de baja prevalencia en las que la evidencia científica de dichos fármacos es muy baja.

Objetivos

1. Investigar si la escala SAME-TT₂R₂ es capaz de predecir qué pacientes presentarán mal control de INR en una cohorte de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) tratados con antagonistas de la vitamina K y determinar la prevalencia de los distintos ítems que componen dicha escala.
2. Analizar el perfil clínico, la evolución y las complicaciones del tratamiento con rivaroxaban en una cohorte de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa tratados en vida real, incluyendo aquellos pacientes que tenían criterios de exclusión para los ensayos pivotaes de dicho fármaco.
3. Investigar si las escalas HAS-BLED y RIETE son útiles para predecir el riesgo de sangrado en una cohorte de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa tratados con rivaroxaban en vida real.

4. Actualizar la evidencia reciente existente respecto al papel de los anticoagulantes orales directos en el tratamiento extendido de la enfermedad tromboembólica venosa, con especial enfoque en el papel de las dosis bajas de dichos fármacos.

5. Describir la experiencia con anticoagulantes orales directos en situaciones clínicas especiales en la que existe poca o nula evidencia científica sobre su uso (flegmasia cerúlea dolens, síndrome de vena cava superior, trombolisis fármaco-mecánica y embolia de metacrilato).

7 PUBLICACIONES (MATERIAL Y MÉTODOS)

7.1 ARTÍCULO 1

"Evaluation of the SAME-TT2R2 score to predict the quality of anticoagulation control in a cohort of patients with venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists"

Demelo-Rodríguez P, Postigo-Esteban E, García-Fernández-Bravo I, Agud M, Calpena S, Camacho M, del Toro-Cervera J.

Thrombosis Research, Volume 147, Pages 58-60, 2016.

DOI: [10.1016/j.thromres.2016.09.021](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.09.021).



Correspondence

Evaluation of the SAME-TT2R2 score to predict the quality of anticoagulation control in a cohort of patients with venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists



Keywords:

Acenocoumarol
Warfarin; venous thromboembolism
International normalized ratio
Anticoagulants

1. Introduction

Venous thromboembolism (VTE) has an incidence of between 1.38 and 1.84 per 1000 inhabitants-year, with a recurrence rate of 5.5% and a case fatality rate of 9.2% per year [1,2]. Therefore, the management of this condition requires recurrence prevention, often through prolonged anticoagulant treatment.

Direct oral anticoagulants (DOAC), recently introduced, have a different mechanism of action; they have demonstrated non-inferiority in the treatment and recurrence prevention of VTE in several clinical trials, with a better security profile [3–5]. Moreover, these drugs do not require blood monitoring. However, the widespread use of DOAC is limited in clinical practice in our environment due to the elevated price.

The efficacy and safety of VKA treatment is marked mainly by the time in therapeutic range (TTR), calculated according to the number of INR controls below, within or above the therapeutic range. Therefore, the ability to identify those patients who will present poor anticoagulation control with VKA may be useful to establish the indication of DOAC rather than VKA. The SAME-TT2R2 score has recently been proposed to predict the quality of anticoagulation in patients treated with VKA. This score uses simple epidemiological parameters easily available in clinical practice. In the original description of the scale, conducted in patients with atrial fibrillation, two groups were identified according to their score (0–1, ≥ 2), with patients in the first group showing a better anticoagulation control than patients in the second group. The score demonstrated good discrimination performance in the internal validation cohort with 1019 patients and the external validation cohort with 286 patients (c-index, 0.72; 95% CI, 0.64–0.795; and c-index, 0.7; 95% CI, 0.57–0.82, respectively) [6].

The aim of this study is to evaluate the capacity of SAME-TT2R2 score to predict quality of anticoagulation control in a cohort of patients with acute VTE treated with VKA.

2. Material and method

This is an observational prospective cohort study where the study subjects were selected from the population of the Venous

Thromboembolism Unit of a tertiary hospital. We recruited consecutive patients with acute VTE who received VKA for >90 days. Events included were isolated pulmonary embolism (PE), isolated deep-vein thrombosis (DVT) or the combination of both. We collected all variables included in the SAME-TT2R2 score (female sex, age <60 years, medical history [>2 comorbidities], treatment [interacting drugs: e.g. amiodarone], tobacco [doubled], race [doubled]).

TTR was calculated allowing a maximum interval between measurements of 60 days and a minimum of 3 determinations. INR controls during the first month of VKA therapy were excluded to improve the predictive capacity of the score. TTR was calculated using both the Rosendaal method and the percentage of INR in therapeutic range. INR controls were obtained in the setting of primary care with a median TTR value of 66%. Thus, we decided to establish a cut-off of good TTR of 65%.

The study was conducted following the requirements of the Ethics Committee of our center.

Quantitative variables are expressed as mean and standard deviation and qualitative variables as percentage. After performing the Kolmogorov-Smirnov test for quantitative variables, hypothesis testing performed were Student's *t*-test for variables with normal distribution and Mann-Whitney *U* test for variables with non-normal distribution. For qualitative dependent variables, the Chi-square test was used. Statistical analyses were performed using SPSS software, version 19.

3. Results

135 patients with acute VTE treated with VKA for >90 days were included. 50.4% were female with a median age of 66 years. Prevalence of comorbidities included in the score was: arterial hypertension (51.9%), diabetes (18.5%), coronary artery disease (3.7%), peripheral artery disease (3.0%), heart failure (3.7%), previous stroke (5.2%), pulmonary disease (17.0%), renal or liver disease (15.6%) and smoking (18.5%). The most frequent event was DVT of lower limb (49.6%) followed by isolated PE (34.1%), DVT + PE (14.1%) and DVT in other location (2.2%). All patients were treated with acenocoumarol. The median TTR of the sample during the follow-up period was 66.0%. The total duration of treatment with VKA was 72.668 patient-years.

Results of the SAME-TT2R2 score as well as the quality of anticoagulation control based on the SAME-TT2R2 score groups [0–1 or ≥ 2] are shown in Table 1. The majority of patients had a score of 4. Only 2 patients achieved a score ≥ 5 , with no patients with 7 or 8 points. No significant differences in INR controls within range were found between patients with score 0–1 vs ≥ 2 ($64.7 \pm 19.5\%$ vs $66.0 \pm 20.5\%$, $p = 0.728$). Moreover, no differences were found in INR controls above ($21.5 \pm 18.1\%$ vs $21.2 \pm 21.3\%$, $p = 0.605$) or below ($3.9 \pm 14\%$ vs $2.9 \pm 15.9\%$, $p = 0.517$) the therapeutic range. The power of the test was 0.74 with a beta error of 0.26.

Analyzing the predictive capacity of the test, using a TTR cut-off of 65%, a sensitivity of 31.8%, a specificity of 66.7%, a positive predictive value of 47.7% and negative predictive value of 50.6% were obtained.

Table 1

SAMe-TT₂R₂ score and percentage of time spent below, within or above the therapeutic range.

SAMe-TT ₂ R ₂ score	N	Time within therapeutic range ¹	Time within therapeutic range ²	Time below therapeutic range ¹	Time above therapeutic range ¹
0	27	60,9%	56,4%	24,6%	14,5%
1	64	66,3%	61,8%	20,1%	13,6%
2	24	63,3%	58,2%	26,0%	10,7%
3	12	68,2%	61,2%	13,9%	17,9%
4	6	65,7%	60,7%	20,5%	13,9%
5	1	76,0%	64,0%	13,0%	11,0%
6	1	95,0%	90,0%	0,1%	0,0%
7	0	NC	NC	NC	NC
8	0	NC	NC	NC	NC
SAMe-TT ₂ R ₂ score groups:					
0-1	91	64,7% ± 19,5	60,2% ± 18,9	21,5% ± 18,1	13,9% ± 14,2
≥2	44	66,0% ± 20,5	60,2% ± 20,5	21,2% ± 21,3	12,9 ± 15,9
p-value		0,728	1000	0,605	0,517

NC = Not calculable.

1 = Calculated with Rosendaal method.

2 = Calculated with percentage of INR in therapeutic range.

The ROC curve for the score groups (0-1, ≥2), showed an area under the curve 0.517. Thus, the SAMe-TT₂R₂ score has a low capacity of discrimination (Fig. 1).

4. Discussion

The SAMe-TT₂R₂ score has been validated in different populations with atrial fibrillation, where it has shown that a higher score (≥2) predicts poorer control of anticoagulation in patients treated with VKA with non-valvular atrial fibrillation and atrial fibrillation of any etiology [6-9]. However, the study by Skov et al., with a sample of 182 patients with excellent INR control (median TTR of 76%), found no significant differences [10]. Moreover, a higher score has also been found to be associated with adverse outcomes such as thrombosis, hemorrhage and death in patients with atrial fibrillation [7-9], although this association was not found in the study by Poli et al. [11].

This score would be helpful to identify patients who presumably will present good INR control with VKA (those with score ≤ 1) and those

who will present poor INR control (score ≥ 2), i.e., more time outside the therapeutic range. However, the predictive capacity of the scale in different studies has been modest, with values of C-statistic ranging from 0.56 and 0.615 with the exception of the original work of Apostolakis et al. that found a C-statistic of 0.72 and 0.712^{6,7}.

To date, studies that have evaluated and validated the SAMe-TT₂R₂ score have been performed mostly in patients with atrial fibrillation [6-10]. A recent study evaluated its usefulness in a cohort of patients with VTE, where they found that SAMe-TT₂R₂ score was useful to predict the quality of anticoagulation control in these patients. However, the capacity of a score ≥ 2 to predict a TTR < 65% was low, with a C-statistic of 0.52 (95% CI: 0.48 to 0.55; *p* = 0.35) with a positive predictive value of 29%. Moreover, these differences were not statistically significant when the first 3 months of treatment were excluded [12]. In our study we decided to exclude the first month of treatment when calculating the TTR, taking into account the poorer INR control during the first days of VKA treatment (when concomitant therapy with heparin is usually administered). This could explain the differences found between our study and the one by Palareti et al. [12]. Furthermore, a study by Abumuaileq et al. in patients with AF was designed excluding the first month of treatment with VKA and using the percentage of international normalized ratios in therapeutic range to determine the value of TTR, obtaining statistically significant differences between the low-risk (0-1) and high-risk group (≥2) [7].

Regarding the variables that compose the SAMe-TT₂R₂ score, in the present study we found some distinctive features compared to previous studies in patients with AF. Thus, in our sample, no patient received amiodarone and prevalence of diseases such as heart failure or ischemic heart disease is found to be less than that found in studies performed in patients with AF (population for which the score was originally designed) [6,7]. However, the prevalence of these items seems to be similar to the work of Palareti et al. in patients with VTE [12]. These differences may explain the low predictive capacity of the score found both in our study and in the study of Palareti et al.

According to the results of this study, SAMe-TT₂R₂ score is not useful as a tool for decision-making in the indication of VKA or DOAC in patients with acute VTE. More studies and perhaps changes in the parameters measured on the score are necessary to validate the score in these patients.

5. Limitations

The main limitation of our study is the limited sample size. It should also be noted that we did not include bleeding or thrombotic events during follow-up, which would have been a valuable information regarding the quality of anticoagulation control.

References

- [1] G.S. Alotaibi, C. Wu, A. Senthilvelan, M.S. McMurtry, Secular trends in incidence and mortality of acute venous thromboembolism: the AB-VTE population-based study, *Am. J. Med.* (2016) [Epub ahead of print].
- [2] I.A. Naess, S.C. Christiansen, P. Romundstad, S.C. Cannegieter, F.R. Rosendaal, J. Hammerstrøm, Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study, *J. Thromb. Haemost.* 5 (2007) 692-699.
- [3] G. Agnelli, H.R. Buller, A. Cohen, M. Curto, A.S. Gallus, M. Johnson, et al., Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.* 369 (9) (2013) 799-808.
- [4] E. Investigators, R. Bauersachs, S.D. Berkowitz, B. Brenner, H.R. Buller, H. Decousus, et al., Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.* 363 (26) (2010) 2499-2510.
- [5] S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar, P. Mismetti, S. Schellong, H. Eriksson, et al., Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism, *N. Engl. J. Med.* 361 (24) (2009) 2342-2352.
- [6] S. Apostolakis, R.M. Sullivan, B. Olshansky, G.Y. Lip, Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score, *Chest* 144 (5) (2013) 1555-1563.
- [7] R.R. Abumuaileq, E. Abu-Assi, S. Raposeiras-Roubin, A. Lopez-Lopez, A. Redondo-Dieguez, D. Alvarez-Iglesias, et al., Evaluation of SAMe-TT₂R₂ risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients

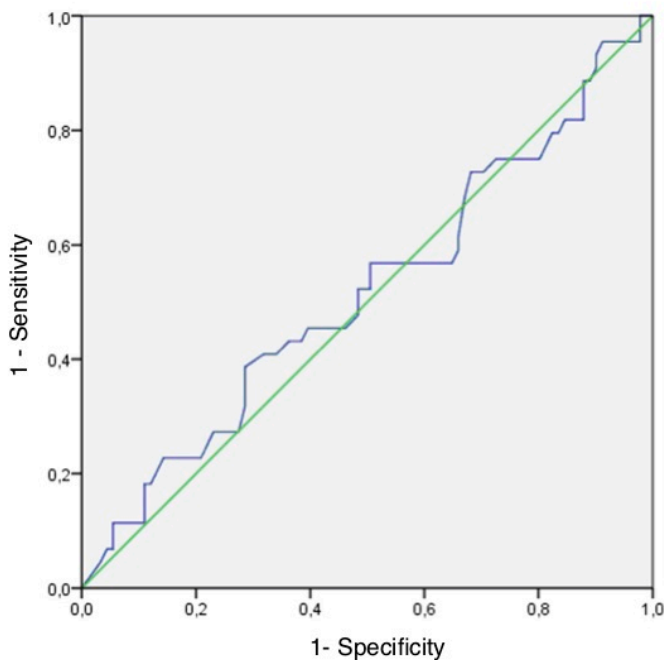


Fig. 1. ROC curve.

- with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists, *Europace* 17 (5) (2015) 711–717.
- [8] G.Y. Lip, K. Haguenoer, C. Saint-Etienne, L. Fauchier, Relationship of the SAME-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation, *Chest* 146 (3) (2014) 719–726.
- [9] P. Gallego, V. Roldan, F. Marin, J. Galvez, M. Valdes, V. Vicente, et al., SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation, *Am. J. Med.* 127 (11) (2014) 1083–1088.
- [10] J. Skov, E.M. Bladbjerg, M.V. Bor, J. Gram, SAME-TT2R2 does not predict time in therapeutic range of the international normalized ratio in patients attending a high-quality anticoagulation clinic, *Chest* 145 (1) (2014) 187–188.
- [11] D. Poli, E. Antonucci, S. Testa, G.Y. Lip, A prospective validation of the SAME-TT2R 2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin, *Intern. Emerg. Med.* 9 (4) (2014) 443–447.
- [12] G. Palareti, E. Antonucci, G.Y. Lip, S. Testa, G. Guazzaloca, A. Falanga, et al., The SAME-TT2R2 score predicts the quality of anticoagulation control in patients with acute VTE. A real-life inception cohort study, *Thromb. Haemost.* 115 (6) (2016) 1101–1108.

Pablo Demelo-Rodríguez

Venous Thromboembolism Unit, Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Corresponding author at: C/ Juan Bravo 58 4º 429, Madrid, CP 28006, Spain.

E-mail address: pbdemelo@hotmail.com.

Andrea Postigo-Esteban

Department of Cardiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Irene García-Fernández-Bravo

Martín Agud

Silvia Calpena

Mario Camacho

Jorge del Toro-Cervera

Venous Thromboembolism Unit, Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

23 June 2016

Available online 21 September 2016

7.2 ARTÍCULO 2

"Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in real life: a single-center prospective study"

Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, García-Fernández-Bravo I, Piqueras-Ruiz S, Álvarez-Sala-Walther L, del Toro-Cervera J.

Medicine (Baltimore), Volume 98, Issue 3, Page e14093, January 2019.

DOI: 10.1097/MD.00000000000014093.

Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in real life

A single-center prospective study

Pablo Demelo-Rodríguez, MD^{a,b,c,*}, Francisco Galeano-Valle, MD^{a,b,c}, Irene García-Fernández-Bravo, MD^a, Sandra Piqueras-Ruiz, MD^a, Luis Álvarez-Sala-Walther, PhD^{b,c}, Jorge del Toro-Cervera, PhD^{a,b,c}

Abstract

The clinical profile, evolution and complications of treatment with rivaroxaban in a cohort of patients presenting with venous thromboembolism (VTE) were analyzed in an observational, non-interventional and prospective study.

A total of 111 patients were included in the study. Clinical data were collected from the medical history of the patients and recorded in a specific database.

Mean age was 63.8 ± 17.4 years, 53.2% of patients were men, 55.9% had at least another concomitant condition, and 40.9% at least 1 VTE risk factor. 54.1% of patients presented with deep venous thrombosis, 32.4% with pulmonary embolism and 13.5% with both conditions simultaneously. The 61% of patients were admitted to hospital and mean hospital length-of-stay was 8.8 ± 9.9 days. After a mean follow-up 530 ± 464 days (median follow-up of 405 days), 3.9% of patients died and VTE recurrence occurred in 2.9% of patients. While receiving rivaroxaban, a first bleeding complication occurred in 8.1%; all events were minor bleeding.

Our study supports the current literature data and confirms the similar results of real-life VTE patients with those enrolled in the rivaroxaban pivotal clinical trials. Rivaroxaban may facilitate outpatient treatment and might be considered as a first-line therapy for the management of VTE patients.

Abbreviations: CT = computed tomography, DOACs = direct oral anticoagulants, DVT = deep venous thrombosis, IQR = interquartile range, PE = pulmonary embolism, SD = standard deviation, VKA = vitamin K antagonists, VTE = venous thromboembolism.

Keywords: anticoagulation, deep venous thrombosis, direct oral anticoagulants, pulmonary embolism, rivaroxaban, venous thromboembolism

1. Introduction

Venous thromboembolism (VTE), that include deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is a major health care problem. Although the exact incidence of VTE is unknown, the estimated annual incidence rates of VTE among people of European ancestry range from 104 to 183 per 100,000 person-years.^[1,2] In addition, VTE is the third cause of vascular death after myocardial infarction and stroke.^[3,4] Moreover, the

risk of recurrence among survivors is approximately 10% per patient during the first year after the event and the costs associated with VTE are considerable.^[3,5-7]

The treatment of choice for VTE is anticoagulation.^[6] Traditionally, standard therapy comprised low-molecular-weight heparin (LMWH) followed by vitamin K antagonists (VKA).^[6,8] However, the introduction of direct oral anticoagulants (DOACs) in clinical practice may have changed this pattern,^[9] due to the advantages of DOACs over VKA.^[9-11]

Rivaroxaban is a once-daily direct factor Xa inhibitor indicated for the management of VTE.^[12] In the EINSTEIN-DVT study, rivaroxaban was as effective and safe as standard therapy for acute treatment of symptomatic DVT.^[13] In the continued-treatment study, compared with placebo, rivaroxaban 20mg once daily was superior in terms of efficacy, without a significant increase in the risk of major bleeding.^[13] In the EINSTEIN-PE study that included patients with acute symptomatic PE with or without DVT, rivaroxaban was noninferior to standard therapy (enoxaparin followed by VKA) with regard to the risk of symptomatic recurrent VTE. However, treatment with rivaroxaban was associated with a lesser risk of major bleeding.^[14] In the pooled analysis of both studies, rivaroxaban had a similar efficacy than standard therapy, but importantly, with a lesser risk of major bleeding.^[15] Besides, lower doses of rivaroxaban have shown efficacy in the prevention of VTE in the extended phase (beyond the first 3–6 months).^[16]

The strict inclusion/exclusion criteria of clinical trials may limit the external validity of these studies.^[17] In this context, observational studies may provide relevant information and may

Editor: Hua Ling.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

^a Venous Thromboembolism Unit, Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, ^b Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, ^c Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

* Correspondence: Pablo Demelo-Rodríguez, Venous Thromboembolism Unit, Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain (e-mail: pbdemelo@hotmail.com).

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

Medicine (2019) 98:3(e14093)

Received: 1 October 2018 / Received in final form: 28 November 2018 / Accepted: 19 December 2018

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000014093>

help to establish the effectiveness and safety of a drug in routine practice. To date, only a small number of studies, many of them with a retrospective design, analyzing the use of rivaroxaban in VTE patients in clinical practice have been published and more information is warranted.^[18–27]

The objective of this study was to analyze the clinical profile, evolution, and complications of treatment with rivaroxaban in a cohort of patients presented with VTE.

2. Methods

This was an observational, non-interventional and prospective study. All patients with a diagnosis of VTE treated with rivaroxaban and admitted in the VTE unit of the Internal Medicine department of University Hospital Gregorio Marañón between January 2014 and September 2017 were consecutively included. The local Clinical Research Ethics Committee of the hospital approved this study. Informed consent was obtained from patients prior to the inclusion in the study.

Clinical data were collected from the medical history of the patients and recorded in a specific database. Biodemographic data, cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, other concomitant conditions, type of VTE (DVT, PE or both) and VTE risk factors were recorded. In addition, dose and duration of treatment with rivaroxaban were also collected. Diagnosis of VTE was established with venous doppler ultrasound or computed tomography (CT) for DVT and CT contrast angiography or ventilation/perfusion scintigraphy for PE. Patients follow-up was performed in the VTE clinic.

Data about hospitalizations, VTE recurrence, bleeding (severity and origin) and mortality during the follow-up were analyzed. The risk of bleeding was calculated according to the RIETE (0 points: low risk; 1 to 4 points: intermediate risk; >4 points: high risk) and the HAS-BLED scores (0 points: low risk; 1 to 2 points: intermediate risk; ≥3 points: high risk).^[28,29] Whether patients met inclusion criteria for the EINSTEIN studies was also analyzed.^[13,14]

The dose of rivaroxaban was adjusted to the recommendations for patients with VTE according to the drug data sheet.

3. Statistical analysis

Qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies, and quantitative variables were expressed as measures of central tendency and dispersion (mean and standard deviation [SD] or median and interquartile range [IQR] in the case of variables with a non-normal distribution). To compare proportions, the chi-square test or Fisher test were used, according to the sample size. To compare 2 means, the Mann-Whitney *U* test was performed. Statistical significance was set at a *P* value < .05. The statistical analyses were performed using SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

4. Results

A total of 111 patients were included in the study (all patients had a history of VTE, received rivaroxaban at some point and were follow-up regardless patients remained on rivaroxaban). Mean age was 63.8±17.4 years (53.2% men). The 54.1% of patients presented with DVT, 32.4% with PE, 13.5% with both conditions simultaneously. 61% of patients were admitted to hospital. VTE risk factors are presented in Table 1. The 40.9% of patients had at least one VTE risk factor with 59.1% of the events

Table 1

Baseline clinical characteristics of the study population (n=111).

Variable	Value
Biodemographic data	
Age (years)	63.8±17.4
Sex, male (%)	53.2
Caucasian (%)	97.3
Latin American (%)	2.7
Physical examination	
Body weight (Kg)	77.5±13.7
Height (cm)	168.1±9.8
Body mass index (Kg/m ²)	27.5±3.9
Systolic blood pressure (mmHg)	131.3±25.5
Cardiovascular disease	
Hypertension (%)	43.2
Current smokers (%)	16.2
Diabetes (%)	11.7
Previous ischemic heart disease (%)	7.2
Previous cerebrovascular disease (%)	7.2
Atrial fibrillation (%)	7.2
Heart failure (%)	3.6
Peripheral artery disease (%)	3.6
Other concomitant diseases	
Chronic kidney disease (%)	18.9
Creatinine clearance 45–60 mL/min	11.7
Creatinine clearance 30–44 mL/min	7.2
Creatinine clearance <30 mL/min	0
Depression (%)	12.6
Chronic obstructive pulmonary disease (%)	10.8
Thyroid disease (%)	6.3
Dementia (%)	2.7
Alcoholism (%)	1.8
Cirrhosis (%)	0.9
Any concomitant disease at the moment of VTE (%)	55.9
Concomitant treatments	
Antiplatelets (%)	18.9
Withdrawal of antiplatelets at the moment of starting anticoagulation (%)	81
Statins (%)	25.5
Venous thromboembolism risk factors	
Previous deep venous thrombosis or pulmonary embolism (%)	22.5
Immobilization ≥4 days for medical reasons different to surgery in the last 2 months (%)	16.2
Any surgery in the previous 2 months (%)	9.0
Hormonal therapy in the last 2 months (%)	7.3
Cancer (%)	6.3
>6-h journey in the last 3 weeks (%)	2.7
Postpartum period (<2 months) (%)	0.9
Provoked events (≥1 venous thromboembolism risk factor) (%)	40.9

being unprovoked. Seven patients (6.3%) had cancer, all of them with a different origin. The origin of the cancer was as follows: breast, stomach, pancreas, bladder, prostate, hematologic, and biliary. Baseline characteristics of the sample are available in Table 1.

Overall, 71.7% (n=79) of patients received rivaroxaban during the acute phase (first 10 days) of VTE, 95.5% (n=106) as long-term therapy (from day 10 onwards), and 10.8% (n=12) after suffering complications (bleeding or recurrence). In 26.4% of patients low-molecular-weight heparin were used, mainly during the acute phase or after complications. Overall, mean duration of treatment with rivaroxaban was 5.5±9.5 months. Patients were followed-up regardless of the duration of rivaroxaban therapy. In 10 patients, treatment with fibrinolytic

Table 2**Number of patients with a bleeding event according to the RIETE and HAS-BLED scores.**

	Bleeding		P
	Yes	No	
RIETE			
0 (n=35)	8.6%	91.4%	.52
1–4 (n=75)	16%	84%	
>4 (n=1)	0	100%	
HAS-BLED			
0 (n=42)	7.1%	92.9%	.094
1 (n=22)	27.2%	72.8%	
2 (n=30)	13.3%	86.7%	
≥3 (n=17)	11.8%	88.2%	

drugs was required and in 1 patient mechanical thrombectomy and in other patient pulmonary embolectomy were performed.

After a mean follow-up 530 ± 464 days (median follow-up of 405 days), 3.9% of patients died. The causes of death were: infection (1.8%), heart failure (0.9%) and liver failure (0.9%). VTE recurrence was observed in 2.7% of patients (DVT in 2 patients and superficial vein thrombosis in 1 patient). None of the patients with VTE recurrence were receiving anticoagulants. As a result, VTE recurrence was not associated with failure of anticoagulant treatment.

A first bleeding complication occurred in 8.1% while receiving rivaroxaban; all events were minor bleeding. Bleeding events similarly occurred in DVT and PE patients, regardless treatment with rivaroxaban. Overall, major bleeding occurred in 2 cases during the study period (1 patient was taking acenocumarol and the other enoxaparin). The number of patients with a bleeding event according to the RIETE and HAS-BLED scores was shown in Table 2. Bleeding events were independent of the RIETE score ($P = .52$) or HAS-BLED score ($P = .094$). In 26.7% of the cases the bleeding had a gastrointestinal origin, in other 26.7% the urinary tract, in 13.3% epistaxis, and in other 13.3% menorrhagia. A second hemorrhage occurred in 3 patients (1 patient was taking rivaroxaban, another patient acenocumarol and the last one clopidogrel). None of these were major bleeding.

Overall, 91 patients (82%) met all the inclusion criteria for the EINSTEIN studies and 20 patients (18%) had at least 1 exclusion criteria. VTE recurrence ($P = .48$) and total bleeding events ($P = .34$) were independent of patients met inclusion criteria for the EINSTEIN studies. However, the 2 cases of major bleeding occurred in patients with any exclusion criteria (vs 0 in patients who met all the inclusion criteria; $P = .057$). None of the patients with major bleeding were taking rivaroxaban.

5. Discussion

In this prospective study, a wide cohort of patients presented with VTE, either DVT or PE, treated with rivaroxaban in a VTE unit of a tertiary hospital was analyzed. Mean age was 64 years and 56% of patients had at least another concomitant condition at the moment of VTE. Similarly, in other studies performed in “real-life” patients with VTE and treated with rivaroxaban, mean age was 58 to 62 years and patients had a low prevalence of concomitant diseases.^[20,25] Recent data from the RIETE study have shown that among patients with VTE, LMWH is the most frequently used drug as initial therapy in France, Italy and Spain.^[30] These data suggest that despite clinical trials have shown that rivaroxaban exhibit a better benefit-risk profile than

standard therapy in a wide spectrum of the VTE population (only 18% of our patients did not meet criteria to be included in the EINSTEIN studies),^[13–15] and that in contrast to some other DOACs, rivaroxaban can be used in the acute setting without parenteral anticoagulation,^[31] the use of rivaroxaban in this context is still low and limited to some type of patients. This may be related with the lack of reimbursement of rivaroxaban for this indication in Spain.

In our study, 61% of patients with VTE were admitted to hospital. Despite in the last years it has been reported an increase in the incidence of hospitalized PE patients,^[32] in a recent study of VTE patients treated with rivaroxaban, only 48% of patients were hospitalised.^[25] In addition, different studies have shown that treatment with rivaroxaban could be associated with a reduction of hospital length-of-stay among VTE patients compared with standard therapy.^[33,34] These data suggest that treating VTE patients with rivaroxaban could facilitate outpatient management and in case of admission, hospital length-of-stay could significantly be reduced and secondarily, this translates into cost savings.

In our study, after a mean follow-up of 530 days, only 3.9% of patients died, and VTE recurrence occurred in 2.9% of patients. Remarkably, among anticoagulated patients, no VTE recurrence occurred. While receiving rivaroxaban, a first bleeding complication occurred in 8.1%, with no major bleeding events. Remarkably, bleeding events were independent of the RIETE or HAS-BLED scores, and no major bleeding occurred while taking rivaroxaban. Data from the RIETE registry have shown that risk-adjusted rates of all-cause mortality have decreased from 6.6% in the first period (2001–2005) to 4.9% in the last period (2010–2013), mainly due to improvements in the management of these patients.^[35] However, there is much room for improvement, and rivaroxaban could be of help in this context. Thus, in XALIA, a multicenter, prospective, non-interventional, and observational study, the risk of major bleeding (0.8%) and VTE recurrences (1.4%) with rivaroxaban was low.^[19] In addition, it has been shown that in routine practice, VTE patients who continue rivaroxaban therapy after the initial 3- or 6-month treatment period have a significantly lower risk for VTE recurrence without significant increased risk for major bleeding.^[23] Other studies have confirmed the good results in clinical practice of rivaroxaban regarding effectiveness and safety in VTE patients, that are in accordance with those reported in the pivotal clinical trials.^[24,26,36]

This study has some limitations due to the absence of a control group. Since this was an observational study, some bias could have not been controlled. However, in this prospective study, all patients presented with VTE in the unit were consecutively included. The main strength of this real-life survey is that the patients studied represent the actual population that will receive rivaroxaban in clinical practice. In addition, as all patients were treated in the same VTE unit, this may increase the homogeneity in the management of these patients. On the other hand, since this was a unicenter study, our results cannot necessarily be extended to other populations with a different clinical profile or management.

In this cohort of patients presented with VTE, either DVT or PE and treated with rivaroxaban, only 61% of patients were admitted to hospital and mean hospital length-of-stay was 8.8 days. After a mean follow-up of 530 days, only 3.9% of patients died and VTE recurrence occurred in 2.9% of patients. Among anticoagulated patients, no VTE recurrence occurred. Overall, a first bleeding complication occurred in 13.5% of patients during

the whole follow-up period. In patients receiving rivaroxaban, a first bleeding complication occurred in 8.1%; all events were minor bleeding.

In conclusion, our study supports the current literature data and the similar results of real-life VTE patients with those enrolled in the rivaroxaban pivotal clinical trials. Rivaroxaban may facilitate outpatient treatment and should be considered as a first-line therapy for the management of VTE patients.

Author contributions

Conceptualization: Pablo Demelo-Rodríguez, Francisco Galeano-Valle, Irene García-Fernández-Bravo, Sandra Piqueras-Ruiz, Luis Álvarez-Sala-Walther, Jorge del Toro-Cervera.

Data curation: Pablo Demelo-Rodríguez, Francisco Galeano-Valle, Irene García-Fernández-Bravo, Sandra Piqueras-Ruiz.

Formal analysis: Pablo Demelo-Rodríguez, Francisco Galeano-Valle, Irene García-Fernández-Bravo.

Investigation: Pablo Demelo-Rodríguez, Francisco Galeano-Valle, Irene García-Fernández-Bravo, Sandra Piqueras-Ruiz, Luis Álvarez-Sala-Walther, Jorge del Toro-Cervera.

Methodology: Pablo Demelo-Rodríguez, Francisco Galeano-Valle, Irene García-Fernández-Bravo.

Project administration: Pablo Demelo-Rodríguez, Francisco Galeano-Valle, Irene García-Fernández-Bravo, Sandra Piqueras-Ruiz, Luis Álvarez-Sala-Walther, Jorge del Toro-Cervera.

Resources: Pablo Demelo-Rodríguez, Francisco Galeano-Valle, Irene García-Fernández-Bravo, Sandra Piqueras-Ruiz, Luis Álvarez-Sala-Walther, Jorge del Toro-Cervera.

Software: Pablo Demelo-Rodríguez, Francisco Galeano-Valle, Irene García-Fernández-Bravo.

Supervision: Pablo Demelo-Rodríguez, Jorge del Toro-Cervera.

Validation: Luis Álvarez-Sala-Walther.

Writing – original draft: Pablo Demelo-Rodríguez, Francisco Galeano-Valle, Irene García-Fernández-Bravo, Sandra Piqueras-Ruiz.

Writing – review & editing: Luis Álvarez-Sala-Walther, Jorge del Toro-Cervera.

References

- Bartholomew JR. Update on the management of venous thromboembolism. *Cleve Clin J Med* 2017;84:39–46. Review. Erratum in: *Cleve Clin J Med*. 2018;85:189.
- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:464–74.
- Salmerón Febres LM, Cuenca Manteca J. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Vasc Surg* 2017;42:337–50.
- Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, et al. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation* 2014;130:829–36.
- Larsen TB, Lip GY, Gorst-Rasmussen A. Anticoagulant therapy after venous thromboembolism and 10-year mortality. *Int J Cardiol* 2016; 208:72–8.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–69.
- Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, et al. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: a review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res* 2016;137:3–10.
- Witt DM, Clark NP, Kaatz S, et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:187–205.
- Nakamura M, Yamada N, Ito M. Novel anticoagulant therapy of venous thromboembolism: current status and future directions. *Ann Vasc Dis* 2017;10:92–8.
- Beyer-Westendorf J, Ageno W. Benefit-risk profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2015;113:231–46.
- Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:206–32.
- European Medicines Agency (EMA). Xarelto (“Summary of Product Characteristics”. Updated 24 October 2017. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363: 2499–510.
- Investigators EINSTEIN-PE, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287–97.
- Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013;11:21.
- Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211–22.
- van Deudekom FJ, Postmus I, van der Ham DJ, et al. External validity of randomized controlled trials in older adults, a systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0174053.
- Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955–62.
- Agno W, Mantovani LG, Haas S, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol* 2016;3:e12–21.
- Jara-Palomares L, Sanchez-Oro-Gomez R, Elias-Hernandez T, et al. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism. A “real-life” perspective in 103 patients. *Thromb Res* 2014;134:617–21.
- Chu A, Limberg J. Rivaroxaban program for acute venous thromboembolism upon ED discharge, with focus on utility of commercially available dose pack. *Am J Emerg Med* 2017;35:1910–4.
- Imberti D, Barillari G. eXperience VTE Italian Group. Real-life management of venous thromboembolism with rivaroxaban: results from experience VTE, an Italian epidemiological survey. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018;24:241–7.
- Khorana AA, Berger JS, Wells PS, et al. Risk for venous thromboembolism recurrence among rivaroxaban-treated patients who continued versus discontinued therapy: analyses among patients with VTE. *Clin Ther* 2017;39:1396–408.
- Coleman CI, Bunz TJ, Turpie AGG. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin for treatment and prevention of recurrence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117:1841–7.
- Pesavento R, Iori I. Gruppo Italiano Survey TEV. Use of rivaroxaban in real-life treatment of venous thromboembolism: results of the TEV Survey, an Italian epidemiological study. *G Ital Cardiol (Rome)* 2017; 18:239–46.
- Sindet-Pedersen C, Langtved Pallisgaard J, Staerk L, et al. Comparative safety and effectiveness of rivaroxaban versus VKAs in patients with venous thromboembolism. A Danish nationwide registry-based study. *Thromb Haemost* 2017;117:1182–91.
- Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri S, et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMO-TEV observational study): analysis of 6-month outcomes. *Int J Cardiol* 2017;226:103–9.
- Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26–31.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart survey. *Chest* 2010;138:1093–100.
- Maurizot A, Bura-Rivière A, Gritli K, et al. Venous thromboembolic disease: comparison of management practices in France, Italy and Spain. *J Med Vasc* 2017;42:6–13.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315–52.
- de Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Jiménez D, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014;44:942–50.

- [33] Weeda ER, Wells PS, Peacock WF, et al. Hospital length-of-stay and costs among pulmonary embolism patients treated with rivaroxaban versus parenteral bridging to warfarin. *Intern Emerg Med* 2017;12:311–8.
- [34] Coleman CI, Fermann GJ, Weeda ER, et al. Is rivaroxaban associated with shorter hospital stays and reduced costs versus parenteral bridging to warfarin among patients with pulmonary embolism? *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:830–7.
- [35] Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162–70.
- [36] Larsen TB, Skjøth F, Kjældgaard JN, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in patients with unprovoked venous thromboembolism: a propensity-matched nationwide cohort study. *Lancet Haematol* 2017;4:e237–44.

7.3 ARTÍCULO 3

"Update on extended treatment for venous thromboembolism"

Peñaloza-Martínez E, Demelo-Rodríguez P, Proietti M, Soria-Fernández-Llamazares G, Llamazares-Mendo C, Álvarez-Sala-Walther L, Marra AM, del Toro-Cervera J.

Annals of Medicine, Volume 50, Issue 8, Pages 666-674, December 2018.

DOI: 10.1080/07853890.2018.1538564

Update on extended treatment for venous thromboembolism

Eduardo Peñaloza-Martínez^a, Pablo Demelo-Rodríguez^{a,b,c}, Marco Proietti^{d,e,f},
Guillermo Soria Fernández-Llamazares^a, Cristina Llamazares-Mendo^a, Luis Álvarez-Sala Walther^{b,c},
Alberto M. Marra^{g*} and Jorge del Toro-Cervera^{a,b,c}

^aVenous Thromboembolism Unit, Internal Medicine Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ^bSchool of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ^cResearch Division, Instituto de Investigaciones Sanitarias Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ^dDepartment of Neuroscience, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy; ^eSandwell and West Birmingham Hospitals NHS Trust, Institute of Cardiovascular Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK; ^fDepartment of Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ^gPulmonary Hypertension Centre, Thoraxclinic at Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany

ABSTRACT

The importance of assessing the probability of venous thromboembolism recurrence, a condition that includes deep vein thrombosis and pulmonary embolism, lies in the fact that it is the most important factor in deciding the duration of anticoagulant treatment. Risk of recurrence depends mostly on the presence of a risk factor for developing venous thromboembolism, with patients with unprovoked events being at the higher risk of recurrence. The risk of recurrence needs to be balanced with the risk of bleeding and the potential severity of these thrombotic and hemorrhagic events. In patients with an unprovoked venous thromboembolism who complete treatment for the acute (first 10 days) and post-acute phase of the disease (from day 10 to 3–6 months), the decision has to be made regarding prolonged antithrombotic therapy to prevent recurrences. The main goal of extended treatment is preventing recurrences with a safety profile in terms of bleeding risk. Many therapeutic options are now available for these patients, including antiplatelet therapy with aspirin or direct oral anticoagulants. Moreover, apixaban and rivaroxaban at prophylactic doses have demonstrated efficacy in preventing recurrences with a low risk of bleeding.

KEY MESSAGES

- Extending treatment (longer than 3–6 months) is challenging in patients with venous thromboembolism (VTE) and depend on the risk of venous thromboembolism recurrence, the bleeding risk and patient and physician preferences.
- Anticoagulation treatment should be stopped in patients with provoked VTE and in those with unprovoked VTE and a high bleeding risk after an initial period of 3–6 months.
- There are some therapeutic alternatives (including Aspirin and low dose of some NOACs) to reduce venous thromboembolism recurrence risk in patients with unprovoked VTE and a low bleeding risk for extended treatment of VTE (after an initial period of 3–6 months).

ARTICLE HISTORY

Received 20 July 2018
Revised 12 October 2018
Accepted 15 October 2018

KEYWORDS



Anticoagulation; venous thromboembolism; bleeding

1. Introduction

Venous thromboembolism (VTE) includes deep-vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) and represents the third cause of vascular disease-related deaths. The mainstay of treatment is anticoagulation, and current guidelines recommend to treat patients for 3 months or longer [1,2]. Decisions about extending treatment (longer than 3–6 months) are challenging and depend on the risk of venous thromboembolism recurrence once anticoagulation is stopped. It has been

estimated in about 10% within the first year and 30% in the first five years in patients without reversible risk factors [3].

When considering extended anticoagulant therapy, a balance should be performed including the risk of VTE recurrence, the bleeding risk and patient and physician preferences. Vitamin K antagonist (VKA) therapy, as well as non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and aspirin, are effective for the prevention of VTE recurrence, but the inconvenience of laboratory monitoring in the case of VKA therapy

CONTACT Pablo Demelo-Rodríguez  pbdemelo@hotmail.com  Venous Thromboembolism Unit, Internal Medicine Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

*Department of Cardiovascular Imaging, IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) - SDN Research Institute, Naples, Italy

© 2018 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

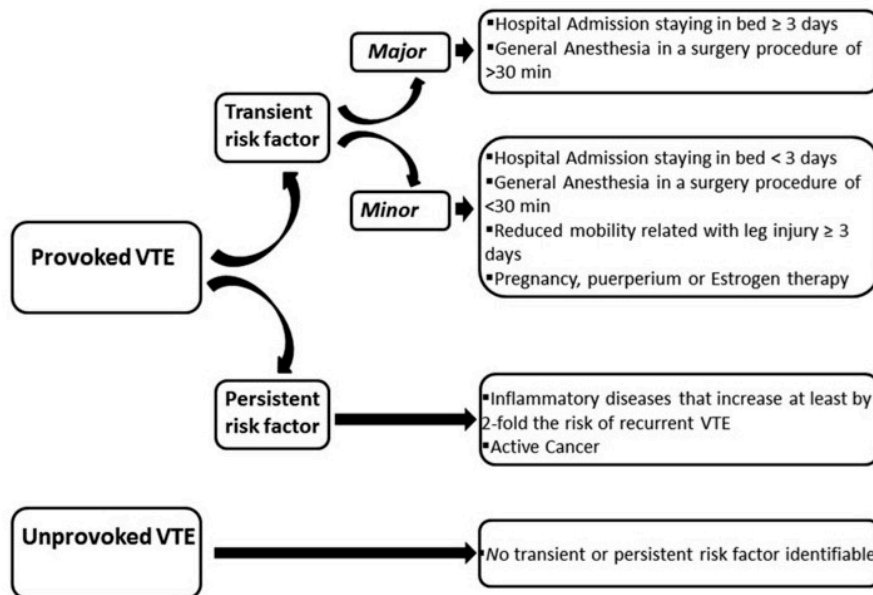


Figure 1. Venous thromboembolism according to different risk factors.

and concerns about bleeding lead to reluctance to continue anticoagulation beyond the first 3–6 months. The aim of this review is to report the available evidences regarding the extended treatment for venous thromboembolism.

2. Evaluation of the risk of VTE recurrence

Calculating the likelihood of VTE recurrence is the most important factor to guide anticoagulant treatment duration. In this regard, it is important to classify the thrombotic event in unprovoked (formerly called idiopathic) or provoked.

An episode of VTE is considered unprovoked when a major trigger, usually environmental or acquired (such as surgery or immobilization) is not identified. However, this definition is not standardized, since there are minor or transient risk factors (RFs), such as hormonal treatment or minor thrombophilia, in which the associated VTE events are considered unprovoked or provoked according to different studies [4–7].

In this sense, a standardization of the terms has recently been proposed with the aim of improving clinical practice and research [4]. According to this proposal, the term “unprovoked” rather than “idiopathic” defines an episode of VTE in which there is no previous identifiable RFs while an episode is considered “provoked” when it is preceded by a transient major, minor or persistent RF. Major RFs appear 3 months prior to the event; are associated with 50% less recurrence after anticoagulation withdrawal in comparison with unprovoked events and increase the risk of a first episode of VTE more than 10 times.

Examples of major RFs are major surgery or prolonged immobilization. Minor RFs appear in the 2 months previous to the episode of VTE and are associated with a 50% less recurrence after anticoagulation withdrawal in comparison with unprovoked events and increase the risk of a first episode from 3 to 10 times. An example of minor RFs is treatment with estrogens. Finally, persistent RFs would be active cancer or those conditions that multiply at least 2 times the risk of VTE recurrence after anticoagulation withdrawal [4] (Figure 1).

VTE recurrence rate after treatment discontinuation for unprovoked events is as high as 10% after the first year reaching 30% after 5 years [5–7]. This recurrence rate is lower for provoked events caused by surgery (3% at 5 years) or a non-surgical RF (15% at 5 years) [5]. Patients with higher recurrence rate must be identified and separated from those with a single provoked VTE, in which the extension of anticoagulant treatment to more than 3–6 months is not necessary. The recurrence risk after anticoagulant discontinuation in unprovoked VTE does not vary depending on the duration of the anticoagulant treatment [8,9].

There are some additional factors that condition the risk of recurrence after the first episode of unprovoked VTE, which can help in the decision whether to prolong anticoagulant therapy after the initial period of 3–6 months, together with the estimation of the bleeding risk [10]. First, the previous history of VTE must be highlighted, since a previous episode of unprovoked VTE increases the risk of recurrence in 45% within 5 years [5]. Another factor would be older (or increasing) age, which multiplies by 1.7 the

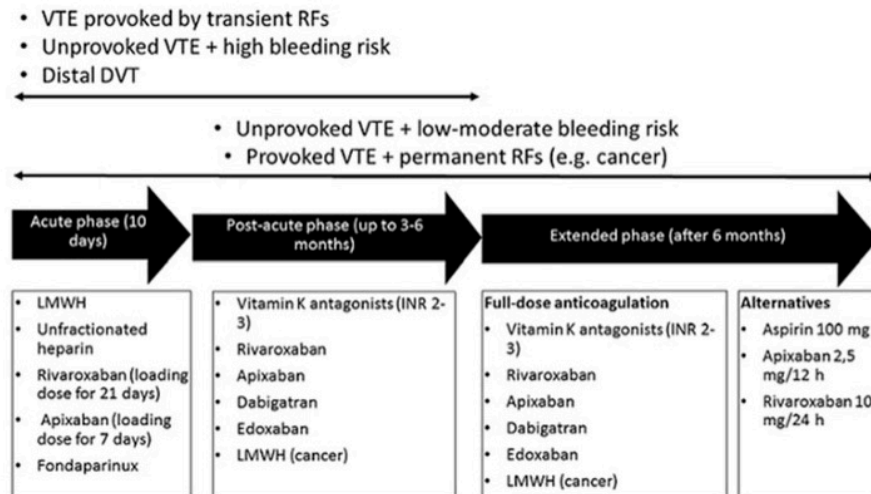


Figure 2. Duration of VTE therapy and therapeutic options. VTE: venous thromboembolism; RFs: risk factor; DVT: Deep Vein Thrombosis; LMWH: low molecular weight heparin.

recurrence risk per each decade of life; male sex has an increased relative risk of 1.3–3.6 higher than females [11]. Obesity and post-thrombotic syndrome multiply recurrence risk by 2.6 [12,13]. The index event has not shown to be a risk predictor, except in the case of distal DVT, which shows 51% less risk of recurrence when compared to proximal DVT [14]. Minor thrombophilias (heterozygosity for factor V Leiden and prothrombin G20210A) confer a minimal increase in relative risk of 1.4–1.7 so their presence should not condition treatment duration [15], while major thrombophilias (antithrombin III, C and S deficiencies) and antiphospholipid syndrome involve high recurrence risk and its presence might require indefinite anticoagulation. Residual venous thrombosis alone without post-thrombotic syndrome is not useful in predicting VTE recurrence [16].

A d-dimer determination is perhaps the most useful laboratory test to predict recurrence but is not definitive. High concentrations of D-dimer one month after stopping anticoagulant treatment is associated with an increased risk of recurrent VTE [17,18]. Nevertheless, a normal concentration is not able to identify patients with low risk [19]. The combined use of D-dimer with other predictors, such as residual venous thrombosis (D-dimer and Ultrasonography in Combination Italian Study [DULCIS]) [17] or the gender, has greater prediction ability than D-dimer alone. In fact, male gender and D-dimer are the risk predictors present in the 3 scales for prediction of VTE recurrence (D-dimer, Age, Sex male, Hormonal Therapy [DASH], Vienna Scale and Hyperpigmentation, Edema or Redness, D-dimer, Obesity, Older age [HERDOO2]), which may be helpful, but only the HERDOO2 scale has been validated to

guide treatment duration for women with unprovoked VTE [20], while for the other two models external validation is still needed [11].

3. Bleeding risk evaluation

The main limitation of long-term anticoagulation is bleeding risk, which is estimated globally in 2.06–2.24% (0.2–0.55% of fatal bleeding), which implies a mortality rate of 9.3–20.2% during the first 3 months [21–24]. After this period the risk of bleeding is 2.74% per year, with a mortality rate of 2–18.2% [21–24]. The bleeding risk should be compared with the rate of fatal events due to recurrent VTE, which is estimated at 0.4% within the first 3 months, with a mortality rate of 11.3–16.1% (greater in pulmonary embolism than in DVT) and of 0.3% patients/year, being the mortality rate 2–3.6% after that time [21–24]. In the light of these data, it appears clear that the incidence and mortality of recurrent VTE seem to decrease over time while bleeding risk remains stable, therefore after the initial treatment period bleeding risk evaluation becomes as important as the recurrence one.

For the estimation of the bleeding risk, the American College of Chest Physicians (ACCP) used a model based on the number of predisposing bleeding factors in each patient, which can range from 1.6% to 12.8% in the first 3 months of anticoagulation and within 0.8% and more than 6.5% per year, after that period [2]. The only validated scale to evaluate the short-term (3 months) bleeding risk is RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica) score, a risk score based on six variables (age >75 years,

recent bleeding, cancer, creatinine levels >1.2 mg/dl, anemia, or pulmonary embolism at baseline) that can identify VTE patients at low, intermediate, or high risk for major bleeding during the first three months of therapy [25]. There are no risk estimation scales for long-term bleeding risk validated in patients with VTE, in opposition to the case of atrial fibrillation.

4. New therapeutic options in extended treatment for VTE

The main available therapeutic options for extended treatment for VTE patients have been summarized in Figure 2.

As previously discussed, depending on the balance between individual VTE recurrence risk after discontinuation of anticoagulation and the bleeding risk while receiving treatment, prolonging anticoagulation into a secondary prevention (extended phase) may be justified after the initial treatment of acute and post-acute phase (3–6 months) for VTE.

The level of adherence to treatment guidelines for long-term management of VTE in the outpatient setting is unclear [26]. Factors that might limit the acceptance of extended anticoagulation include the current requirement for therapeutic monitoring and dietary restrictions with VKA, along with patients and clinicians perception of the bleeding risk associated with VKA anticoagulation [27].

More convenient anticoagulant agents with at least equivalent efficacy and safety may lead to more widespread acceptance of extended anticoagulation. Various strategies have been studied to reduce the cost, complexity and toxicity of long-term anticoagulation therapy. Reduced-intensity warfarin proved to be less effective than standard intensity warfarin in randomized, controlled trials [28,29]. Other studies have evaluated different antithrombotic strategies in extended treatment and will be summarized in the following paragraphs.

4.1. Aspirin

The use of aspirin in the prevention of VTE recurrence was evaluated in two randomized clinical trials. The first one was the WARFASA trial [30], a multicenter, double-blinded trial that included patients with unprovoked VTE who had completed previously 6–8 months of treatment with oral anticoagulants. These patients were randomized to receive aspirin 100 mg per day vs. placebo, for 2 years. VTE recurred in 28 of the 205 patients who received aspirin and in 43 of the 197

patients who received placebo (6.6% vs. 11.2% per year; HR 0.58; 95% confidence interval [CI]: 0.36–0.93; $p = .02$). The obtained outcomes showed that aspirin therapy reduced the rate of recurrence of VTE by about 40% compared to placebo, which suggests that it could be an interesting alternative to extended oral anticoagulant treatment for the prevention of VTE recurrences, with no increased risk for major bleeding or other adverse events compared to placebo; some limitations should be considered regarding the bleeding risk (may be greater in real-world patients).

A second study was the ASPIRE trial [31] that included patients with the first episode of unprovoked VTE who had completed initial treatment with oral anticoagulants. They randomly assigned 411 patients to treatment with aspirin 100 mg a day and 411 patients to placebo for up to 4 years. VTE recurred in 73 of 411 patients assigned to placebo and in 57 of 411 assigned to aspirin (6.5% per year vs. 4.8% per year; HR with aspirin, 0.74; 95% confidence interval [CI]: 0.52–1.05; $p = .09$) showing that aspirin, as compared with placebo, did not significantly reduce the rate of recurrence of VTE, but it showed a significant reduction of 34% in the rate of major vascular events, with improved net clinical benefit and without increasing bleeding (rate of 0.6% per year with placebo vs. 1.1% per year with aspirin, $p = .22$). It seems that patients who have had a first unprovoked event of VTE have an increased risk of arterial thrombosis and cardiovascular death. Aspirin has demonstrated to reduce the rate of these events, including stroke, myocardial infarction and cardiovascular death. As a limitation there were fewer recruited patients than initially planned. In contrast, the combined results of ASPIRE and WARFASA trials showed a highly significant reduction of 32% in the rate of VTE recurrence [31], providing significant evidence for the use of low dose aspirin therapy in the prevention of recurrent VTE and major vascular events in patients who have had a first episode of unprovoked VTE, considering aspirin as an alternative to anticoagulant treatment in the extended treatment of VTE.

4.2. Dabigatran

Dabigatran, a NOAC that is a direct thrombin inhibitor. It was evaluated for the secondary prevention of VTE in the RE-SONATE and RE-MEDY trials [32]. These double-blinded randomized trials compared dabigatran at a dose of 150 mg twice daily with warfarin (active-control study) or with placebo (placebo-control study)

in patients with venous thromboembolism who had completed at least 3 initial months of therapy.

In the RE-MEDY trial (the active-control study) recurrent venous thromboembolism occurred in 26 of 1430 patients in the dabigatran group (1.8%) and 18 of 1426 patients in the warfarin group (1.3%) (HR with dabigatran, 1.44; 95% confidence interval [CI]: 0.78–2.64; $p = .01$ for non-inferiority), demonstrating that dabigatran 150 mg bid was non-inferior to warfarin in preventing VTE recurrence after 3–12 months of anticoagulant therapy. There was a significant reduction in major or non-major clinically relevant bleeding events with dabigatran compared with warfarin (HR 0.54; 95% CI: 0.41–0.71) and an increase of major or clinically relevant bleeding when compared to placebo group (HR 2.92; 95% CI: 1.52–5.60; $p < .001$). A higher incidence of acute coronary syndrome events was reported in patients receiving dabigatran in this study (0.9% vs. 0.2% for warfarin; $p = .02$). A Limitation in trial design was reported due to the prespecified noninferiority margin for the hazard ratio that allowed an increase in risk by a factor of nearly 3 to be accepted as noninferior.

The RE-SONATE trial randomized 1,343 patients to dabigatran 150 mg (681 patients) or placebo (662 patients) for six months with extended follow-up to evaluate the long-term risk of recurrence (12 months after completion of study treatment) showing a 92 percent risk reduction for recurrent or fatal VTE with dabigatran versus placebo (three patients, 0.4 percent versus 37 patients, 5.6 per cent; $p < .001$ for superiority) with a higher rate of major or clinically relevant bleeding in the dabigatran group versus no treatment (36 patients, 5.3 percent versus 12 patients, 1.8 percent; $p = .001$)

4.3. Apixaban

Apixaban is another NOAC, whose mechanism of action is the inhibition of factor Xa. The AMPLIFY-EXT trial [33] compared apixaban at 2 different doses (2.5 mg or 5 mg bid) for 12 months with placebo for secondary prevention of VTE after 6–12 months of initial anticoagulant treatment. Investigators selected both doses on the basis that apixaban at 5 mg twice daily has been shown to be effective for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation, and at a dose of 2.5 mg twice daily, it has been shown to be effective for thromboprophylaxis after major orthopedic surgery [34,35].

This randomized, double-blind study that included 2482 patients, showed that extended anticoagulation with apixaban at both doses reduced the risk of

recurrent VTE without increasing the rate of bleeding. Concerning the recurrence of VTE or VTE-related death, it occurred in 73 of 829 patients (8.8%) receiving placebo, 14 of 840 patients (1.7%) receiving 2.5 mg of apixaban (reduction of 7.2%; 95% CI: 5.0–9.3; $p < .001$); and 14 of 813 patients (1.7%) receiving 5 mg of apixaban (reduction of 7%; 95% CI: 4.9–9.1; $p < .001$). The rates of major bleeding were similar for apixaban compared with placebo (2.5 mg group vs. placebo: 0.2% vs. 0.5%; RR: 0.49; 95% CI: 0.09–2.64; 5 mg group vs. placebo: 0.1% vs. 0.5%; RR: 0.25; 95% CI: 0.03–2.24). The rate of death from any cause was 1.7% in the placebo group, as compared with 0.8% in the 2.5-mg apixaban group and 0.5% in the 5-mg apixaban group, making AMPLIFY-EXT trial the first study of secondary prevention of VTE that showed anticoagulant therapy to reduce the risk of all-cause mortality.

4.4. Edoxaban

Edoxaban is another NOAC approved for the treatment of VTE whose mechanism of action is the inhibition of factor Xa. The HOKUSAI-VTE study [36] (a randomized, double-blind, double-dummy trial designed to assess the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of VTE), showed that a single daily dose of edoxaban was as effective and safer than warfarin after an initial course of heparin for 5 days (acute phase) in patients with VTE, but the decision to prolong treatment duration beyond 3 months (extended phase) and up to 12 months in the trial, was decided based on investigators discretion, to simulate clinical practice. The trial was not specifically designed to address edoxaban compared to warfarin or aspirin for the extended treatment of VTE. This limits the available data regarding edoxaban in this setting. However, a *post-hoc* analysis of HOKUSAI-VTE study [37], compared edoxaban with warfarin in those patients who continued therapy beyond 3 months and completed treatment for 12 months (40% of initially recruited patients); the incidence rate of recurrent VTE was 1.8% in the edoxaban group and 1.9% in the warfarin group (HR: 0.97; 95% CI: 0.69–1.37) and regarding major bleeding were 0.3% and 0.7%, respectively (HR: 0.45; 95% CI: 0.22–0.92). This provides additional data that edoxaban could be a safe alternative to warfarin for extended treatment in VTE.

4.5. Rivaroxaban

Rivaroxaban is another NOAC that acts by inhibiting factor Xa as well. The EINSTEIN-EXT study [38] evaluated rivaroxaban for secondary VTE prevention after

initial anticoagulant treatment for 6–12 months. Rivaroxaban 20 mg for an additional 6 or 12 months was associated with a significant 82% reduction in the relative risk of VTE recurrence compared with placebo, without a significantly increased risk of major bleeding. A net clinical benefit, defined as the composite of the primary efficacy outcome or major bleeding, was observed with rivaroxaban compared with placebo (2.0% vs. 7.1%, $p < .001$).

More recently, results from EINSTEIN CHOICE study [39] were published. In this randomized, double-blinded, phase 3 study, 3396 patients with venous thromboembolism were assigned to receive either once-daily rivaroxaban (at doses of 20°mg or 10°mg) or 100 mg of aspirin. All patients had completed 6–12 months of anticoagulation and duration of treatment was up to 12 months. Symptomatic recurrent fatal or nonfatal venous thromboembolism or unexplained death occurred in 17 of the 1107 patients (1.5%) assigned to receive 20 mg of rivaroxaban, in 13 of 1127 (1.2%) assigned to receive 10 mg of rivaroxaban, and in 50 of 1131 (4.4%) assigned to receive aspirin (HR for 20°mg of rivaroxaban vs. aspirin, 0.34; 95% confidence interval [CI]: 0.20–0.59; HR for 10 mg of rivaroxaban vs. Aspirin: 0.26; 95% CI: 0.14–0.47; $p < .001$ for both comparisons). Major or clinically relevant nonmajor bleeding occurred in 3.3%, 2.4%, and 2.0% of the patients, respectively, with no differences between the three treatment groups. As limitation, patients who required extended treatment with therapeutic doses of anticoagulant agents were excluded, therefore, it remains unknown whether the 10-mg dose of rivaroxaban would be sufficient to prevent recurrence in such patients. In summary, among patients with VTE the risk of a recurrent event was significantly lower with rivaroxaban at either a treatment dose (20 mg) or a prophylactic dose (10 mg) than with aspirin, without a significant increase in bleeding rates.

Thus, all direct oral anticoagulants evaluated for the secondary prevention of recurrent VTE appear to be effective agents for this indication, without an increased risk of bleeding compared to placebo (rivaroxaban and apixaban), lower bleeding risk than warfarin (dabigatran), lower major bleeding risk than warfarin (edoxaban), and similar bleeding risk than aspirin (rivaroxaban). The choice of agent is likely to be influenced by availability and individual patient characteristics or preferences. Extended treatment duration using NOACs (dabigatran, apixaban, edoxaban or rivaroxaban) for unprovoked VTE in clinical trials is up to 12 months and up to 4 years in the case of aspirin

(ASPIRE Trial) [31]. After that period, a risk stratification should be performed at least annually to evaluate the risk of VTE recurrence and bleeding, and patient preference should also be addressed, in order to decide whether antithrombotic therapy should be continued.

5. Extended treatment in cancer-associated thrombosis

Several trials [40–44], have been conducted in patients with cancer for the treatment of cancer-associated thrombosis (CAT); these trials reported statistically significant reduction in VTE recurrence with LMWH when compared with heparin followed by VKA, without increased bleeding, for at least a 3–6-month treatment period (acute and post-acute phase) and this data is summarized in previous guidelines for CAT treatment [45]. Because the burdensome of daily subcutaneous injections with LMWH and the absence of known benefit beyond 6 months, recently two clinical trials (HOKUSAI VTE Cancer and SELECT-D) comparing NOACs vs. LMWH in extended treatment for CAT were performed [46,47]. The HOKUSAI VTE Cancer is a randomized, open-label, with a noninferiority design trial that compared oral edoxaban (60 mg once daily) or subcutaneous dalteparin, given for at least 6 months and up to 12 months. The primary outcome (a composite of recurrent VTE or major bleeding) occurred in 67 of the 522 patients (12.8%) in the edoxaban group and 71 of the 524 patients (13.5%) in the dalteparin group (HR of 0.97; 95% CI: 0.70–1.36; $p = .006$ for noninferiority). Recurrent VTE occurred in 7.9% in the edoxaban group and in 11.3% in the dalteparin group (difference in risk, –3.4 percentage points; 95% CI: –7.0 to 0.2) but major bleeding occurred in 6.9% in the edoxaban group and in 4.0% in the dalteparin group (difference in risk, 2.9 percentage points; 95% CI: 0.1–5.6). Concluding that oral edoxaban was noninferior to subcutaneous dalteparin with respect to the composite outcome (recurrent venous thromboembolism or major bleeding), but the rate of major bleeding was higher with edoxaban than with LMWH [46].

Rivaroxaban at a dose of 15 mg twice daily for 3 weeks, then 20 mg once daily compared to dalteparin was evaluated in patients with CAT in the SELECT-D trial (randomized, multicentre and open-label). In this trial, rivaroxaban was associated with relatively low VTE recurrence but higher major and clinically relevant nonmajor bleeding compared with LMWH, but the trial was designed to evaluate VTE recurrence over 6 months, limiting data on extended treatment for CAT (longer than 6 months) [47].

A recent meta-analysis [48] concluded that NOACs (edoxaban and rivaroxaban) were more effective than LMWHs to prevent recurrent VTE but also were associated with a small but significantly increased risk of major bleeding, especially in the subgroup of patients with gastrointestinal cancer.

Thus, the optimal duration of anticoagulant therapy in patients with CAT is unknown, since evidence-based recommendations are lacking. Consensus guidelines generally suggest continuing anticoagulation treatment in patients with active cancer or receiving cancer treatment, with periodic reassessment of the risks and benefits [45,49]. LMWH continues to be the cornerstone of treatment in these patients, but NOACs (edoxaban and rivaroxaban) are also presented as an option to be considered in selected cancer patients.

6. Conclusion

Given the high rate of recurrence after an episode of unprovoked VTE, it is mandatory to individually balance the risk of bleeding and the risk of recurrence in these patients. In general terms, after a minimum period of 3–6 months, anticoagulant therapy should be stopped in patients with provoked VTE and those with unprovoked VTE and a high risk of bleeding. If the bleeding risk is low or moderate, extended anticoagulation (over 6 months) should be considered. In selected cases, where the probability of recurrence is low due to the absence of additional risk factors (first episode of VTE, female sex, low D-dimer levels, the absence of post-thrombotic syndrome, etc), and always after consulting the preferences of the patient, it may be appropriate to discontinue anticoagulation. Finally, in those patients with unprovoked VTE in whom anticoagulation is discontinued, aspirin reduces the risk of VTE recurrence (compared with placebo) although recurrence rates remain substantial; prophylactic doses of NOACs have some benefits (they do not require routine laboratory monitoring or dose adjustment and have fewer interactions with other drugs or food compared to warfarin) and are associated with a lower risk of most forms of bleeding with a significantly lower reduction in recurrent VTE when compared to aspirin (rivaroxaban) or placebo (rivaroxaban, apixaban).

Disclosure statement

No funding was received for this work. Pablo Demelo-Rodríguez has received honoraria as a speaker from Rovi Laboratories and as a consultant from Boehringer Ingelheim and LEO Pharma. Luis Álvarez-Sala Walther has received

honoraria as a speaker from Rovi Laboratories and Pfizer. The rest of the authors declare no conflicts of interest.

References

- [1] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29:2276–2315.
- [2] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S.
- [3] Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, 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.
- [4] Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1480–1483.
- [5] Del Toro-Cervera J, Demelo-Rodríguez P. Recurrence of venous thromboembolism. *Rev Clin Esp*. 2016;216:485–487.
- [6] Baglin T, Bauer K, Douketis J, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2012;10:698–702.
- [7] Iorio A, Kearon C, Filippucci E, 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;170:1710–1716.
- [8] Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;345:165–169.
- [9] Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS- PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314:31–40.
- [10] Franco-Moreno AI, de Ancos-Aracil García, et al. Riesgo de recurrencia en el tromboembolismo venoso idiopático. *Rev Clin Esp*. 2016;216:488–494.
- [11] Agnelli G, Becattini C. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:471–477.
- [12] Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2008;168:1678–1683.
- [13] Stain M, Schonauer V, Minar E, et al. The post-thrombotic syndrome: Risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost*. 2005;3:2671–2676.

- [14] Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 2011;342:d3036.
- [15] Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166:729–736.
- [16] Carrier M, Rodger MA, Wells PS, et al. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1119–1125.
- [17] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 2014;124:196–203.
- [18] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149:315–352.
- [19] Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. D-dimer levels and recurrence in patients with unprovoked VTE and a negative qualitative D-dimer test after treatment. *Thromb Res*. 2016;146:119–125.
- [20] Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, 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.
- [21] Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:893–900.
- [22] Carrier M, le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152:578–589.
- [23] Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribo MD, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1216–1222.
- [24] Lecumberri R, Alfonso A, Jimenez D, et al. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2013;110:834–843.
- [25] Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100:26–31.
- [26] Kahn SR, Springmann V, Schulman S, et al. Management and adherence to VTE treatment guidelines in a national prospective cohort study in the Canadian outpatient setting. The Recovery Study. *Thromb Haemost*. 2012;108:493–498.
- [27] Mas Dalmau G, Sant Arderiu E, Enfedaque Montes MB, et al. Patients' and physicians' perceptions and attitudes about oral anticoagulation and atrial fibrillation: a qualitative systematic review. *BMC Family Practice*. 2017;18:3.
- [28] Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:631–639.
- [29] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;348:1425–1434.
- [30] Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1959–1967.
- [31] Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, ASPIRE Investigators, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367:1979–1987.
- [32] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709–718.
- [33] Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.
- [34] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–817.
- [35] Raskob GE, Gallus AS, Pineo GF, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip or knee replacement: pooled analysis of major venous thromboembolism and bleeding in 8464 patients from the ADVANCE-2 and ADVANCE-3 trials. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94:257–264.
- [36] Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–1415.
- [37] Raskob G, Ageno W, Cohen AT, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol*. 2016;3:e228–e236.
- [38] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–2510.
- [39] Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376:1211–1222.
- [40] Lee AY, Levine MN, Baker RI, 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;349:146–153.
- [41] Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:677–686.
- [42] Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119:1062–1072.

- [43] Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2002;162:1729–1735.
- [44] Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006;12:389–396.
- [45] Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17:e452–e466.
- [46] Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615–624.
- [47] Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *Jco*. 2018;36:2017–2023.
- [48] Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and metaanalysis. *Thrombosis Research*. 2018. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.144
- [49] Lee AYY. When can we stop anticoagulation in patients with cancer-associated thrombosis?. *Hematology Am Soc Hematol Edu Program*. 2017;2017:128–135.

7.4 ARTÍCULO 4

"Cancer associated phlegmasia cerulea dolens successfully treated with apixaban"

García-Fernández-Bravo I, Demelo-Rodríguez P, Ordieres-Ortega L, Álvarez-Luque A, del Toro-Cervera J.

Blood Research, Volume 53, Issue 1, Pages 90-92, March 2018.

DOI: [10.5045/br.2018.53.1.90](https://doi.org/10.5045/br.2018.53.1.90)

Letters to the Editor

Cancer associated phlegmasia cerulea dolens successfully treated with apixaban

TO THE EDITOR: Phlegmasia cerulea dolens (PCD) is a severe and uncommon complication of deep vein thrombosis (DVT). It is associated in most cases with pulmonary embolism (PE) and has a high mortality rate. PCD refers to extreme cases of lower-extremity DVT that cause critical limb ischemia, and may lead to limb loss. The main complications of PCD are gangrene, compartment syndrome, local arterial compromise, and severe hypovolemic shock [1].

The main predisposing factors for the development of PCD are neoplastic processes, hypercoagulable states, congestive heart failure, pregnancy, and prolonged immobilization. On a local level, other factors could be highlighted, such as anatomical abnormalities, previous history of DVT, previous femoral vein catheterization, or surgical procedures involving the affected limb [2].

The diagnosis of PCD is mainly clinical, and should be suspected in a patient manifesting four cardinal symptoms:

edema, cyanosis, pain, and severe obstruction to venous flow [3]. The diagnosis of PCD should be confirmed with a doppler ultrasound of the limb. Other diagnostic tests include computed tomography angiography, magnetic resonance angiography and phlebography.

PCD management is controverted, and should be individualized. There are many modalities from anticoagulation alone to surgical thrombectomy. We present a single case report of cancer-associated PCD with conservative management treated with a direct oral anticoagulant (DOAC) which showed good clinical response including resolution of edema and no further complications in terms of bleeding or venous thromboembolism (VTE) recurrence during follow-up.

Case report

We present a case of 71-year-old male with the histories of untreated arterial hypertension, tobacco consumption and a large incarcerated umbilical hernia that requires surgical treatment. The patient came to the emergency room with a two hour history of sudden swelling, cyanosis and coldness of his left lower limb (LLL). He also complained of severe pain and functional impotence of the limb. Upon examination, he presented a blood pressure of 154/88 mmHg, pulse



Fig. 1. Swelling and cyanosis in the left lower limb characteristic of phlegmasia cerulea dolens (A). Evolution after 6 months (B).

1

rate of 93 beats per minute and an oxygen saturation of 97%. Abdominal examination revealed no guarding or rebound tenderness. He also presented with cyanosis and cold skin in the LLL (Fig. 1A). The distal pulses were not palpable but there were no signs of neuronal damage.

Blood tests performed at the emergency department showed hemoglobin 15.4 g/dL, platelets 234,000 / μ L, leukocytes 7,700 / μ L. The coagulation tests were normal. Arterial blood gases showed pH 7.44 with pCO₂ 29 mmHg and pO₂ 48 mmHg. Chemistry test, including creatinine 0.78 mg/dL, glucose 106 mg/dL, alanine transaminase (ALT) 35 IU/L, and aspartate transaminase (AST) 30 IU/L, were normal. Cardiac markers were not tested. A chest X-ray showed right fibrothorax that was already present in a previous X-ray performed 7 years ago.

Upon admission a computerized tomography (CT) angiography of the LLL was performed (Fig. 2), which showed a hyperacute and extensive proximal DVT affecting the iliac vein, common femoral vein, femoral vein, and popliteal vein. CT also showed a partial external compression of the external iliac vein by an adenopathy. Arterial blood flow within the LLL was diminished, but there was residual flow. These findings were compatible with the clinical diagnosis of PCD. A CT of the thorax and abdomen was also performed, and revealed a segmental PE in the lower lobe of the right lung. It also confirmed the presence of retroperitoneal adenopathies and a prostatic node. A large umbilical hernia was also observed, with no signs of complication. The prostate-specific antigen (PSA) level was 124 ng/mL and Antiphospholipid antibody tests yielded negative results. A transthoracic echocardiogram showed normal right ventricle function with a pulmonary artery systolic pressure of 22 mmHg.

The patient was treated with unfractionated heparin during the first 48 hours, along with Trendelenburg position and compression stockings. He was admitted to the Venous Thromboembolism Unit of the Internal Medicine Ward.

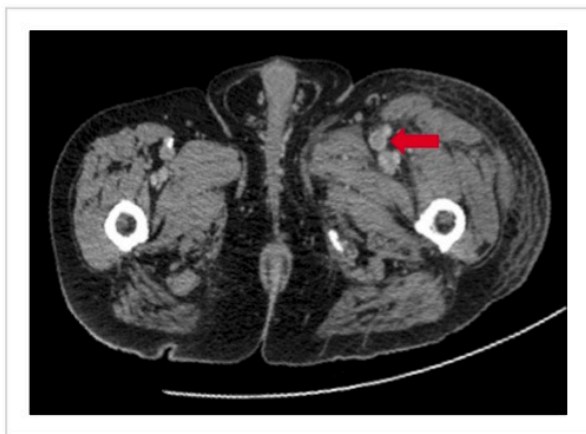


Fig. 2. Computerized tomography phlebography revealing deep vein thrombosis in the left iliac vein (red arrow).

Treatment was then switched to bempiparin, the low molecular weight heparin (LMWH), with a dose of 10,000 IU per day (115 IU/kg/day). The patient showed general improvement, including less pain, edema reduction, and progressive disappearance of cyanosis in the LLL.

Given the proximal extension and severity of the DVT and the patient's stability, mechanical removal of the thrombus was considered. However, the patient presented a large umbilical hernia that rendered him unable to lie in the prone position for the duration of the procedure, which was therefore dismissed.

In the fourth day of bempiparin treatment, the patient developed a drug induced rash. Allergy to LMWH was confirmed and treatment was then switched to apixaban. Nine days after admission, he was discharged on apixaban and compression stockings. Considering the local compression of the iliac vein by local adenopathy, the patient was referred with priority to the urology outpatient clinic for diagnosis and treatment of prostate cancer.

A week later, the patient underwent a prostatic biopsy, which confirmed the presence of a prostatic acinar adenocarcinoma with no bone infiltration on scintigraphy. Hormonal therapy was initiated.

After 6 months of treatment with apixaban and hormonal therapy, the patient's condition slowly improved, with a marked reduction of LLL edema and normal skin color (Fig. 1B). Levels of PSA decreased to 2.7 ng/mL six months after the initiation of hormonal therapy and reached values of 0.2 ng/mL a year later. The rapid response to hormonal therapy added to anticoagulant therapy probably contributed to the improvement of PCD. Upon examination during follow-up, he presented with incipient post-thrombotic syndrome.

Discussion

PCD is a result of the complete obstruction of the venous drainage of the limb secondarily to an extensive DVT, with subsequent arterial compromise. It is three times more frequent in the left lower limb than in the right one, and is usually associated with hypercoagulable states, especially cancer [2, 4].

Treatment differs according to the severity of the process. The first-line treatment is usually anticoagulation with unfractionated heparin, hydration, and elevation and compression of the affected limb [5].

Furthermore, in DVT (associated or not with PCD) there are strategies for the early removal of the thrombus, such as systemic fibrinolysis, not recommended because of the frequent complications such as incomplete fibrinolysis and bleeding. More direct approaches include surgical thrombectomy, catheter-directed thrombolysis (CDT) and catheter-directed thrombolysis with local fibrinolysis [6]. All these procedures have a weak degree of evidence and need further studies to support their usefulness in the treatment of acute DVT.

Surgical thrombectomy seems a reasonable option in the

most severe cases of PCD with acute arterial compromise. A recent study suggested a reduction in the incidence of post-thrombotic syndrome in patients treated with surgical thrombectomy instead of anticoagulation alone [7].

Regarding CDT, patient selection is important. Both the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum suggest early thrombus removal in patients fulfilling the following criteria: 1) first episode of active ilio-femoral DVT, 2) symptoms lasting less than 14 days, 3) low risk of bleeding, 4) good functional status and acceptable life expectancy [8].

In our case there was a technical contraindication: the procedure has to be performed in a prone position (1-3 hr) to allow access to the deep venous system through the popliteal vein. This was not possible in our patient due to his large irreducible umbilical hernia. For this reason, and given the good evolution of the clinic with anti-coagulation alone, conservative management was continued.

Finally, we would like to highlight the use of DOACs for the treatment of VTE in patients with cancer. Nowadays, first-line treatment in these patients consists in LMWH. However, recent studies seem to indicate that DOACs could be safe for the treatment of VTE in patients with cancer [9]. Further studies are needed to support the use of DOACs in these patients. In our patient, DOACs were exceptionally administrated because he was allergic to LMWH, with no evidence of bleeding or thrombosis recurrence on follow-up. To the best of our knowledge, this is the first case of cancer associated PCD successfully treated with DOACs.

I. García-Fernández-Bravo¹, P. Demelo-Rodríguez¹,
L. Ordieres Ortega¹, A. Álvarez-Luque², J. del Toro Cervera¹

¹*Venous Thromboembolism Unit, ²Department of Vascular Interventional Radiology, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain*

Correspondence to: Irene García-Fernández-Bravo
Venous Thromboembolism Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo 46. CP 28007, Madrid, Spain
E-mail: irenegfb@gmail.com

Received on Jun. 19, 2017; Revised on Aug. 14, 2017; Accepted on Sep. 26, 2017

<https://doi.org/10.5045/br.2018.53.1.0>

Authors' Disclosures of Potential Conflicts of Interest

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

REFERENCES

- Perkins JM, Magee TR, Galland RB. Phlegmasia caerulea dolens and venous gangrene. *Br J Surg* 1996;83:19-23.
- Galanud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2009;102:493-500.
- Mumoli N, Invernizzi C, Luschi R, Carmignani G, Camaiti A, Cei M. Phlegmasia cerulea dolens. *Circulation* 2012;125:1056-7.
- Tung CS, Soliman PT, Wallace MJ, Wolf JK, Bodurka DC. Successful catheter-directed venous thrombolysis in phlegmasia caerulea dolens. *Gynecol Oncol* 2007;107:140-2.
- Schweizer J, Kirch W, Koch R, et al. Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1336-43.
- Fahmi J, Engelberger RP, Kucher N, Willenberg T, Baumgartner I. Catheter-based treatment of ilio-femoral deep vein thrombosis - an update on current evidence. *Vasa* 2013;42:161-7.
- Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012;55:1463-73.
- Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012;55:1449-62.
- Ross JA, Miller M, Hernandez CR. OC-13 - Safe and effective use of direct oral anticoagulants (DOAC) versus conventional anti-coagulation for the treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Thromb Res* 2016;140(Suppl 1):S173-4.

7.5 ARTÍCULO 5

"Trombolisis fármaco-mecánica: una técnica a considerar en el tratamiento de la trombosis venosa profunda iliofemoral aguda"

Demelo-Rodríguez P, Pulfer MD, del Toro-Cervera J, González Leyte M, Echengausía-Boyra M.

Angiología, Volume 69, Issue 1, Pages 60-62, January-February 2017.

DOI: 10.1016/j.angio.2015.07.004.



CARTA CIENTÍFICA

Trombólisis fármaco-mecánica: una técnica a considerar en el tratamiento de la trombosis venosa profunda iliofemoral aguda



Pharmaco-mechanical thrombolysis: A technique to consider in the treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis

P. Demelo-Rodríguez^{a,*}, M.D. Pulfer^a, J. del Toro-Cervera^a,
M. González-Leyte^b y M. Echenagusía-Boyra^b

^a Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Unidad de Radiología Intervencionista, Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Presentamos el caso de una mujer de 38 años con distrofia miotónica de Steinert, con afectación leve. Había finalizado un embarazo mediante cesárea 2 meses antes, y estaba en tratamiento con anticonceptivos en parches cutáneos (etinilestradiol y norelgestromina). La paciente acudió a urgencias por presentar dolor intenso de inicio brusco en región inguinal izquierda, que progresó al resto de miembro inferior izquierdo. En el examen físico, presentaba edema y aumento de temperatura desde la raíz de muslo hasta la región gemelar, con frialdad y cianosis en el pie izquierdo. En la analítica sanguínea destacaba dímero-D 2.160 ng/ml; el eco-Doppler de miembros inferiores mostró trombosis en todo el trayecto desde la vena ilíaca externa izquierda hasta la vena poplítea ipsilateral. Se inició anticoagulación con enoxaparina y se cursó ingreso en planta de hospitalización.

Cuatro días después se llevó a cabo trombólisis mecánica y farmacológica local utilizando el dispositivo Trellis[®].

Durante el procedimiento, que se realizó con la paciente en decúbito prono, se introdujo un catéter tunelizado a través de la vena poplítea. Mediante 2 balones a ambos extremos del catéter, se aislaron ambos extremos del trombo, y se administraron 400.000 unidades de urocinasa a nivel local; posteriormente, se realizó destrucción mecánica del trombo mediante la aplicación de movimiento rotacional sinusoidal (fig. 1A), y se extrajo el trombo disuelto a través del propio catéter. Este procedimiento se llevó a cabo en el territorio de la vena femoral superficial, femoral común, ilíaca externa y común izquierda. Al finalizar el procedimiento se comprobó la total repermeabilización de la vena ilíaca externa distal con paso del contraste libre hasta cava inferior (fig. 1B). La paciente permaneció posteriormente 24 h en la UCI, sin incidencias.

A las 72 h de finalizar el procedimiento, la paciente había experimentado franca mejoría clínica, persistiendo únicamente mínimo aumento residual de perímetro en miembro inferior izquierdo con respecto al contralateral. La paciente fue dada de alta en tratamiento con rivaroxabán.

La trombosis venosa profunda (TVP) proximal es aquella que se produce por encima del nivel de la vena poplítea.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pbdemelo@hotmail.com
(P. Demelo-Rodríguez).

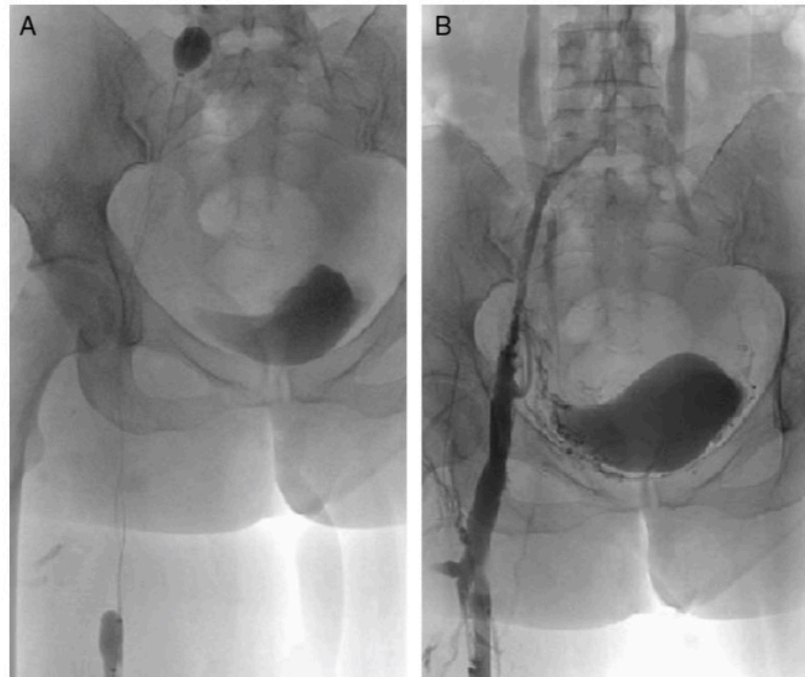


Figura 1 A) Trombólisis farmacomecánica. Se observan los 2 balones inflados a ambos extremos del trombo. El catéter realiza movimiento rotacional sinusoidal para la destrucción mecánica del trombo. B) Control tras el tratamiento. Se objetiva recanalización del eje iliaco tras finalizar la trombólisis farmacomecánica.

La afectación iliaca confiere un peor pronóstico desde el punto de vista funcional, con mayor frecuencia y gravedad en el desarrollo de síndrome postrombótico. El tratamiento anticoagulante de la TVP previene de forma adecuada las recurrencias, pero no elimina el trombo, con el consiguiente riesgo de síndrome postrombótico. En este sentido, la retirada del trombo de forma temprana podría disminuir la morbilidad postrombótica, el reflujo y la obstrucción venosa¹. En la actualidad, el tratamiento en la fase aguda de la TVP consiste en la utilización de fármacos anticoagulantes. Existen varias estrategias para la eliminación temprana del trombo, como el uso de fibrinólisis sistémica, la cual se desaconseja por alta tasa de complicaciones como fibrinólisis incompleta y sangrado². Estrategias más directas incluyen trombectomía, trombolisis farmacológica por medio de catéter y trombolisis fármaco-mecánica³ (tabla 1).

La trombolisis farmacomecánica utiliza un mecanismo por medio de un catéter que permite la administración directa de agentes fibrinolíticos, combinando la fragmentación mecánica del trombo y la aspiración del mismo. El catéter Trellis[®], utilizado en nuestra paciente, incluye la administración de agente trombolítico asociado a 2 balones oclusivos que se colocan en ambos extremos del trombo, permitiendo la administración del fármaco a nivel local en el segmento trombosado y añadiendo un movimiento rotacional sinusoidal para la fragmentación del trombo y su aspiración simultánea por medio del catéter. Este sistema evita la difusión sistémica del fibrinolítico, como se evidenció en un estudio realizado por O'Sullivan et al. en el que no se encontró elevación en los niveles de fibrinógeno o productos de degradación de fibrina en las venas periféricas⁴.

La elección de los pacientes que se podrían beneficiar de este procedimiento es clave. La *Society for Vascular*

Tabla 1 Opciones de tratamiento en la fase aguda de la trombosis venosa profunda

Tratamiento de la TVP en fase aguda ^a	Vía de administración
Heparina no fraccionada	Intravenosa
Heparinas de bajo peso molecular	Subcutánea
Fondaparinux	Subcutánea
Nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán)	Oral

TVP: trombosis venosa profunda.

^a En pacientes con trombosis iliofemoral, valorar trombólisis farmacológica (asociada o no a fragmentación mecánica) si se cumplen los siguientes requisitos: a) Primer episodio de TVP iliofemoral activo; b) Síntomas de menos de 14 días; c) Bajo riesgo de sangrado, y d) Buena capacidad funcional y aceptable expectativa de vida.

Surgery y el *American Venous Forum* sugieren una temprana retirada del trombo en pacientes que cumplan los siguientes criterios: a) Primer episodio de TVP iliofemoral activo; b) Síntomas de menos de 14 días; c) Bajo riesgo de sangrado, y d) Buena capacidad funcional y aceptable expectativa de vida. Existe evidencia actual que sugiere que la temprana retirada del trombo podría asociarse a una significativa reducción en las manifestaciones postrombóticas y en la mejora de la función valvular, pero los estudios a largo plazo son aún escasos⁵⁻⁷.

Los posibles riesgos de este tratamiento incluirían el sangrado, el daño endotelial directo y la embolia pulmonar, aunque los estudios realizados hasta la fecha sugieren que son muy bajos si se seleccionan cuidadosamente los pacientes.

La técnica más aconsejable es la introducción de un catéter percutáneo y la realización de trombólisis farmacológica, asociada o no a fragmentación mecánica. Esta última parece aportar mayor seguridad frente a la trombólisis farmacológica aislada. Lin et al. realizaron un estudio comparativo que demostró la eficacia similar de ambos procedimientos, aunque con menor sangrado en los sometidos a trombólisis farmacomecánica, en probable relación con el menor tiempo de infusión y dosis utilizada de fármaco fibrinolítico⁸.

Las contraindicaciones para la técnica son las mismas que en la fibrinólisis sistémica: sangrado mayor activo o reciente, ictus o traumatismos severos recientes, etc. Aunque los resultados hasta la fecha son prometedores en cuanto a eficacia y seguridad, son necesarios más estudios que apoyen el uso de esta técnica en pacientes con trombotosis iliofemoral.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008;149:698-707.
2. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004. CD002783.
3. Fahrni J, Engelberger RP, Kucher N, Willenberg T, Baumgartner I. Catheter-based treatment of ilio-femoral deep vein thrombosis-an update on current evidence. *Vasa.* 2013;42:161-7.
4. O'Sullivan GJ, Lohan DG, Gough N, Cronin CG, Kee ST. Pharmacomechanical thrombectomy of acute deep vein thrombosis with the Trellis-8 isolated thrombolysis catheter. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18:715-24.
5. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2012;55:1449-62.
6. Köksoy C, Yilmaz MF, Basbug HS, Calik ES, Erkut B, Kaygin MA, et al. Pharmacomechanical thrombolysis of symptomatic acute and subacute deep vein thrombosis with a rotational thrombectomy device. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:1895-900.
7. Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379:31-8.
8. Lin PH, Zhou W, Dardik A, Mussa F, Kougias P, Hedayati N, et al. Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg.* 2006;192:782-8.

7.6 ARTÍCULO 6

"Acute thrombosis of the azygos vein and severe post-thrombotic syndrome of superior vena cava"

Galeano-Valle F, Ordieres-Ortega L, Demelo-Rodríguez P.

Medicina Clínica, Volume 69, November 2018.

DOI: 10.1016/j.medcli.2018.10.002.



Letter to the Editor

Acute thrombosis of the azygos vein and severe post-thrombotic syndrome of superior vena cava

Trombosis aguda de la vena ácigos y síndrome posttrombótico severo de vena cava superior

Dear Editor:

Obstruction of the superior vena cava (SVC) can be caused by extrinsic compression or obstruction of the vessel (e.g. after placement of central venous catheter, radiation therapy or infection).¹ In the event of SVC obstruction, venous pressure in collateral vessels increases and, over time, a collateral blood-flow network develops, including the azygos, intercostal, internal mammary, and anterior chest wall veins. The azygos vein may connect the SVC and the inferior vena cava (IVC) directly, so SVC obstructions below the insertion of the azygos vein typically result in more severe symptoms of superior vena cava syndrome (SVCS).² The most common symptoms include dyspnea, swelling of the trunk, upper extremities or face, chest pain, cough, dilated chest vein collaterals and jugular venous distension. In general, severity of symptoms depends on the speed of onset.³ We describe a case of a 75-year-old male with SVCS due to an acute thrombosis of the proximal portion of the azygos vein in the setting of severe post-thrombotic syndrome of superior vena cava.

A 75-year-old male had a history of SVCS due to tuberculosis pleural effusion treated with tuberculostatic agents and radiotherapy at age 24. He developed gradually collateral venous circulation on his thorax and abdomen over the past 50 years. The patient came to the Emergency Room with a 24-hour history of upper limbs edema. Physical examination revealed edema in the face and both hands and extensive venous dilatation on the thorax and abdomen (Fig. 1A). Laboratory test showed albumin 3.3 g/dL, glomerular filtration 56 mL/min/1.73 m² and the remainder was normal. A chest X-ray, a transthoracic echocardiogram, monoclonal serum paraprotein and urine test were normal.

A computed tomographic (CT) angiography (Fig. 1B) demonstrated chronic stenosis of the SVC, brachiocephalic veins, the distal portion of the azygos vein, iliac veins and IVC, with collateral circulation through anastomoses between the subcutaneous veins and the patent paraumbilical vein and the azygos vein. In addition, there was an acute thrombosis of the proximal portion of the azygos vein. Rivaroxaban was initiated. The patient showed resolution of the edema after 3 months. Thrombophilia testing was normal.

Contrast-enhanced CT imaging may elucidate the cause as well as the extent of venous obstruction. SVC cavography is considered the gold standard for detecting thrombotic obstruction.¹⁻³ The treatment of SVCS depends on the underlying cause and includes radiotherapy, steroids, stent placement, chemotherapy, antibiotics or anticoagulation. In cases of thrombus-driven SVCS, anticoagulation therapy is the first-line treatment and some experts

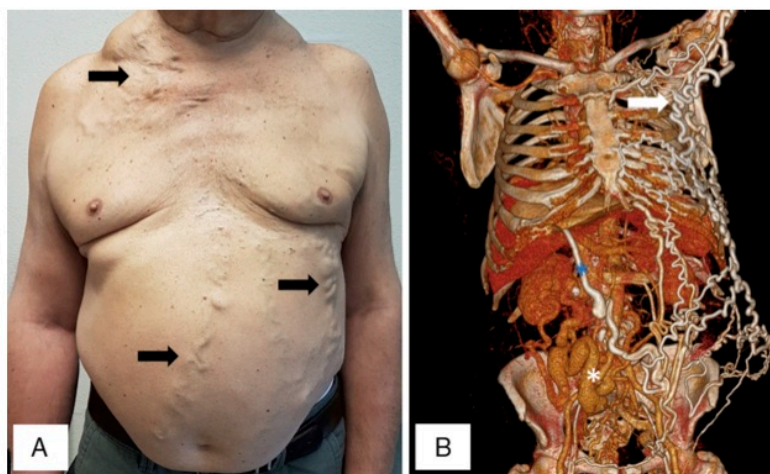


Fig. 1. (A) Extensive collateral thoracic and abdominal venous circulation (black arrows). (B) Coronal CT reconstruction: critical stenosis of the superior vena cava and brachiocephalic veins. Note that the intravenous contrast injected in the left arm fills the collateral vessels like internal mammary and anterior chest wall veins (white arrow), and is carried by intercostal vein to the azygos vein. The contrast reaches prematurely the hepatic parenchyma from an enlarged paraumbilical vein (blue asterisk). There is also critical stenosis of the external iliac veins and infrarenal cava vein, with collateral circulation from obturator vein, hemorrhoidal plexus and gonadal vein (white asterisk).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.002>
0025-7753/© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Galeano-Valle F, et al. Acute thrombosis of the azygos vein and severe post-thrombotic syndrome of superior vena cava. Med Clin (Barc). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.10.002>

recommend continuing it indefinitely.² When severe symptoms such as hypotension or laryngeal/cerebral edema are present, SVCS is a true emergency.³ Death is very rarely caused by SVCS and the prognosis depends mainly on the underlying cause.¹

References

1. Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome: clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine*. 2006;85:37–42.
2. Straka C, Ying J, Kong FM, Willey CD, Kaminski J, Kim DW. Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome. SpringerPlus. 2016;5:229.
3. Friedman T, Quencer KB, Kishore SA, Winokur RS, Madoff DC. Malignant venous obstruction: superior vena cava syndrome and beyond. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34:398–408.

Francisco Galeano-Valle^{a,b,*}, Lucía Ordieres-Ortega^a,
Pablo Demelo-Rodríguez^{a,b}

^a *Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa, Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain*

^b *Instituto de Investigaciones Sanitarias Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, Spain*

* Corresponding author.

E-mail address: paco.galeano.valle@gmail.com (F. Galeano-Valle).

7.7 ARTÍCULO 7

"Methacrylate pulmonary embolism after percutaneous vertebroplasty"

Ordieres-Ortega L, Demelo-Rodríguez P, García-Fernández-Bravo I, Del Toro-Cervera J.

Blood Research, Volume 53, Issue 3, Page 186, November 2018.

DOI: 10.5045/br.2018.53.3.186.

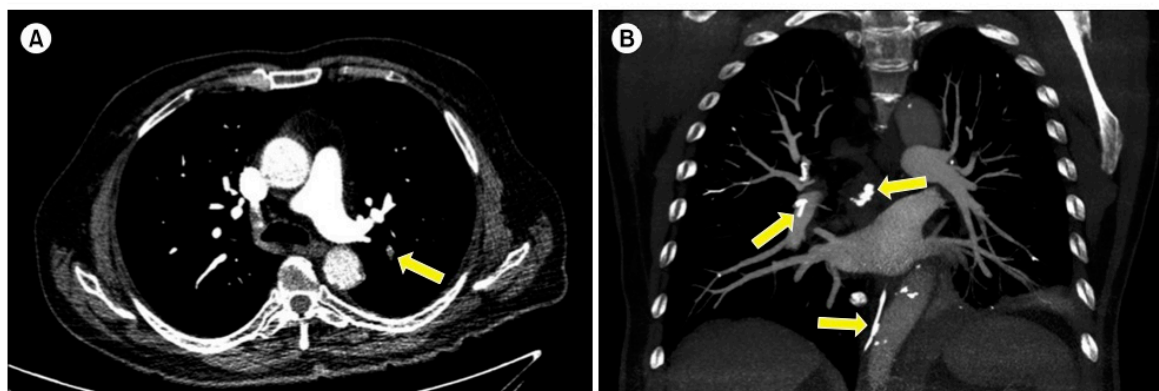
Methacrylate pulmonary embolism after percutaneous vertebroplasty

Lucía Ordieres Ortega¹, Pablo Demelo-Rodríguez^{1,2}, Irene García Fernández-Bravo¹, Jorge del Toro-Cervera^{1,2}

¹Venous Thromboembolism Unit, Internal Medicine Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, ²School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

Received on August 18, 2017; Revised on October 9, 2017; Accepted on October 17, 2017

Correspondence to Lucía Ordieres Ortega, M.D., Venous Thromboembolism Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain, E-mail: lucia.oomere@gmail.com



A 77-year-old patient with atrial fibrillation treated with acenocoumarol underwent a kyphoplasty with methacrylate injection in T12-L4. Twenty-eight days later, he visited the emergency room with right costal pain that increased with deep breaths. His blood pressure was 144/83 mmHg, heart rate 91 bpm, and oxygen saturation 95%. Pulmonary auscultation revealed crackles in the left lower lung. His international normalized ratio was 1.5.

A chest X-ray revealed calcium-density images on both lungs. A pulmonary computed tomography (CT) angiography (A, B) showed high-density material in the segmentary and subsegmentary pulmonary arterial branches bilaterally and a pulmonary embolism (PE) in the left lower lobe with no right ventricle overload. Transthoracic echocardiography showed a normal right ventricle and no pulmonary hypertension.

He received low-molecular-weight heparin (bemiparin, 115 UI/kg) and was admitted to the Venous Thromboembolism Unit of Internal Medicine. He later received rivaroxaban. Twelve months after the PE, he remains asymptomatic with persistent calcium-density images on control chest X-rays.

Although anticoagulant treatment duration in patients with methacrylate-associated PE has not been clearly established, herein, it was maintained indefinitely due to his atrial fibrillation.

The true incidence of methacrylate-associated PE is unknown since most patients remain asymptomatic. CT is effective for its detection.

8 DISCUSIÓN GENERAL

8.1 La escala SAME-TT₂R₂ en ETV (Artículo 1)

La escala SAME-TT₂R₂ incluye una serie de variables clínicas de obtención sencilla en la práctica (Tabla 2), que se pueden usar para identificar a los pacientes que podrían lograr un buen control de la anticoagulación con AVK, es decir, un tiempo en rango terapéutico (TRT) >70%. Esta escala ha sido validada en distintas poblaciones con fibrilación auricular (FA), donde se ha demostrado que puntuaciones elevadas (>2 puntos) predicen peor control de la anticoagulación en pacientes tratados con anticoagulantes AVK con FA no valvular y FA de cualquier etiología (31, 56-60). De esta forma, al aplicar la escala previo al inicio del tratamiento anticoagulante, se pueden seleccionar a aquellos pacientes en los que fracasaría el tratamiento anticoagulante con AVK y potencialmente se beneficiarían de tratamiento con un ACOD. Las guías de fibrilación auricular del *American College of Chest Physicians* (ACCP) de 2018, ya recomiendan valorar el uso de ACODs en pacientes con FA y una puntuación >2 en la escala SAME-TT₂R₂, ya que estos pacientes tendrán un difícil manejo de INR y requerirán mayores controles y más seguimiento (61).

Incluso en población de pacientes con fibrilación auricular, los resultados de los estudios de evaluación de la escala SAME-TT₂R₂ son algo dispares, con algunos estudios demostrando una adecuada capacidad de la escala para predecir un buen control de la anticoagulación (56-60,62-64), mientras que en otros estudios no se demostró dicha capacidad (65-68). En cualquier caso, la capacidad predictiva de la escala en los estudios en los que sí hubo diferencias fue por lo general pobre, con un estadístico-C que oscila entre 0,56-0,72 (61). El estadístico-C equivale al área bajo la curva ROC, y es una medida de bondad de ajuste para resultados binarios en un modelo de regresión logística. Se considera que un valor de 0,7 indica un buen modelo, 0,8 un modelo fuerte y 1 un modelo con una capacidad predictiva perfecta.

Cabe destacar que muchos de los factores incluidos en la puntuación de SAME-TT₂R₂ se han asociado también con una menor adherencia a los ACOD y, en ausencia de datos de ensayos, no está claro si estos pacientes obtendrían mejores resultados con un ACOD o si lo harían mal de todos modos. En el Loire Valley AF Project, la puntuación SAME-TT₂R₂ fue predictiva de INR lábil en pacientes con FA tratados con

AVK, y se asoció significativamente con las consecuencias adversas del INR lábil, incluyendo ictus, sangrado grave y muerte; la puntuación no fue predictiva en usuarios que no tomaban AVK (59).

Estudio	Escala	TRT	Patología	N	Periodo excluido	Duración TRT	Método TRT
Abumuailiq (58)	≥2	<70	FA	911	1 ^{er} mes	12 meses	PINRR
Apostolakis (31)	-	-	FA	286	NR	NR	Rosendaal
Bernaitis (64)	-	-	FA	1137	NR	NR	Rosendaal
Chan (63)	>2	>70	FA	1428	1 ^{as} 6 semanas	NR	Rosendaal
Demelo	≥2	>65	ETV	135	1 ^{er} mes	NR	Rosendaal y PINRR
Gallego (60)	-	-	FA	972	Ninguno	6 meses	Rosendaal
Gorzalak(65)	-	-	FA	104	Ninguno	6 meses previos	Rosendaal
Lip (59)	-	-	FA	229	NR	NR	Rosendaal
Lobos (62)	≥2	<65	FA	1524	NR	12 meses previos	Rosendaal
Palareti (69)	≥2	<65	ETV	1308	NR	NR	Rosendaal
Park (ad)	-	-	FA	380	Primer mes	NR	Rosendaal
Poli (66)	-	-	FA	1089	Ninguno	NR	Rosendaal
Proietti (ad)	>2	<70	FA	3624	NR	NR	Rosendaal
Roldan (57)	≥2	<65	FA	459	NR	6 meses	Rosendaal
Ruiz (56)	<2	>65	FA	1056	NR	6 meses atrás	Rosendaal
Szymanski (68)	-	-	FA	211	NR	NR	Rosendaal

Tabla 4. Características de los diferentes estudios de la escala SAME-TT₂R₂. Adaptado de van Miert et al. PLoS One. 2018;13:e0194208 (72) (TRT: tiempo en rango terapéutico; FA: fibrilación auricular; PINRR: porcentaje de INR en rango; ETV: enfermedad tromboembólica venosa).

En poblaciones de pacientes con ETV, los estudios de evaluación de la escala SAME-TT₂R₂ son muy escasos. En el momento de la publicación de nuestro trabajo, solo existía un estudio en ETV, en el que sí se demostraba la capacidad para predecir la calidad de la anticoagulación aplicando dicha escala (69), y posteriormente se ha publicado otro estudio con resultados similares al mencionado estudio (70), ambos con resultados contrarios a los nuestros. Una reciente revisión de la utilidad de la escala en pacientes con FA y ETV, concluyó que, tomados en conjunto, los estudios de validación sugieren que la puntuación SAME-TT₂R₂ es capaz de predecir un buen o mal control de la anticoagulación en pacientes con FA y ETV, aunque los autores destacan que los datos sobre pacientes con ETV son limitados (3 estudios, incluyendo el nuestro) (71). Finalmente, una revisión sistemática y meta-análisis de simulación publicado en 2018 por van Miert et al (72), y que incluía los resultados de nuestro

estudio, concluyó que la puntuación SAME-TT₂R₂ predice un TRT bajo, pero su valor predictivo es pequeño; su aplicabilidad en pacientes individuales es demasiado limitada para ser clínicamente útil.

Cabe señalar que los estudios de validación de la escala SAME-TT₂R₂, tanto en FA como en ETV, muestran importantes diferencias en las características de diseño: número de pacientes (desde 104 hasta 3624), el TRT medio de la muestra, el tiempo de seguimiento (6-12 meses) y el período inicial excluido en el cálculo del TRT (0-6 semanas). La tabla 4 recoge las principales características de los estudios publicados.

8.2 Rivaroxaban en vida real (Artículo 2)

Probablemente la revolución más importante que ha vivido el tratamiento de la ETV en la última década es la introducción de los anticoagulantes orales no-antivitamina K (NOAC, por sus siglas en inglés, o ACODs -anticoagulantes orales directos-), que inhiben de forma directa la trombina o el factor Xa. Todos los ACODs han completado sus ensayos pivotaes de forma satisfactoria, demostrando en todos los casos no inferioridad con respecto a AVK en términos de eficacia, con un perfil de menor riesgo de sangrado. Además, estos fármacos presentan otras ventajas, como su rapidez de acción, la ausencia de interacción con alimentos, una menor interacción con fármacos y una mayor comodidad para el paciente, al no requerir monitorización del efecto anticoagulante (32-36).

Por tanto, la eficacia y seguridad de los ACODs de los ensayos clínicos debería ser extrapolable a la mayoría de los pacientes en la práctica diaria. Existen numerosos contextos clínicos y perfiles de pacientes en los que los ACODs podrían ser de utilidad, pero de los que no disponemos datos por los rígidos criterios de inclusión de los ensayos clínicos.

El registro *RIETE* es un registro prospectivo internacional, de origen español, que incluye pacientes con ETV de cualquier origen, y que en la actualidad (abril 2019) cuenta con más de 80.000 pacientes de más de 200 hospitales; nuestro grupo de trabajo participa de forma activa en dicho registro, con más de 2.000 pacientes incluidos. Un estudio de dicho registro demostró que 24% de los pacientes con ETV tenían al menos un criterio de exclusión de los ensayos clínicos de los fármacos que se empleaban (75,76).

Hasta la fecha se han publicado varios estudios post-comercialización (estudios fase IV) para evaluar la eficacia y seguridad de los ACODs en ETV, realizados por las empresas farmacéuticas para confirmar en vida real los resultados de los ensayos clínicos en fase III. El estudio *PREFER in VTE (Prevention of Thromboembolic Events - European Registry in Venous Thromboembolism)* es un estudio europeo que incluyó 3546 pacientes con ETV tratados con AVK o ACODs (77). En este registro se observó

que el perfil de paciente que recibía ACODs era más joven, con menos comorbilidades, menor riesgo hemorrágico y con menor frecuencia de embolia pulmonar. La gran mayoría de los 687 pacientes que utilizaron ACODs (99,7%) recibieron rivaroxaban. Cabe destacar que de todos los pacientes que recibieron rivaroxaban, sólo 29,7% recibió la pauta "de carga" inicial (15 mg/12 horas durante 3 semanas) (40,78). Un dato preocupante del registro *PREFER in VTE* fue que casi un tercio (28,8%) de los pacientes recibieron ACOD y HBPM de forma solapada durante varios días, lo que podría reflejar la falta de experiencia de algunos clínicos con el manejo de los mismos. Las tasas de eventos clínicos fueron comparables entre los subgrupos de solapamiento HBPM seguida de AVK y ACODs a 1 y 6 meses (78).

Resultados similares se obtuvieron del estudio *XALIA (Xarelto for Long-term and Initial Anticoagulation in venous thromboembolism)*, un estudio multicéntrico post-comercialización que incluyó 5142 pacientes y estudió la eficacia y seguridad de rivaroxaban frente a la terapia anticoagulante estándar con heparina o fondaparinux seguida de AVK (39). La mayoría de los pacientes que recibieron rivaroxaban eran más jóvenes y con menor presencia de embolia pulmonar que aquellos que recibieron el tratamiento estándar (79). A diferencia del registro *PREFER in VTE*, la mayoría de los pacientes en *XALIA* (96%) recibieron rivaroxaban de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica del fármaco. La frecuencia de recurrencia de ETV fue 1,4% en el grupo de rivaroxaban y 2,3% en el grupo de tratamiento estándar (*propensity score* ajustado HR 0,91 [IC 95% 0,54-1,54, p=0,72]) (78,79). Por tanto, podemos concluir de los estudios fase IV que evaluaron los ACODs en ETV, que el perfil del paciente en el que se utilizan los ACODs es de menor riesgo de complicaciones, y que los resultados de vida real confirman los hallazgos de los ensayos clínicos pivotaes, reafirmando la seguridad y eficacia de los ACODs en el tratamiento de la ETV.

Por otro lado, encontramos los registros de pacientes, que suelen incluir menos pacientes y tener una extensión regional o nacional, pero a su vez son más flexibles y en ocasiones permiten conocer más información acerca de situaciones concretas o efectos adversos. El registro *GARFIELD-VTE* es un estudio observacional, prospectivo, internacional y multicéntrico (aún en marcha, con más de 10.000 pacientes), que

evalúa el tratamiento de la ETV, con un seguimiento mínimo de 3 años (80). Hasta la fecha, sólo se ha publicado un análisis de los 30 primeros días de tratamiento de *GARFIELD-VTE*, donde se observó que la elección del tipo de tratamiento estaba muy condicionada por las características del paciente y el tipo de ETV, y existía una gran variabilidad en la presencia de cáncer, insuficiencia renal o sangrado reciente en los diferentes grupos de tratamiento (81).

El registro *RIETE* publicó sus datos sobre el uso de ACODs en marzo de 2016, con 1611, 81 y 33 pacientes tratados con rivaroxaban, apixaban y dabigatran, respectivamente. La dosis de ACODs no se ajustó a la ficha técnica del fármaco en el caso de rivaroxaban en 18% de pacientes durante la fase aguda y 15% durante la fase a largo plazo. En el caso de apixaban, la dosis no se ajustó a la ficha técnica en 50% durante la fase aguda y 36% durante la fase a largo plazo. Con dabigatran, la dosis no se ajustó a la ficha técnica en 46% durante la fase a largo plazo (dabigatran no se puede usar durante la fase aguda y requiere terapia inicial con HBPM). Los pacientes que recibieron ACODs a dosis no recomendadas presentaron una mayor tasa de recurrencia de ETV y una tasa similar de hemorragia y mortalidad, concluyendo que un uso inadecuado de los ACODs podría resultar en mayores complicaciones para los pacientes (41).

El registro *SWIVTER* fue un estudio retrospectivo realizado en 2012-2015 en 11 hospitales de Suiza que investigó la evolución a 3 meses de pacientes con ETV tratados con rivaroxaban (n=417) o tratamiento estándar (n=1645). Los pacientes tratados con rivaroxaban eran más jóvenes, con menos embolia pulmonar y menos comorbilidades. En la población ajustada al puntaje de propensión, el riesgo de ETV recurrente fue similar en los pacientes tratados con rivaroxaban frente a la anticoagulación convencional; el riesgo de hemorragia mayor también fue similar (82).

Finalmente, el registro *DRESDEN NOAC REGISTRY*, aún en activo, recoge, desde 2011, información de pacientes con FA y ETV tratados con ACODs (83-85). En 2018 se publicaron los resultados de los primeros 418 pacientes con ETV tratados con rivaroxaban, en los que la dosis del fármaco fue adecuada en un 90% de los casos.

Durante el periodo de tratamiento (mediana 206 días), la tasa de recurrencia de ETV y de sangrado mayor fue 1,9% y 3,8%, respectivamente (43).

La **tabla 5** recoge las características de los diferentes estudios en "vida real" (fase IV y registros) de pacientes con ETV tratados con ACODs, en comparación con los datos de nuestro estudio.

Estudio	Tipo estudio	En activo	Información sobre dosis de ACOD	Edad (media)	Nº de pacientes con ACOD	Embolia pulmonar	Sangrado mayor	Criterios exclusión EECC
PREFER VTE (77)	Fase IV	No	Sí	56	687 (99,7% rivaroxaban)	34%	-	-
XALIA (79)	Fase IV	No	Sí	59	2619 (100% rivaroxaban)	8%	0,8%	-
GARFIELD-VTE (81)	Registro	Sí	Sí (NP)	NP	NP*	NP	NP	-
RIETE (41)	Registro	Sí	Sí	58	1725 (93,4% rivaroxaban)	53%	-	24%
SWIVTER (82)	Registro	No	No	56	417 (100% rivaroxaban)	38%	1,2%	-
DRESDEN NOAC (43)	Registro	Sí	Sí	61	418 (100% rivaroxaban)	19%	3,8%	-
Demelo	Registro	No	Sí	64	111 (100% rivaroxaban)	45,9%	0%	18%

Tabla 5. Estudios en "vida real" de los ACODs en ETV (ACOD: anticoagulante oral directo, EP: embolia pulmonar, EECC: ensayos clínicos, NP: no publicado). *GARFIELD-VTE continúa con reclutamiento activo y aún no ha publicado sus resultados).

Nuestro estudio, publicado en enero 2019, es una serie unicéntrica con 111 pacientes tratados con rivaroxaban en la Unidad de ETV del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Los resultados obtenidos son concordantes con los del resto de estudios de vida real previamente mencionados, en lo que respecta a características de la muestra y evolución en términos de eficacia y seguridad (tabla 5). Cuando finalizó el reclutamiento de nuestro estudio (diciembre 2017), varios de los estudios previamente mencionados no habían sido aún publicados. Nuestro estudio es el primero en analizar de forma aislada la evolución de los pacientes con criterios de exclusión de los ensayos pivotaes de los ACOD. No encontramos diferencias en la recurrencia de ETV ($p=0,48$) ni en la incidencia de hemorragia ($p=0,34$) al comparar a los pacientes que tenían algún criterio de exclusión de los ensayos *EINSTEIN PE* y *EINSTEIN DVT* con aquellos pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión (33,34). Este dato es de gran interés pues este tipo de pacientes (excluidos de los

ensayos clínicos) son probablemente aquellos en los que más interesa conocer su evolución en la práctica diaria.

Muy recientemente, se han publicado datos del registro RIETE acerca del tratamiento de la ETV con ACODs, donde se observó que 19% de los pacientes tenían criterios de exclusión para los ensayos. Estos pacientes, independientemente del tratamiento elegido, presentaron más recurrencias de ETV, hemorragias y mortalidad durante el seguimiento. Sin embargo, la eficacia y seguridad de rivaroxaban fue similar a la del tratamiento estándar (HBPM o AVK) en este grupo de pacientes (86).

Por otro lado, en nuestro estudio analizamos también la utilidad de las escalas *RIETE* y *HAS-BLED* para predecir el riesgo hemorrágico en pacientes con ETV tratados con rivaroxaban. La aparición de sangrado fue independiente de la puntuación en la escala *RIETE* ($p=0,52$) y en la escala *HAS-BLED* ($p=0,094$). Cabe destacar que la escala *RIETE* (tabla 6), basada en 6 variables (edad >75 años, sangrado reciente, cáncer, creatinina >1,2 mg/dl, anemia o embolia de pulmón al diagnóstico) es la única que ha sido validada para predecir el riesgo hemorrágico en los 3 primeros meses tras el diagnóstico de ETV (87,88).

Factor de riesgo	Puntos
Sangrado mayor reciente	2
Creatinina >1.2 mg/dl	1,5
Anemia (Hb <13 g/dl en hombres ó <12 g/dl en mujeres)	1,5
Cáncer	1
Embolia pulmonar	1
Edad >75 años	1

Tabla 6. Escala RIETE para la predicción del riesgo de sangrado en los 3 primeros meses (0 puntos=bajo riesgo; 1-4 puntos=riesgo intermedio; >4 puntos=alto riesgo). Adaptado de Ruiz-Gimenez N, et al. *Thromb Haemost.* 2008;100:26. (87).

La escala *HAS-BLED* (tabla 7), aunque ha sido validada en FA y su uso está ampliamente extendido (89-91), no ha sido validada en población de pacientes con ETV, aunque varios estudios sugieren que podría ser de utilidad para predecir sangrado en estos pacientes (92-94).

Letra	Característica clínica	Puntos
H	Hipertensión (H ypertension)	1
A	Fallo renal y hepático (1 punto cada uno) (A bnormal renal or liver failure)	1 ó 2
S	Ictus (S troke)	1
B	Sangrado (B leeding)	1
L	INR lábil (L abile INR)	1
E	Edad >65 años (E lderly)	1
D	Fármacos ó alcohol (1 punto cada uno) (D rugs or alcohol)	1 ó 2
Puntuación máxima		9

Tabla 7. Escala HAS-BLED para calcular el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con antivitaminaK. Modificado de Riva N, et al. *Thromb Haemost.* 2014;112:511. (89).

Por tanto, podemos concluir de los estudios en vida real con los ACOD en ETV que la eficacia y seguridad demostradas en los ensayos pivotaes frente a antivitamina K se mantienen en la práctica diaria, si bien inicialmente estamos seleccionando un paciente con un perfil de "menor riesgo" (más jóvenes, con menos embolia pulmonar, menor riesgo hemorrágico, etc.), actitud que se podría explicar mejor por la falta de experiencia con dichos fármacos por parte de los clínicos que los emplean que por la falta de eficacia de los mismos en pacientes más complejos. Queda por explorar, hasta la fecha, la experiencia en vida real con el resto de ACODs (apixaban, dabigatran y edoxaban), porque como ya se ha comentado, la mayor parte de la evidencia publicada hasta la fecha corresponde a rivaroxaban, pues fue el primero en obtener la indicación para el tratamiento de la ETV.

8.3 Tratamiento extendido de la ETV (Artículo 3)

En el artículo 3, discutimos las opciones terapéuticas en el tratamiento extendido (más allá de los primeros 6 meses) de la ETV, haciendo especial hincapié en el papel de los ACODs a dosis bajas.

La ETV puede considerarse como una enfermedad crónica, pues tras un episodio inicial, los pacientes presentarán un riesgo significativo de recurrencia, así como mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como el síndrome postrombótico y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (95-99). Por tanto, dependiendo del equilibrio entre el riesgo individual de recurrencia después de la interrupción de la anticoagulación y el riesgo de sangrado mientras recibe tratamiento, la continuación de la anticoagulación en una fase extendida o de "prevención secundaria" puede justificarse después del período de tratamiento inicial para la ETV.

Como se comentó previamente, la existencia de un factor provocador va ser un factor determinante en la duración del tratamiento anticoagulante. El término "no provocado" (previamente llamado idiopático), define un episodio de ETV en el que no hay un factor de riesgo identificable previo mientras que un episodio se considera "provocado" cuando está precedido por un factor de riesgo transitorio mayor (p.e. cirugía mayor o inmovilización durante más de 3 días en el hospital), un factor de riesgo transitorio menor (p.e. tratamiento con estrógenos, inmovilización durante menos de 3 días en el hospital, traumatismo en miembros inferiores con movilidad reducida) o un factor de riesgo persistente (p.e. cáncer o enfermedad inflamatoria intestinal) (*Figura 2*) (50,100-102).

De acuerdo con lo mencionado, la tasa de recurrencia de ETV tras suspender la anticoagulación es menor para eventos provocados por factor de riesgo transitorio mayor (3% a 5 años), algo superior para eventos provocados por factor de riesgo transitorio menor (15% a 5 años) y superior para eventos no provocados (30% a 5 años) (103,104).

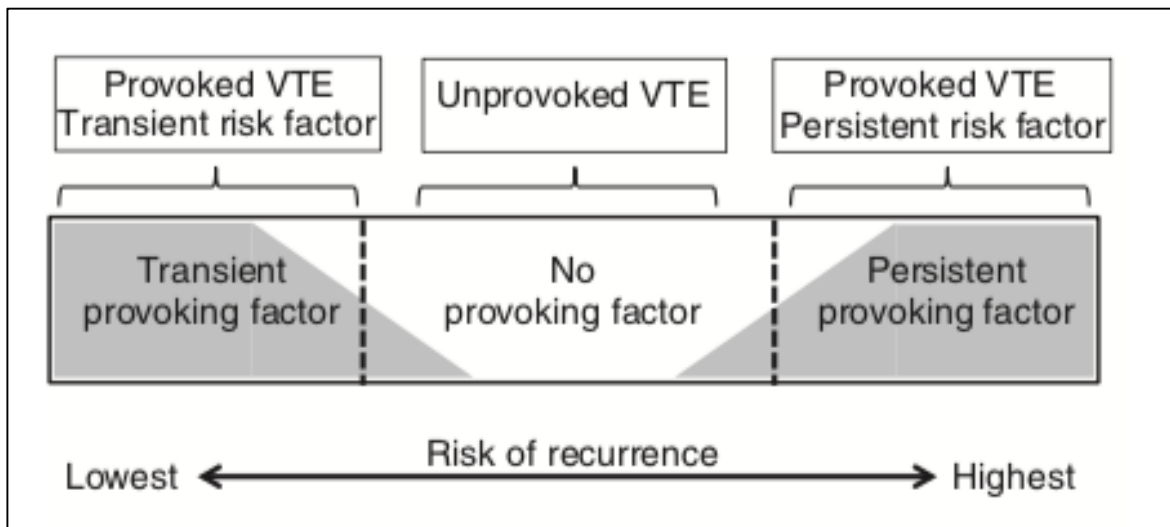


Figura 2. Marco conceptual para el tromboembolismo venoso provocado y no provocado según la presencia, tipo y magnitud de los factores de provocación asociados a la ETV. Tomado de Kearon C, et al. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1480. (50).

El planteamiento de mantener el tratamiento anticoagulante requiere balancear la posibilidad de recurrencia con el riesgo de sangrado. De forma general, en pacientes con ETV provocada (ya sea por factor de riesgo transitorio mayor o menor), se recomienda un tratamiento anticoagulante de duración limitada (habitualmente 3-6 meses), como se recoge en las guías de la ACCP (10,19,25). Sin embargo, en pacientes con ETV no provocada, en los que el riesgo de recurrencia alcanza el 30% a los 5 años, la duración del tratamiento anticoagulante dependerá del equilibrio entre el riesgo hemorrágico y el riesgo de recurrencia. Las guías de la ACCP del 2016 recomiendan para pacientes con un primer episodio de ETV no provocada con bajo riesgo de sangrado, mantener anticoagulación a largo plazo (grado de recomendación 2B), mientras que si el riesgo de sangrado es alto, la anticoagulación debe suspenderse tras 3 meses (grado de recomendación 1B) (25).

Hasta hace pocos años, la única estrategia de anticoagulación extendida disponible eran los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol, warfarina, etc.) o las HBPM (principalmente en pacientes con cáncer). Se han estudiado diversas estrategias para reducir el precio, la complejidad y la toxicidad de la terapia anticoagulante a largo plazo. Un ensayo clínico evaluó la utilidad de warfarina de baja intensidad (objetivo INR 1,5-2,0) frente a placebo en pacientes con ETV idiopática que habían recibido

tratamiento anticoagulante a dosis plenas durante una mediana de 6,5 meses; este estudio demostró una reducción del riesgo de recurrencia de ETV de 64% (hazard ratio 0,36 [intervalo de confianza 95%: 0,19-0,67]; $p < 0,001$), sin diferencias significativas en la incidencia de hemorragia mayor (105). Por otro lado, se realizó un estudio aleatorizado doble ciego en pacientes con ETV que habían sido tratados durante al menos 3 meses con warfarina, y fueron aleatorizados a recibir warfarina con un objetivo de INR estándar (2,0-3,0) o con un objetivo de INR de baja intensidad (1,5-1,9). El grupo de objetivo de INR estándar presentó menor riesgo de recurrencia de ETV, sin que hubiera diferencias en cuanto al riesgo de sangrado en ambos grupos (106,107).

La utilidad de aspirina en la prevención de recurrencia de ETV no provocada tras finalizar tratamiento anticoagulante también ha sido evaluada. El estudio WARFASA, que incluyó pacientes con ETV no provocada que habían completado previamente 6 a 8 meses de tratamiento con anticoagulantes orales, mostró que el tratamiento con aspirina reduce la tasa de recurrencia de ETV en aproximadamente 40% en comparación con placebo, sin aumento del riesgo de hemorragia mayor u otros eventos adversos en comparación con el placebo (108). Por otro lado, en el ensayo ASPIRE, la aspirina, en comparación con el placebo, no redujo significativamente la tasa de recurrencia de ETV, pero mostró una reducción significativa de 34% en la tasa de eventos vasculares mayores, con un beneficio clínico neto mejorado y sin aumentar el sangrado (109). Los resultados combinados de los ensayos ASPIRE y WARFASA mostraron una reducción altamente significativa de 32% en la tasa de recurrencia de ETV (110).

Finalmente, también hay evidencia acerca de la eficacia de los ACOD en el tratamiento extendido de la ETV. Dabigatran es el único ACOD que se ha comparado con AVK en el tratamiento extendido de la ETV. Dabigatran fue evaluado para la prevención secundaria de ETV en el ensayo RE-SONATE (dabigatran frente a placebo) y RE-MEDY (dabigatran frente a warfarina) en pacientes con ETV que habían completado al menos 3 meses iniciales de tratamiento. Dabigatran fue eficaz en el tratamiento prolongado de la ETV y demostró una reducción de riesgo de sangrado mayor o

clínicamente relevante respecto a warfarina, pero un aumento de riesgo respecto a placebo (111). Por otra parte, rivaroxaban fue evaluado en el estudio EINSTEIN-EXT para la prevención secundaria de ETV después del tratamiento inicial con anticoagulantes durante 6 a 12 meses, asociando una reducción significativa de 82% en el riesgo relativo de recurrencia de ETV en comparación con placebo, sin aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor (34).

Sólo dos de los ACOD (apixaban y rivaroxaban) han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento extendido de ETV con dosis reducidas del fármaco. Publicado en el año 2013, el ensayo AMPLIFY-EXT comparó apixaban a 2 dosis diferentes (dosis estándar de 5 mg dos veces al día y dosis reducida de 2,5 mg dos veces al día) con placebo para la prevención secundaria de ETV después de 6-12 meses de tratamiento anticoagulante inicial. Este estudio mostró que la anticoagulación prolongada con apixaban en ambas dosis redujo el riesgo de ETV recurrente sin aumentar la tasa de sangrado (54). Finalmente, en 2017 se publicó el estudio EINSTEIN CHOICE, que comparó rivaroxaban a 2 dosis diferentes (dosis estándar de 20 mg una vez al día y dosis reducida de 10 mg una vez al día) con aspirina en pacientes que habían completado de 6 a 12 meses de anticoagulación tras un primer episodio de ETV. Se demostró que rivaroxaban a dosis reducidas es igual de eficaz que la dosis de 20 mg en la prevención de recurrencias, sin aumento significativo del riesgo de sangrado con respecto a aspirina (55,112). Nuestro equipo de trabajo ha participado activamente en el reclutamiento de pacientes en ambos ensayos clínicos mencionados (AMPLIFY-EXT y EINSTEIN CHOICE). Los 2 directores de esta Tesis fueron respectivamente investigadores principales locales de ambos estudios, con participación activa del doctorando, que figuró como co-investigador del segundo estudio. La tabla 8 resume las características de los diferentes estudios que han evaluado los ACODs para el tratamiento extendido de la ETV.

Un reciente meta-análisis concluyó que tanto los AVK como los ACOD son más eficaces que la aspirina en el tratamiento extendido de la ETV; los AVK a dosis estándar se relacionaron con un riesgo aumentado de sangrado mayor pero con una reducción de la mortalidad por todas las causas (113). Un aspecto importante a tener en cuenta,

es que la proporción de pacientes con ETV no provocada fue distinta en los ensayos AMPLIFY-EXT y EINSTEIN CHOICE (75% vs 40%). Actualmente hay un ensayo clínico en marcha (COVET), que comparará warfarina, apixaban y rivaroxaban en el tratamiento extendido de la ETV en pacientes que han completado 3-12 meses de tratamiento anticoagulante (114).

Estudio	Edad media	Comparador 1	Comparador 2	Comparador 3	Tº de tratº agudo (meses)	ETV no provocada (%)	Recurrencia ETV	Sangrado mayor
RE-MEDY (111)	54/55/-	Dabigatran 150 mg/12 h	AVK (INR 2-3)	-	3-12	No reportado	26/18/-	13/25/-
RE-SONATE (111)	56/56/-	Dabigatran 150 mg/12 h	Placebo	-	6-18	No reportado	3/37/-	2/0/-
EINSTEIN-EXT (34)	58/58/-	Rivaroxaban 20 mg/día	Placebo	-	6-12	73/74/-	8/42/-	4/0/-
AMPLIFY-EXT (54)	56/57/57	Apixaban 5 mg/12 h	Apixaban 2,5 mg/12 h	Placebo	6-12	91/93/91	14/14/73	1/2/4
EINSTEIN CHOICE (55)	58/59/59	Rivaroxaban 20 mg/día	Rivaroxaban 10 mg/día	AAS 100 mg/día	6-12	40/43/41	17/13/50	6/5/3

Tabla 8. Estudios de ACODs en el tratamiento extendido de la ETV (AVK: antivitamina K; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; AAS: ácido acetilsalicílico).

En conclusión, existen en la actualidad varias alternativas terapéuticas para el tratamiento extendido en pacientes con un primer episodio de ETV no provocado en los que se considere mantener el tratamiento anticoagulante a largo plazo. Apixaban y rivaroxaban a dosis reducidas (2,5 mg/12 horas y 10 mg/24 horas, respectivamente) son las opciones terapéuticas más recomendables en estos pacientes por su perfil de eficacia y seguridad, pero su limitación actual es el precio y la limitación para su prescripción financiada en España. La alternativa sería AVK con objetivo de INR estándar (2-3) o ACODs a dosis estándar. Finalmente, en pacientes tras un primer episodio de ETV no provocado en los que se opta por suspender la anticoagulación, debe valorarse siempre el tratamiento con aspirina a dosis reducidas si no existe contraindicación para la misma.

8.4 Anticoagulantes orales directos en otros escenarios clínicos (Artículos 4-7)

Los ACODs han provocado un cambio de paradigma en el escenario terapéutico de los pacientes que requieren anticoagulación, en virtud de sus propiedades farmacológicas. Como se ha recopilado a lo largo de esta Tesis, la evidencia disponible hasta el momento (desde los ensayos pivotaes hasta los datos observacionales posteriores a la comercialización en el mundo real) confirman de manera sistemática que los ACODs son en general comparables a los AVK en términos de seguridad y eficacia, y se ha documentado inequívocamente una reducción del riesgo de hemorragia intracraneal tanto en fibrilación auricular no valvular como en ETV (32-36,41,43,77,79,81,82,54,55,111). Sin embargo, en entornos no convencionales, el perfil de riesgo-beneficio de las ACODs, en comparación con los AVK o las heparinas, está menos definido (115-119).

A continuación discutiremos, a través del reporte de casos clínicos, la posible utilidad de los ACOD en escenarios atípicos.

4.4.1 Flegmasia cerúlea dolens / trombolisis farmacomecánica (artículos 4 y 5)

En los artículos 4 y 5 describimos un caso de flegmasia cerúlea dolens tratado de forma conservadora con un ACOD y un caso de TVP ilio-femoral aguda tratado con trombolisis farmacomecánica seguida de un ACOD.

La flegmasia cerúlea dolens (FCD), también llamada "flebitis azul", se describe generalmente como la asociación de dolor isquémico repentino, inflamación de la extremidad afecta y cianosis. Causada por una obstrucción completa o casi completa de la salida venosa de la extremidad inferior, generalmente debido a una trombosis venosa extensa e hiperaguda, la FCD puede provocar gangrena y shock. Fisiopatológicamente, la trombosis masiva se extiende a las venas colaterales y produce congestión venosa con secuestro de líquido en el intersticio que causa colapso de las arteriolas, que progresa a isquemia y, si es grave, colapso circulatorio y shock. Las tasas de mortalidad y morbilidad asociadas son altas (hasta de 40%), incluso si se trata de manera urgente, especialmente cuando se ha producido una progresión a

gangrena venosa (120-122). La FCD se ha asociado con trombofilias adquiridas, que incluyen cáncer y síndrome antifosfolípido (123). Las principales complicaciones de la FCD son la gangrena, el síndrome compartimental, el compromiso arterial local y el shock hipovolémico grave (120).

La terapia inicial para la TVP es la anticoagulación, que inhibe la propagación del trombo pero carece de las propiedades trombolíticas para facilitar la eliminación activa del trombo (124). Probablemente por dicho motivo, la anticoagulación estándar con heparina intravenosa o heparina de bajo peso molecular y AVK se ha asociado con resultados deficientes en pacientes con FCD y en aquellos pacientes con trombosis venosa proximal extensa (ilio-femoral). El tratamiento precoz de la FCD debe incluir la anticoagulación (teniendo en cuenta la posibilidad de trombopenia inducida por heparina en un contexto clínico apropiado), resucitación volumétrica y elevación del miembro afectado. Sin embargo, revisiones previas sugieren que dicho tratamiento a menudo es ineficaz en el tratamiento de la gangrena venosa (125,126). Dadas las limitaciones de la anticoagulación convencional, las estrategias tempranas de eliminación del trombo pueden tener un papel importante en el tratamiento de la FCD y de los pacientes con TVP iliofemoral aguda.

En los últimos años, se han desarrollado varias estrategias de este tipo, que incluyen trombolisis sistémica, trombolisis dirigida por catéter, trombolisis farmacomecánica y trombectomía quirúrgica abierta. El objetivo principal de estos tratamientos es la retirada precoz del trombo para prevenir el desarrollo del síndrome posttrombótico y, en casos de FCD, evitar la gangrena. Un metanálisis demostró una tendencia hacia mejores resultados con las técnicas trombolíticas percutáneas (127). Sin embargo, los resultados del ensayo clínico ATTRACT, que comparó la anticoagulación sola con la anticoagulación más trombolisis farmacomecánica, demostraron recientemente que la adición de la trombolisis farmacomecánica dirigida por catéter a la anticoagulación no resulta en un menor riesgo de síndrome posttrombótico, pero sí un mayor riesgo de hemorragia mayor (128-130). Antes de la publicación de dicho ensayo, la *Society for Vascular Surgery* y el *American Venous Forum* sugerían una temprana retirada del trombo en pacientes que cumplieran los

siguientes criterios: *a)* Primer episodio de TVP iliofemoral activo; *b)* Síntomas de menos de 14 días; *c)* Bajo riesgo de sangrado, y *d)* Buena capacidad funcional (131,132).

Tras los decepcionantes resultados del ensayo ATTRACT, la mayoría de los autores coinciden en señalar que la trombolisis farmacomecánica no debería ser un tratamiento de primera línea en pacientes con TVP proximal aguda (128). Sin embargo, los pacientes con FCD (que no eran incluidos en dicho ensayo) siguen suponiendo una excepción, pues el objetivo principal del tratamiento en esta rara patología no es la prevención del síndrome posttrombótico sino evitar la gangrena y la pérdida del miembro afectado. Por tanto, y a falta de ensayos clínicos controlados, los pacientes con FCD deben ser considerados para la retirada temprana del trombo. Varias comunicaciones de casos han establecido la eficacia de la trombólisis dirigida por catéter para restablecer el flujo venoso y detener la isquemia tisular (133-135).

Finalmente, el tratamiento anticoagulante para la FCD ha consistido habitualmente en heparina seguido de AVK (126). Dada la baja frecuencia de FCD y la introducción, relativamente reciente de los ACOD, no existen en la literatura casos descritos de FCD hasta la publicación del nuestro. En nuestro caso (artículo 4), se utilizó un ACOD (apixaban) de forma excepcional porque el paciente presentaba alergia a la heparina. La respuesta clínica fue muy favorable, lo que abre la puerta a la utilización de los ACOD en este perfil de pacientes, si bien son necesarios más estudios que avalen dicha actitud. En el otro caso (artículo 5), se utilizó un ACOD (rivaroxaban) tras la aplicación de una técnica novedosa como es la trombolisis farmacomecánica. Sin embargo, y tras la nueva evidencia actual, dicha técnica ha dejado de ser utilizada en nuestro centro cuando se trata únicamente de pacientes con TVP iliofemoral aguda.

4.4.2 Síndrome de vena cava superior (artículo 6)

En el artículo 6 describimos un caso de síndrome de vena cava superior complicado con trombosis de la vena ácigos, tratado con rivaroxaban.

El síndrome de la vena cava superior (SVCS) incluye varios signos y síntomas clínicos debidos a la compresión externa (u obstrucción intrínseca) de la vena cava

superior (VCS) o venas mayores que se vacían en la VCS o la unión cavo-auricular superior, lo que reduce el flujo sanguíneo. Los signos clínicos incluyen cianosis, plétora, distensión y falta de vaciado posicional de los vasos subcutáneos y edema de las extremidades superiores, cabeza y cuello. El edema puede comprometer la función de la laringe o la faringe, causando disnea, estridor, tos, ronquera y disfagia. Una consecuencia más seria es el edema cerebral, que puede causar cefalea, confusión y, en casos severos, coma. La tos, la disnea y la ortopnea son síntomas comunes y pueden simular una insuficiencia cardíaca congestiva o una enfermedad pericárdica (136). Durante siglos, la causa principal de SVCS han sido enfermedades infecciosas (sífilis y tuberculosis), pero en los últimos años los tumores malignos suponen hasta el 90% de todos los casos (137,138). Muchos de estos casos se originan a partir de una trombosis, debido al uso cada vez mayor de dispositivos intravasculares como catéteres, catéteres con reservorio, marcapasos y desfibriladores implantables (139-144).

El objetivo principal del tratamiento del SVCS es aliviar los síntomas y tratar la condición subyacente responsable de la obstrucción (136). Varias opciones terapéuticas están disponibles en función de la causa del SVCS que incluyen la cirugía, el tratamiento endovascular, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, corticoides, trombolisis y anticoagulación (145-147). En todos los pacientes con SVCS asociada con trombosis, se recomienda tratamiento anticoagulante. Sin embargo, la duración del tratamiento anticoagulante no está aclarada, y no hay una clara recomendación sobre el tipo de anticoagulante a utilizar. En los pacientes con SVCS secundario a trombosis en el contexto de un cáncer, se recomienda tratamiento con HBPM por encima de anticoagulación oral con AVK, pues las HBPM han demostrado ser superiores en el tratamiento de la trombosis asociada con cáncer (148,149). Sin embargo, en pacientes con SVCS asociado con cáncer, la anticoagulación no se ha relacionado con una mayor supervivencia (150).

Hasta la fecha, la mayor parte de la experiencia en pacientes con SVCS que requieren anticoagulación ha sido con HBPM, pues como ya se ha comentado la mayoría de los pacientes con SVCS (>90%) son oncológicos, contexto en el que las

HBPM son el tratamiento de elección. El papel de los ACODs en este contexto clínico está muy poco explorado en la literatura, donde sólo se ha descrito un caso de trombosis de vena cava superior secundaria al cableado de un marcapasos, que se trató con rivaroxaban y antiagregación, con mala evolución clínica tras un año de seguimiento (151). En nuestro caso se optó por el tratamiento con un ACOD porque no había evidencia de malignidad, y la respuesta clínica fue favorable.

Queda por tanto aún por explorar el posible papel de los ACODs en el SVCS, sobre todo teniendo en cuenta que recientemente se han publicado los resultados de los ensayos clínicos HOKUSAI VTE CANCER y SELECT-D, en los que se comparó dalteparina frente a edoxaban y rivaroxaban, respectivamente. En ambos ensayos clínicos, edoxaban y rivaroxaban han demostrado ser no inferiores a dalteparina en la prevención de recurrencias de ETV, aunque con un aumento en el riesgo de sangrado (47,48). Existen en la actualidad varios ensayos clínicos en marcha que evalúan el papel de los ACODs frente a HBPM en pacientes oncológicos, y que podrían abrir la puerta al uso más extendido de ACODs en estos pacientes.

4.4.3 Embolia de metacrilato (artículo 7)

En el artículo 7 se describe un caso de embolia por material quirúrgico (metacrilato), tratado inicialmente con HBPM y posteriormente con rivaroxaban.

La cifoplastia percutánea es un procedimiento mínimamente invasivo que se utiliza para el tratamiento de fracturas vertebrales. La cifoplastia ha demostrado disminuir el dolor y mejorar la capacidad funcional en comparación con el tratamiento conservador (152), y es un procedimiento común en pacientes con fracturas vertebrales secundarias a osteoporosis o tumores. Actualmente se utilizan varios materiales como cemento en dicho procedimiento, pero clásicamente el material más utilizado ha sido el poli-metilmacrilato (153). La embolia por metacrilato es una complicación poco frecuente de la cifoplastia, que se produce por la fuga de cemento hacia el sistema venoso paravertebral (154,155). La mayoría de los episodios de embolia de pulmón por metacrilato son asintomáticos, y la indicación de tratamiento anticoagulante no está bien definida. En una serie de 13 casos, solo los pacientes sintomáticos recibieron tratamiento anticoagulante, todos ellos con HBPM (154). Un

estudio realizado en 54 pacientes sometidos a vertebroplastia a los que se realizó TC de tórax, demostró una incidencia de hasta 26% de embolia por cemento, aunque todos los casos fueron asintomáticos (156). En un caso se describió la utilidad de la embolectomía quirúrgica en un paciente con fracaso cardiorespiratorio (157).

En nuestro caso se decidió iniciar anticoagulación con rivaroxaban por la presencia concomitante de una embolia pulmonar trombótica, además del antecedente del paciente de fibrilación auricular. No hemos encontrado en la literatura otros casos publicados de embolia por metacrilato tratados con ACODs.

En conclusión, los anticoagulantes orales directos podrían ser de utilidad en escenarios clínicos poco prevalentes en los que su utilidad no ha sido probada o la evidencia es muy escasa. Son necesarios más estudios en este sentido para avalar la seguridad y eficacia de los ACODs en estos pacientes.

9 CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta Tesis Doctoral son:

1. En una población de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, la escala SAMe-TT2R2 no permitió predecir la calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, y por tanto parece no ser útil en la toma de decisión para elegir el tipo de anticoagulante oral en estos pacientes.
2. El anticoagulante oral de acción directa rivaroxaban, en una cohorte de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, presentó resultados similares a los encontrados en los ensayos pivotaes de dicho fármaco (EINSTEIN DVT y EINSTEIN PE), en términos de recurrencia de trombosis y sangrado. Dichos resultados se mantienen en pacientes con criterios de exclusión de dichos ensayos.
3. En pacientes con enfermedad tromboembólica venosa tratados con rivaroxaban, las escalas HAS-BLED y RIETE no son útiles para predecir el riesgo de sangrado.
4. En el tratamiento extendido (>6 meses) de pacientes con un primer episodio de enfermedad tromboembólica venosa no provocado, apixaban y rivaroxaban a dosis reducidas (2,5 mg/12 horas y 10 mg/24 horas, respectivamente) han demostrado ser eficaces en la prevención de recurrencias, con un perfil de bajo riesgo de sangrado.
5. Los anticoagulantes orales directos pueden ser útiles en escenarios clínicos poco frecuentes, como la flegmasia cerúlea dolens, embolia por metacrilato, síndrome de vena cava superior o pacientes sometidos a trombolisis farmacomecánica. Sin embargo, la evidencia existente en estos pacientes es muy escasa y son necesarios más estudios que avalen su eficacia y seguridad en estos casos.

10 REFERENCIAS

1. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2105-12.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
3. Rosendaal FR. Causes of venous thrombosis. *Thromb J.* 2016;14(Suppl 1):24.
4. 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(13):1711-6.
5. Sogaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horvath-Puho E, Sorensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation.* 2014;130(10):829-36.
6. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;130(18):1636-61.
7. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-64.
8. 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(9):578-89.
9. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;124(12):1968-75.
10. 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(2 Suppl):e419S-94S.
11. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal.* 2014;35(45):3145-6.
12. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2005;112(2):e28-32.
13. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest.* 2010;137(6):1382-90.
14. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *Jama.* 2006;296(8):935-42.
15. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med.* 1972;287(7):324-7.

16. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F, Group BI. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106(9):3049-54.
17. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):994-1002.
18. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD001100.
19. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
20. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res*. 2002;105(3):225-31.
21. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):92-128.
22. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2006;144(9):673-84.
23. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2653-5; discussion -5.
24. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S.
25. 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(2):315-52.
26. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;312(11):1122-35.
27. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;131(2):157-64.
28. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-507.

29. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007;167(3):239-45.
30. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A Method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69(3):236-9.
31. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest.* 2013;144(5):1555-63.
32. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52.
33. The Einstein PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
34. The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
35. 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(8):699-708.
36. Hokusai VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
37. Beyer-Westendorf J. What have we learned from real-world NOAC studies in venous thromboembolism treatment?. *Thromb Res.* 2018;163:83-91.
38. Moustafa F, Pesavento R, di Micco P, González-Martínez J, Quintavalla R, Peris ML, et al. Real-life use of anticoagulants in venous thromboembolism with focus on patient with exclusion criteria for direct oral anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):684-91.
39. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Haupt V, Schneider J, et al. XALIA: rationale and design of a non-interventional study of rivaroxaban compared with standard therapy for initial and long-term anticoagulation in deep vein thrombosis. *Thromb J.* 2014;12:16.
40. Cohen AT, Gitt AK, Bauersachs R, Fronk EM, Laeis P, Mismetti P, et al. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice. Results from the European PREFER in VTE registry. *Thromb Haemost.* 2017;117(7):1326-37.
41. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Dentali F, Douketis J, Díaz-Peromingo JA, Núñez MJ, et al. Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants: the influence of recommended dosing and regimens. *Thromb Haemost.* 2017;117(2):382-9.
42. Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri S, Faller AM, Frantz AS, Mirea C, et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMOTEV observational study): analysis of 6-month outcomes. *Int J Cardiol.* 2017;226:103-9.

43. Keller L, Marten S, Hecker J, Sahin K, Tittl, Beyer-Westendorf S. Venous thromboembolism therapy with rivaroxaban in daily-care patients: results from the Dresden NOAC registry. *Int J Cardiol.* 2018;257:276-82.
44. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018;17(10):1011-21.
45. Dufrost V, Risse J, Zuily S, Wahl D. Direct oral anticoagulants use in antiphospholipid syndrome: are these drugs an effective and safe alternative to warfarin? A systematic review of the literature. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(12):74.
45. Raskob GE, van Es N, Segers A, Angchaisuksiri P, Oh D, Boda Z, et al. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(8):e379-87.
46. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-71.
47. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, García D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24.
48. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017-23.
49. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A, et al. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: the Caravaggio study. *Thromb Haemost.* 2018;118(9):1668-78.
50. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1480-3.
51. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribo MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1216-22.
52. Lecumberri R, Alfonso A, Jimenez D, Fernandez Capitan C, Prandoni P, Wells PS, et al. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013;110:834-43.
53. Del Toro-Cervera J, Demelo-Rodríguez P. Recurrence of venous thromboembolism. *Rev Clin Esp.* 2016;216(9):485-7.
54. 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(8):699-708.

55. 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(13):1211-22.
56. Ruiz-Ortiz M, Bertomeu V, Cequier A, Marin F, Anguita M. Validation of the SAME-TT2R2 score in a nationwide population of nonvalvular atrial fibrillation patients on vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):695-701.
57. Roldan V, Cancio S, Galvez J, Valdes M, Vicente V, Marin F, et al. The SAME-TT2R2 score predicts poor anticoagulation control in AF patients: a prospective "real-world" inception cohort study. *Am J Med*. 2015; 128(11):1237-43.
58. Abumuaileq RR, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lopez-Lopez A, Redondo-Dieguez A, Alvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*. 2015;17(5):711-7.
59. Lip GY, Haguenoer K, Saint-Etienne C, Fauchier L. Relationship of the SAME-TT(2)R(2) score to poor-quality anticoagulation, stroke, clinically relevant bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2014;146(3):719-26.
60. Gallego P, Roldan V, Marin F, Galvez J, Valdes M, Vicente V, et al. SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014;127(11):1083-8.
61. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, Chiang CE, Fargo R, Freedman B, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201.
62. Lobos-Bejarano JM, Barrios V, Polo-Garcia J, Escobar C, Vargas-Ortega D, Marín-Montañés N, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 score and other clinical factors influencing the quality of anticoagulation therapy in non-valvular atrial fibrillation: a nationwide study in Spain. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(7):1201-7.
63. Chan PH, Hai JJ, Chan EW, Li WH, Tse HF, Wong IC, et al. Use of the SAME-TT2R2 score to predict good anticoagulation control with warfarin in Chinese patients with atrial fibrillation: relationship to ischemic stroke incidence. *PloS One*. 2016;11(3):e0150674.
64. Bernaitis N, Ching CK, Chen L, Hon JS, Teo SC, Davey AK, et al. The Sex, Age, Medical History, Treatment, Tobacco Use, Race Risk (SAME TT2R2) Score predicts warfarin control in a Singaporean population. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(1):64-9.
65. Gorzelak-Pabis P, Zyzak S, Krewko L, Broncel M. Assessment of the mean time in the therapeutic INR range and the SAME-TT2R2 score in patients with atrial fibrillation and cognitive impairment. *Polsk Arch Med Wewn*. 2016;126(7-8):494-501.
66. Poli D, Antonucci E, Testa S, Lip GY. A prospective validation of the SAME-TT2R 2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med*. 2014;9(4):443-7.
67. Skov J, Bladbjerg EM, Bor MV, Gram J. SAME-TT2R2 does not predict time in therapeutic range of the international normalized ratio in patients attending a high-quality anticoagulation clinic. *Chest*. 2014;145(1):187-8.

68. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Karpinski G. Usefulness of the SAME-TT₂R₂ score to predict anticoagulation control on VKA in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol.* 2016;204:200-5.
69. Palareti G, Antonucci E, Lip GY, Testa S, Guazzaloca G, Falanga A, et al. The SAME-TT₂R₂ score predicts the quality of anticoagulation control in patients with acute VTE. A real-life inception cohort study. *Thromb Haemost.* 2016;115(6):1101-8.
70. Kataruka A, Kong X, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, Kozlowski J, et al. SAME-TT₂R₂ predicts quality of anticoagulation in patients with acute venous thromboembolism: The MAQI₂ experience. *Vasc Med.* 2017;22(3):197-203.
71. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Use of the SAME-TT₂R₂ score to predict anticoagulation control in atrial fibrillation and venous thromboembolism patients receiving vitamin K antagonists: A review. *Heart Rhythm.* 2018;15(4):615-23.
72. Van Miert JHA, Bos S, Veeger NJGM, Meijer K. Clinical usefulness of the SAME-TT₂R₂ score: a systematic review and simulation meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194208.
73. Park YK, Ji Lee M, Kim JH, Kim SJ, Kim JS, Lee SY, et al. Lack of Association of Clinical Factors (SAME-TT₂R₂) with CYP2C9/VKORC1 Genotype and Anticoagulation Control Quality. *J Stroke.* 2015;17(2):192-8.
74. Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Relation of the SAME-TT₂R₂ score to quality of anticoagulation control and thromboembolic events in atrial fibrillation patients: Observations from the SPORTIF trials. *Int J Cardiol.* 2016;216:168-72.
75. Monreal M, Suárez C, Fajardo JA, Barba R, Uresandi F, Valle R et al. Management of patients with acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003;33(5-6):330-4.
76. Tzoran I, Brenner B, Papadakis M, Di Micco P, Monreal M. VTE registry: what can be learned from RIETE?. *Ramban Maimonides Med J.* 2014;5(4):e0037.
77. Agnelli G, Gitt AK, Bauersachs R, Fronk EM, Laeis P, Mismetti P, et al. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice - study rationale and protocol of the European PREFER in VTE registry. *Thromb J.* 2015;13:41.
78. Bauersachs R, Agnelli G, Gitt AK, Monreal M, Mismetti P, Willich SN. The role of heparin lead-in in the real-world management of acute venous thromboembolism: the PREFER in VTE registry. *Thromb Res.* 2017;157:181-8.
79. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016;3(1):e12-21.
80. Weitz JI, Haas S, Ageno W, Angchaisuksiri P, Bounameaux H, Nielsen JD, et al. Global Anticoagulant Registry in the Field - Venous Thromboembolism (GARFIELD-VTE). Rationale and design. *Thromb Haemost.* 2016;116(6):1172-9.
81. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S, et al. Characteristics and management of patients with venous thromboembolism: the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost.* 2019;119(2):319-27.
82. Kucher N, Aujesky D, Beer JH, Mazzolai L, Baldi M, Banyai M, et al. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism. The SWISS Venous Thromboembolism Register (SWIVTER). *Thromb Haemost.* 2016;116(3):472-9.

83. Tittl L, Endig S, Marten S, Reitter A, Beyer-Westendorf I, Beyer-Westendorf J. Impact of BMI on clinical outcomes of NOAC therapy in daily care - Resultados of the prospective Dresden NOAC Registry (NCT01588119). *Int J Cardiol.* 2018;262:85-91.
84. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz Z, Röllig D, Schreier T, et al. Safety of switching from vitamin K antagonists to dabigatran or rivaroxaban in daily care--results from the Dresden NOAC Registry. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(4):908-17.
85. Beyer-Westendorf K, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care:results from the Dresden NOAC Registry. *Blood.* 2014;124(6):955-62.
86. Moustafa F, Pesavento R, di Micco P, González-Martínez J, Quintavalla R, Peris ML, et al. Real-life Use of Anticoagulants in Venous Thromboembolism With a Focus on Patients With Exclusion Criteria for Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):684-91.
87. Ruiz-Gimenez 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(1):26–31.
88. Goldhaber SZ. Newly diagnosed venous thromboembolism: which patients will bleed after anticoagulation is initiated? *Thromb Haemost.* 2008;100(1):5-6.
89. 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(3):511-21.
90. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38(9):555-61.
91. Balaghi-Inalou M, Parsa SA, Gachkar L, Andalib S. Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation for Stroke Prevention: Assessment of Agreement Between Clinicians' Decision and CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2018;25(1):61-4.
92. Rief P, Raggam RB, Hafner F, Avian A, Hackl G, Cvim G, et al. Calculation of HAS-BLED Score is useful for early identification of venous thromboembolism patients at high risk for major bleeding events: a prospective outpatients cohort study. *Semin Thromb Haemost.* 2018;44(4):348-52.
93. Brown JD, Goodin AJ, Lip GYH, Adams VR. Risk Stratification for Bleeding Complications in Patients With Venous Thromboembolism: Application of the HAS-BLED Bleeding Score During the First 6 Months of Anticoagulant Treatment. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6):e007901.
94. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias del Sol A, Planken EV, Lip GY, van der Meer FJ, et al. The HAS-BLED Score Identifies Patients with Acute Venous Thromboembolism at High Risk of Major Bleeding Complications during the First Six Months of Anticoagulant Treatment. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122520.
95. Opitz I, Ulrich S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14702.

96. Elwing JM, Vaidya A, Auger WR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: an update. *Clin Chest Med.* 2018;39(3):605-20.
97. Nishiyama KH, Saboo SS, Tanabe Y, Jasinowodolinski D, Landay MJ, Kay FU. Chronic pulmonary embolism: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(3):253-71.
98. Strijkers RH, de Wolf MA, Wittens CH. Risk factors of postthrombotic syndrome before and after deep venous thrombosis treatment. *Phlebology.* 2017;32(6):384-9.
99. Wik HS, Ghanima W, Sandset PM, Kahn SR. Scoring Systems for Postthrombotic Syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(5):500-4.
100. Chua CC, Lim HY, Tacey M, Nandurkar H, Ho P. Retrospective evaluation of venous thromboembolism: Are all transient provoking events the same? *Eur J Haematol.* 2017;99(1):18-26.
101. Dhakal P, Gundabolu K, Bhatt VR. An algorithmic approach to management of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23(6):511-7.
102. Farren-Dai L, Carrier M, Kovacs J, Rodger M, Kovacs MJ, Le Gal G, et al. Association between remote major venous thromboembolism risk factors and the risk of recurrence after a first unprovoked episode. *J Thromb Hemost.* 2017;15(10):1977-80.
103. Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):698-702.
104. 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(19):1710-6.
105. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1425-34.
106. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349(7):631-9.
107. Schafer AI. Warfarin for venous thromboembolism - walking the dosing tightrope. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1478-80.
108. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1959-67.
109. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;367(21):1979-87.
110. Birocchi S, Scannella E, Ferrari L, Podda GM, Gruppo di Autorformazione Metodologica (GrAM). Aspirin in the secondary prevention of unprovoked thromboembolism: the WARFASA and ASPIRE studies. *Intern Emerg Med.* 2013;8(8):757-60.

111. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709-18.
112. Cohen AT, Bauersachs R. Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trials programme. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019;30(3):85-95.
113. Wang KL, van Es N, Cameron C, Castellucci LA, Büller HR, Carrier M. Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis. *Heart*. 2019;105(7):545-52.
114. Castellucci LA, de Wit K, Garcia D, Ortel TL, Le Gal G. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(3):529-34.
115. Raschi E, Bianchin M, De Ponti R, De Ponti F, Ageno W. Emerging therapeutic uses of direct-acting oral anticoagulants: An evidence-based perspective. *Pharmacol Res*. 2017;120(XX):206-18.
116. Franco Marques G, Criado PR, Alves Batista Morita TC, Cajas García MS. The management of livedoid vasculopathy focused on direct oral anticoagulants (DOACs): four case reports successfully treated with rivaroxaban. *Int J Dermatol*. 2018;57(6):732-41.
117. Riley P, Maan A, Korr KS. Direct Oral Anticoagulants (DOACs): Current Status Among Distinct Patient Subgroups. *R I Med J*. 2013;100(5):18-22.
118. Mimier MK, Janczak DT, McBane RD, Houghton DE, Wysokinski WE. Thrombosis of atypical location: how to treat patients in the era of direct oral anticoagulants? *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(10):604-8.
119. Chang C, Hoyos M, Owusu Y, Elewa H. Direct Oral Anticoagulant Use in Atypical Thrombosis-Related Conditions. *Ann Pharmacother*. 2018;52(2):185-97.
120. Perkins JM, Magee TR, Galland RB. Phlegmasia caerulea dolens and venous gangrene. *Br J Surg* 1996;83(1):19-23.
121. Ben Abdallah I, El Batti S, da Costa JB, Julia P, Alsac JM. Phlegmasia Cerulea Dolens as an Unusual Presentation of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm into the Inferior Vena Cava. *Ann Vasc Surg*. 2017;40:298.e1-298.e4.
122. Jazayeri S, Tatou E, Cheynel N, Becker F, Brenot R, David M. A spontaneous rupture of the external iliac vein revealed as a phlegmasia caerulea dolens with acute lower limb ischemia: Case report and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2002;35(5):999-1002.
123. Chang G, Yeh JJ. Fulminant phlegmasia caerulea dolens with concurrent cholangiocarcinoma and a lupus anticoagulant: a case report and review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014;25(5):507-11.
124. Amin VB, Lookstein RA. Catheter-directed interventions for acute ilio caval deep vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014;17(2):96-102.
125. Weaver FA, Meacham PW, Adkins RB, Dean RH. Phlegmasia caerulea dolens: therapeutic considerations. *South Med J*. 1988;81(3):306-12.
126. Meissner MH. Rationale and indications for aggressive early thrombus removal. *Phlebology*. 2012;27 Suppl 1:78-84.
127. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Shi Q, Erwin PJ, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2012;55(5):1463-73.

128. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2240-52.
129. Kearon C, Gu CS, Julian JA, Goldhaber SZ, Comerota AJ, Gornik HL, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis in Acute Femoral-Popliteal Deep Vein Thrombosis: Analysis from a Stratified Randomized Trial. *Thromb Haemost*. 2019;119(4):633-44.
130. Comerota AJ, Kearon C, Gu CS, Julian JA, Goldhaber SZ, Kahn SR, et al. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *Circulation*. 2019;139(9):1162-73.
131. Köksoy C, Yilmaz MF, Basbug HS, Calik ES, Erkut B, Kaygin MA, et al. Pharmacomechanical thrombolysis of symptomatic acute and subacute deep vein thrombosis with a rotational thrombectomy device. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(12):1895-900.
132. Lin PH, Zhou W, Dardik A, Mussa F, Koungias P, Hedayati N, et al. Catheter-directed thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg*. 2006;192(6):782-8.
133. Patel NH, Plorde JJ, Meissner M. Catheter-directed thrombolysis in the treatment of phlegmasia cerulea dolens. *Ann Vasc Surg*. 1998;12(5):471-5.
134. Centeno RF, Nguyen AH, Ketterer C, Stiller G, Chait A, Fallahnejad M. An alternative approach: antegrade catheter-directed thrombolysis in a case of phlegmasia cerulea dolens. *Am Surg*. 1999;65(3):229-31.
135. Hood DB, Weaver FA, Modrall JG, Yellin AE. Advances in the treatment of phlegmasia cerulea dolens. *Am J Surg*. 1993;166(2):206-10.
136. Siah TH, Chapman A. Should catheter-directed thrombolysis be the standard of care for pregnancy-related iliofemoral deep vein thrombosis? *BMJ Case Rep*. 2018 Feb 27. [epub ahead of print]. doi: 10.1136/bcr-2017-223105.
137. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, Scuhmann C, Stammberger U, Bugalho A, et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. *Respir Care*. 2011;56(5):653-66.
138. Chen JC, Bongard F, Klein SR. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. *Am J Surg* 1990;160(2):207-11.
139. Parish JM, Marschke RF Jr, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981;56(7):407-13.
140. Sfyroeras GS, Antonopoulos CN, Mantas G, Moulakakis KG, Kakisis JD, Brontzos E, et al. A Review of Open and Endovascular Treatment of Superior Vena Cava Syndrome of Benign Aetiology. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(2):238-54.
141. Stockton PA, Ledson MJ, Walshaw MJ. Persistent superior vena cava syndrome due to totally implantable venous access systems. *J R Soc Med*. 2001;94(11):584-5.
142. Madan AK, Allmon JC, Harding M, Cheng SS, Slakey DP. Dialysis access-induced superior vena cava syndrome. *Am Surg*. 2002;68(10):904-6.
143. Madkaiker AN, Krishna N, Jose R, Balasubramoniam KR, Murukan P, Baquero L, et al. Superior vena cava syndrome caused by pacemaker leads. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(6):2358-61.

143. Pacilio M, Borrelli S, Conte G, Minutolo R, Musumeci A, Brunori G, et al. Central Venous Stenosis after Hemodialysis: Case Reports and Relationships to Catheters and Cardiac Implantable Devices. *Cardiorenal Med.* 2019;9(3):135-44.
144. Kokotsakis J, Chaudhry UA, Tassopoulos D, Harling L, Ashrafian H, Vernandos M, et al. Surgical management of superior vena cava syndrome following pacemaker lead infection: a case report and review of the literature. *J Cardiothorac Surg.* 2014;9:107.
145. Dyet JF, Nicholson AA, Cook AM. The use of the Wallstent endovascular prosthesis in the treatment of malignant obstruction of the superior vena cava. *Clin Radiol* 1993;48(6):381-5.
146. Urruticoechea A, Mesia R, Dominguez J, Falo C, Escalante E, Montes A, et al. Treatment of malignant superior vena cava syndrome by endovascular stent insertion. Experience on 52 patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004;43(2):209-14.
146. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90.
147. Lonardi F, Gioga G, Agus G, Coeli M, Campostrini F. Double-flash, large-fraction radiation therapy as palliative treatment of malignant superior vena cava syndrome in the elderly. *Support Care Cancer* 2002;10(2):156-60.
148. 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(2):146-53.
149. 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(7):677-86.
150. Ratzon R, Tamir S, Friehmann T, Livneh N, Dudnik E, Rozental A, et al. Thrombosis, anticoagulation and outcomes in malignant superior vena cava syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(1):121-8.
151. Kiuchi MG, Andrade RL, da Silva GR, Souto HB, Chen S, Villacorta Junior H. ICD Leads Extraction and Clearing of Access Way in a Patient With Superior Vena Cava Syndrome: Building A Tunnel. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(38):e1481.
152. Yuan WH, Hsu HC, Lai KL. Vertebroplasty and balloon kyphoplasty versus conservative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4491.
153. Filippiadis DK, Marcia S, Masala S, Deschamps F, Kelekis A. Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty: Current Status, New Developments and Old Controversies. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(12):1815-23.
154. Mansour A, Abdel-Razeq N, Abuali H, Makoseh M, Shaikh-Salem N, Abushalha K, et al. Cement pulmonary embolism as a complication of percutaneous vertebroplasty in cancer patients. *Cancer Imaging.* 2018;18(1):5.
155. Oshinsky C, Bhavani S, Funaki A. Cement cardiac embolism following kyphoplasty noted on thoracic imaging. *Radiol Case Rep.* 2018;13(4):914-6.

156. Venmans A, Klazen CA, Lohle PN, van Rooij WJ, de Vries J, Mali WP. Percutaneous vertebroplasty and pulmonary cement embolism: results from VERTOS II. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(8):1451-3.
157. Tozzi P, Abdelmoumene Y, Corno AF, Gersbach PA, Hoogewoud HM, von Segesser LK. Management of pulmonary embolism during acrylic vertebroplasty. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):1706-8.

11 ANEXOS

Material Suplementario del Artículo 1 (Tabla S1).....	129
Material Suplementario del Artículo 1 (Tabla S2).....	130
Material Suplementario del Artículo 2 (Tablas S3 y S4).....	131

Tabla S1: Análisis descriptivo de los pacientes incluidos en el estudio.

Pacientes tratados con AVK	135
Mujeres (%)	68 (50,4)
Edad (RQ)	66 (50-78)
Edad <60 (%)	49 (36,3)
Antecedentes médicos (%)	
HTA	70 (51,9)
DM	25 (18,5)
CI	5 (3,7)
EAP	4 (3,0)
ICC	5 (3,7)
Ictus previo	7 (5,2)
Enfermedad pulmonar	23 (17,0)
Enfermedad renal o hepática	21 (15,6)
Tipo ETEV (%)	
TEP	46 (34,1)
TVP MMII	67 (49,6)
TEP + TVP MMII	19 (14,1)
TVP otra localización	3 (2,2)
Anticoagulante (%)	
Acenocumarol	135 (100)
ACOD	0 (0,0)
Heparina	0 (0,0)
No consta	0 (0,0)
Tabaco (%)	25 (18,5)
Duración seguimiento AVK (%)	
Hasta 90 días	0 (0,0)
91-180 días	34 (25,2)
181-365 días	101 (74,8)
Duración total (pacientes-año)	72,668
TRT % mediana (RQ) Rosendaal	66 (51-88)

Abreviaturas: RQ = rango intercuartílico, HTA = Hipertensión arterial, DM = diabetes mellitus, CI = Cardiopatía isquémica, EAP = Enfermedad arterial periférica, ICC = Insuficiencia cardíaca congestiva, ETEV = Enfermedad tromboembólica venosa, TEP = Tromboembolismo pulmonar, TVP = trombosis venosa profunda, MMII = miembros inferiores, ACOD = anticoagulantes orales directos, AVK = antagonistas de la vitamina K, TRT = Tiempo en rango terapéutico.

Tabla S2: Prevalencia de los ítems de la escala SAME-TT₂R₂.

Factores de riesgo (%)	PUNTUACIÓN 0-1 (N=157)	PUNTUACIÓN≥ 2 (N=83)	p-valor
Sexo femenino	45,2	61,4	0,0241
Edad < 60 años	22,9	68,7	0,00
HTA	59,2	34,9	0,0006
DM	16,6	16,9	1,00
CI	4,5	4,8	1,00
EAP	3,2	2,4	1,00
ICC	2,5	6,0	0,3216
Ictus previo	4,5	10,8	0,1065
Enfermedad pulmonar	14,6	22,9	0,1557
Enfermedad renal ó hepática	14,0	14,5	1,00
Tabaco	0	54,2	0,00
Raza no caucásica	0	1,2	0,7453
Amiodarona	0	0	NC

Abreviaturas: HTA = Hipertensión arterial, DM = diabetes mellitus, CI = cardiopatía isquémica, EAP = Enfermedad arterial periférica, ICC = Insuficiencia cardiaca congestiva, NC = no calculable

Table S3. Laboratory tests

Variable	Value
Hemoglobin (g/dL)	13.8±1.5
Platelets (x1000/mm ³)	212.1±68.0
D-dimer (mean±standard deviation)	3128±4916.8
Median (minimum-maximum)	1691 (83-39775)
Positive (%)	86.4
Negative (%)	1.8
Not performed (%)	11.8
Serum creatinine (mg/dL)	0.93±0.32
Elevated (%)	18.9

Table S4. Type of venous thromboembolism/symptoms.

Variable	Value
Deep venous thrombosis (%)	54.1
Proximal (%)	87.3
Distal (%)	12.7
Pulmonary embolism (%)	29.7
Deep venous thrombosis/pulmonary embolism (%)	13.5
Asymptomatic pulmonary embolism (%)	2.7

