

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA IDIOPÁTICA:
ANÁLISIS PROSPECTIVO DE UN REGISTRO INFORMATIZADO
DE PACIENTES (RIETE).

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Pedro Celso Ruiz Artacho

Bajo la dirección de los doctores

Arturo Fernández-Cruz Pérez

José María Pedrajas Navas

Ángel Manuel Molino González

Madrid, 2011

A Kinda

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mi esposa Kinda, que son el motor de mi vida. Por sufrir conmigo el duro y largo proceso de la tesis, por estar siempre a mi lado, esperando, por los muchos momentos que no le he dedicado, y por el apoyo presente en todo momento, siempre.

A mi abuela Carmen, mis padres y mis hermanas Encarna y Estela, a quien les debo TODO lo que soy.

Al Dr. Arturo Fernández-Cruz, por su ayuda en la elaboración de la tesis y su disponibilidad.

A mis co-directores José María Pedrajas y Ángel Molino por ser mis maestros, por su confianza en mí, por su grandísimo tiempo y esfuerzo dedicado a mi formación y a la tesis doctoral, y por tantas cosas.

Al Dr. Francisco Pozo por su ejemplo como médico e investigador, y como persona.

ABREVIATURAS

ACCP	The American College of Chest Physicians
AINE	Anti-inflamatorios no esteroideos
AVK	Antagonistas de la vitamina K
Ccr	Aclaramiento de creatinina
DE	Desviación estándar
EDEV	Enfermedad tromboembólica venosa
HR	Hazard Ratio (Razón de Tasas)
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
ICC	Insuficiencia cardíaca crónica
INR	International Normalized Ratio
NNT	Número necesario de pacientes a tratar
RI	Rango intercuartílico
RIETE	Registro informatizado de enfermedad tromboembólica
RR	Riesgo relativo
SPF	Síndrome post-flebítico
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombosis venosa profunda

ÍNDICE

A. INTRODUCCIÓN.	
A.1. Epidemiología de la ETEV.	
A.1.1. Definición e Introducción.....	10
A.1.2. Incidencia de la ETEV.....	13
A.1.3. Incidencia de la ETEV en España.....	15
A.1.4. Morbilidad y Mortalidad.....	16
A.1.5. Complicaciones a largo plazo.....	17
A.1.6. Etiología y Factores de riesgo.....	19
A.2. Historia.....	26
A.3. Antecedentes.	
A.3.1. Estudios Experimentales. Duración óptima de la profilaxis secundaria.....	28
A.3.2. Estudios Observacionales (Cohortes). Factores de riesgo de recidiva y estratificación del riesgo.....	44
A.3.3. Intensidad de la anticoagulación.....	61
A.4. Justificación del estudio.....	66
B. OBJETIVOS.....	68
C. MÉTODOS.	
C.1. Fuente documental. Registro RIETE.....	71
C.2. Tipo de estudio.....	71
C.3. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	71
C.4. Variables dependientes del estudio.....	72
C.5. Diseño del estudio.....	72
C.6. Variables.....	74

C.7.	Definiciones clínicas.....	77
C.8.	Recogida de datos.....	78
C.9.	Seguimiento.....	79
C.10.	Análisis Estadístico.....	79
C.11.	Soporte del estudio.....	82
D.	RESULTADOS.	
D.1.	Estudio descriptivo de la muestra general.....	85
D.2.	Estudio descriptivo de los pacientes con ETEV secundaria..	94
D.3.	Estudio descriptivo de los pacientes con ETEV idiopática....	105
D.4.	Estudio longitudinal de los pacientes con ETEV idiopática...	121
D.5.	Análisis estratificado del efecto del tratamiento por las variables del estudio.....	143
D.6.	Análisis Multivariable.....	156
E.	DISCUSIÓN.	
E.1.	Recidiva de la ETEV.....	167
E.2.	Hemorragia.....	184
E.3.	Mortalidad a largo plazo.....	188
E.4.	Reflexión final.....	197
F.	CONCLUSIONES.....	203
G.	BIBLIOGRAFÍA.....	206

RESUMEN

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA IDIOPÁTICA: ANÁLISIS PROSPECTIVO DE UN REGISTRO INFORMATIZADO DE PACIENTES (RIETE).

INTRODUCCIÓN: La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una patología frecuente y en ascenso, con una alta morbi-mortalidad a corto y largo plazo. Dentro de ella, el subgrupo de pacientes con ETE idiopática, sin factor de riesgo identificado, supone hasta la mitad de los pacientes con ETE. Este subgrupo ha mostrado una mayor morbimortalidad respecto a otros, especialmente debido a la mayor frecuencia de recidiva de ETE. Sin embargo, los estudios en este subgrupo de pacientes son escasos, no se conocen los factores que predicen un mayor riesgo de recidiva y otras complicaciones (hemorragia y muerte) y, en última instancia, no se ha definido la duración óptima del tratamiento anticoagulante.

OBJETIVOS: Evaluar la probabilidad acumulada de recidiva de ETE, hemorragia y defunción tras un primer evento de ETE idiopática y tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, evaluar la duración óptima del tratamiento, asociada a un menor riesgo de recidiva y defunción post-tratamiento, e identificar los factores asociados con un mayor o menor riesgo de recidiva, hemorragia y defunción.

MÉTODO: El Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) se inició en 2001 para recoger información de las características clínicas, patrones terapéuticos y evolución de los pacientes con ETE. RIETE consiste en un registro en desarrollo, internacional (España, Francia, Italia, Israel, Brasil, República de Macedonia), multicéntrico, prospectivo, de pacientes consecutivos que se presentan con un evento tromboembólico venoso agudo, sintomático, confirmado por pruebas objetivas. Se seleccionaron los pacientes con ETE idiopática y se analizó la probabilidad acumulada de recidiva, defunción y hemorragia, y se evaluaron los factores relacionados con ellas. Igualmente, se seleccionó el subgrupo de pacientes con ETE idiopática que, sin presentar recidiva durante la terapia anticoagulante, fueron seguidos tras la suspensión del tratamiento. En ellos, se analizó la probabilidad de recidiva y defunción post-tratamiento, se evaluaron las variables asociadas con ambas, y se evaluó la duración óptima de anticoagulación recibida, asociada con menor recidiva y defunción.

RESULTADOS: Hasta marzo de 2010, 30949 pacientes fueron reclutados en el RIETE. De ellos, 8939 (28,9%) fueron idiopáticos. El 55,7% eran hombres y la edad media fue de 68,1 años (DE 16,6). El 62,4% tenía alguna enfermedad concomitante, el 43,2% insuficiencia cardíaca, el 61,0% patología pulmonar crónica y el 15,5% insuficiencia renal al ingreso. Un 23,5% desarrolló la ETE durante un ingreso hospitalario por otra causa. El evento de ETE fue el TEP en 2495 pacientes (27,9%), la TVP en 4686 (52,4%) y ambos en 1756 (19,6%). Se realizó estudio de trombofilia en 2098 (23,5%), siendo positivo en 935 (44,6%). Los que tuvieron TVP, fue bilateral en el 3,8%, en miembros inferiores en el 94,4%, y proximal en el 81,2%. Se colocó un filtro de vena cava en 91 pacientes, siendo el motivo más frecuente la hemorragia durante el tratamiento anticoagulante (31,9%). La duración mediana de seguimiento fue de 6,7 meses (RI 4,2-12,4), siendo la mediana de duración de tratamiento anticoagulante de 6,0 (RI 3,7-12,4). La probabilidad acumulada de recidiva, hemorragia y defunción, a los 3 años, fue del 17,5%, 8,9% y 10,4%, respectivamente. De las 426 recidivas de ETE, 198 (46,5%) fueron TEP y 228 (53,5%) TVP, de las cuales un 66,1% fueron en el lado ipsilateral. La etiología más frecuente de las 469 defunciones fue el TEP (23,2%). En el análisis multivariable, el modelo final de riesgos proporcionales de Cox mostró que la colocación del filtro de vena cava tenía una razón de tasas (HR) de recidiva de ETE de 4,26 (Intervalo de confianza del 95% (IC95%) 2,43-7,46) y el TEP y TEP+TVP, respecto a la TVP, de 0,79 (IC95% 0,62-0,99) y 0,80 (IC95% 0,65-1,03), respectivamente. Las variables que quedaron en el modelo final de Cox asociadas con la hemorragia fueron la enfermedad concomitante (HR 1,52; IC95% 1,20-1,92), la insuficiencia cardíaca (HR 1,19; IC95% 0,80-1,77), la insuficiencia renal (HR 1,72; IC95% 1,39-2,12), el TEP y TEP+TVP con HR 1,34 (IC95% 1,08-1,66) y 1,38 (IC95% 1,10-1,74), respectivamente, respecto a la TVP; y, por último, la edad de 40-60 y >60 años, respecto a >40 años, con HR de 1,30 (IC95% 0,79-2,17) y 1,67 (IC95% 1,06-2,65). Las variables que quedaron en el modelo final de Cox asociadas con la defunción fueron el sexo femenino (HR 1,22; IC95% 1,01-1,48), la patología pulmonar (HR 2,04; IC95% 1,29-3,23), la insuficiencia cardíaca (HR 1,96; IC95% 1,26-3,07), la insuficiencia renal (HR 2,48; IC95% 2,04-3,02), la recidiva (HR 1,70; IC95% 1,25-2,30), la hemorragia grave (HR 4,30;

IC95% 3,26-5,67), el filtro de vena cava (HR 1,84; IC95% 1,05-3,22), los d-dímeros elevados al diagnóstico (HR 1,04; IC95% 1,01-1,06), la procedencia ambulatoria (HR 0,81; IC95% 0,65-1,01), el TEP y TEP+TVP (HR 2,06; IC95% 1,66-2,56, y HR 1,32; IC95% 1,02-1,72, respectivamente) respecto a la TVP; y, por último, la edad de 40-60 y >60 años, respecto a >40 años, con HR de 2,98 (IC95% 1,05-8,49) y 7,20 (IC95% 2,68-19,39).

De la cohorte de ETEV idiopática, 2294 pacientes fueron seguidos tras la suspensión de la anticoagulación una mediana de 5,4 meses (RI 2,5-12,0), habiendo recibido, previamente, una duración mediana de anticoagulación de 6,2 meses (RI 4,1-8,5). La probabilidad acumulada de recidiva y defunción post-tratamiento, a los 18 meses, fue del 17,5% y 5,9%, respectivamente. De las 207 recidivas de ETEV, 114 (55,1%) fueron TEP y 93 (44,9%) TVP, de las cuales un 61,5% fueron en el lado ipsilateral. Ninguna variable, incluida la duración del tratamiento anticoagulante, se asoció, significativamente, con la recidiva post-tratamiento en el análisis multivariable. Las variables que quedaron en el modelo final de Cox, asociadas con la defunción post-tratamiento, fueron la edad de 40-60 y >60 años, respecto a >40 años, con HR de 3,10 (IC95% 0,37-26,00) y 9,29 (IC95% 1,28-67,55), respectivamente, la insuficiencia renal (HR 1,83; IC95% 1,09-3,05), la hemorragia grave y leve con HR 6,41 (IC95% 3,61-11,40) y 0,66 (IC95% 0,16-2,77), respectivamente, y el diagnóstico realizado en los años 2000-2002 y 2003-2005, respecto a 2006-2009 con HR 0,34 (IC95% 0,17-0,65) y 0,40 (IC95% 0,23-0,69), respectivamente. También se observó una interacción entre el tipo de ETEV y la duración de tratamiento recibido, de forma que, en los pacientes con TVP una duración de <3 meses mostró una HR 0,69 (IC95% 0,26-1,81), 3-6 meses HR 0,43 (IC95% 0,18-1,01), y 6-12 meses HR 0,21 (IC95% 0,08-0,54), frente a duración >12 meses. En los pacientes con TEP la HR fue de 15,97 (IC95% 1,98-128,72), 3,45 (IC95% 0,40-29,37) y 2,47 (IC95% 0,30-20,15), para <3, 3-5, 6-12 meses, respectivamente, frente a >12 meses.

CONCLUSIONES: Los pacientes con ETEV idiopática tienen un alto riesgo de recidiva tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. No hay diferencias entre las distintas duraciones de terapias definidas; una vez suspendido el tratamiento, el riesgo de recidiva es igual de elevado. No se han encontrado otros factores que ayuden a predecir un mayor o menor riesgo de recidiva tras la suspensión del tratamiento. La colocación del filtro de vena cava aumenta la tasa de recidiva y mortalidad tras un primer evento de ETEV idiopática. La hemorragia y la mortalidad son más elevadas en los primeros meses tras el evento de ETEV, disminuyendo posteriormente. La edad, la enfermedad concomitante, la insuficiencia renal y la presentación en forma de TEP se asocian a mayor tasa de hemorragia. La edad, la insuficiencia cardíaca, la patología pulmonar, la insuficiencia renal, la recidiva de ETEV, la hemorragia, el filtro de vena cava y la presentación en forma de TEP se asocian a mayor mortalidad.

INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETEV

1.1. DEFINICIÓN E INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE) es una patología en la cual la sangre forma coágulos en algún punto del territorio venoso de forma inapropiada, causando una importante morbilidad y mortalidad. El término ETE incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), que se da cuando los coágulos se rompen y liberan a la circulación sanguínea llegando a las arterias pulmonares. La trombosis venosa superficial es aquella que se da en las venas que se encuentran entre la piel y la aponeurosis.

Se considera trombosis a la coagulación intravascular que reduce la luz vascular o la obtura con detención de la circulación, pudiendo causar isquemia o infarto de órganos. La formación de trombos se considera como la consecuencia de lesión vascular, de activación del proceso coagulativo y de alteración de la corriente sanguínea. En la trombosis arterial la activación de las plaquetas y la alteración de la pared vascular ocupan un papel preponderante, produciéndose trombos ricos en plaquetas y pobres en hematíes. Sin embargo, en la trombosis venosa la estasis sanguínea se considera el principal factor de predisposición, lo que conduce a la formación de trombos ricos en fibrina y hematíes. Una estasis importante puede entrañar hipoxia en las válvulas venosas capaz de crear dislocaciones endoteliales favoreciendo la activación del proceso coagulativo.

La patogenia de la trombosis venosa es un proceso multifactorial en que intervienen simultáneamente diferentes condiciones, que por sí solas serían inactivas. La tríada de Virchow todavía es actual. La trombosis venosa profunda aparece en presencia de una combinación de estasis, hipercoagulabilidad y alteración de la pared vascular. La estasis es el factor predominante en la mayoría de trombosis venosas. Ello se refleja en que su más frecuente localización tiene lugar en los miembros inferiores, en que ocurre enlentecimiento de la corriente sanguínea y preferentemente en el fondo de la válvulas venosas en las que el flujo es especialmente lento. Pero el enlentecimiento del flujo venoso no es suficiente para la aparición de una trombosis venosa, se requiere además activación de la coagulación. Esto puede ocurrir por desencadenamiento del sistema intrínseco de la coagulación al exponerse los factores contacto a superficies vasculares desendotelizadas; pero principalmente, por la puesta en marcha del sistema extrínseco por liberación de factor tisular desde los tejidos dañados. Por esta vía se puede inducir trombosis en traumatismos, quemaduras u otras formas de necrosis tisular. Los monocitos expuestos a endotoxinas también desarrollan actividad de factor tisular. Otro modo de activación de la coagulación intravascular puede tener lugar por liberación de proteasas celulares que activan directamente el factor X. Las células tumorales tienen esta capacidad de liberación, contribuyendo a la frecuente aparición de trombosis venosa asociada a enfermedad cancerosa. La trombosis venosa, al contrario de lo que ocurre en la arterial, no está frecuentemente precedida por alteraciones detectables de la pared vascular, aunque el desencadenamiento de la coagulación generalmente implica por lo menos un grado menor de trastorno. Sin embargo, existen

situaciones en que el trastorno venoso es evidente, como ocurre en la fractura de cadera, en que los grandes vasos situados en la vecindad de la fractura están dañados por el traumatismo. También hay marcada torsión de la vena femoral durante la intervención de prótesis de cadera, que puede indudablemente dañar la pared del vaso. Más excepcionales son las trombosis de la vena subclavia asociada con esfuerzo, que aparecen en varones jóvenes y que pueden deberse a un síndrome subclínico que causa irritación venosa. La activación de la coagulación sanguínea es el factor predominante en la génesis de la trombosis venosa asociada a tumores malignos.

La ETEV se divide, según la etiología, en secundaria e idiopática. Cuando se objetiva la presencia de algún factor de riesgo asociado a la ETEV, se trata de ETEV secundaria. Estos factores de riesgo, que posteriormente enunciaremos, pueden ser permanentes (cáncer, antecedentes de ETEV previa, etc.) o transitorios (inmovilización por cirugía, traumatismo, etc.). Los factores de riesgo permanentes pueden ser, a su vez, adquiridos o genéticos (trombofilia). Cuando ningún factor de riesgo está presente en el momento del diagnóstico de la ETEV, se habla de ETEV idiopática.

También se puede distinguir entre ETEV proximal o distal. Se habla de ETEV proximal cuando se trata de un TEP o una TVP proximal al hueso poplíteo, y ETEV distal cuando se trata de una TVP distal al hueso poplíteo.

Todas las razas y etnias sufren de ETEV, así como ambos sexos y todos los grupos de edad. Muchos de los factores de riesgo conocidos tales como la edad avanzada, la inmovilidad, la cirugía o la obesidad, están aumentando en

la sociedad, lo cual implica que se trata de un problema de salud en crecimiento.

Afortunadamente, en muchos casos, la ETEV es prevenible; por tanto, es de gran importancia que se otorguen más recursos a la investigación en la prevención de la ETEV.

1.2. INCIDENCIA DE LA ETEV

Clínicamente, los pacientes con ETEV se pueden presentar con TVP, TEP o ambos. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con ETEV se presentan con TVP, y el tercio restante se presentan con TEP, que es la primera causa de mortalidad asociada con la ETEV, frecuentemente en forma de muerte súbita. Es además la primera causa de mortalidad hospitalaria prevenible y una de las primeras causas de mortalidad materna en los Estados Unidos (1;2).

El número preciso de personas afectadas por la ETEV no se conoce debido a que, actualmente no hay un sistema de vigilancia nacional de ETEV.

Las tasas medias de incidencia anual de la TVP en la población blanca durante el período comprendido entre 1966-1990 y durante el período, más reciente, comprendido entre 1991-1997 fue de 117 y 117.7 por 100.000 personas-año, respectivamente (3). Basado en datos más recientes, de estudios basados en el análisis de bases de datos clínico-administrativas hospitalarias y de la comunidad, la incidencia global anual de ETEV en los Estados Unidos se estima entre 1-2 casos por cada 1.000 personas, o

300.000-600.000 casos al año (3-5). La incidencia del período más reciente de siete años entre 1991-1997 (117.7 por 100.000) no ha cambiado significativamente comparado con la incidencia en los diez años previos entre 1981-1990 (116.7 por 100.000).

Sin embargo, estas tasas de incidencia varían según la edad, el sexo y la raza.

La ETEV afecta predominantemente personas mayores (3;6;7). Los rangos de incidencia van desde 1/100.000 en los jóvenes hasta un 1/100 en las personas mayores de 80 años. En ausencia de un catéter venoso central (8) o trombofilia (9), la ETEV es rara antes de la adolescencia tardía (3;10). La tasa de incidencia de ETEV ajustada por edad y sexo para las personas con 15 años o más es de 149 por 100.000 (3). La tasa de incidencia aumenta exponencialmente con la edad tanto para hombres como para mujeres y tanto para TVP como para TEP (3;6).

La tasa de incidencia ajustada por edad es mayor para hombres (130 por 100.000) que para mujeres (110 por 100.000 razón de sexos 1.2:1) (3). La tasa de incidencia es un tanto mayor en las mujeres durante los años de edad fértil, mientras que las tasas de incidencia tras los 45 años de edad son generalmente mayores en los hombres (5;6;11;12).

El TEP tiene una mayor proporción de la ETEV a medida que aumenta la edad en ambos sexos (3).

La incidencia parece ser similar o mayor en afroamericanos y menor en asiáticos y americanos nativos (13-17).

Debido a la dificultad de la documentación de los episodios de TVP y TEP, las limitaciones de las bases de datos administrativas, y la especificidad racial y regional de los estudio basados en comunidades, la ETEV puede estar vastamente infraestimada (18).

1.3. INCIDENCIA DE LA ETEV EN ESPAÑA

Poco se conoce acerca de la Epidemiología de la ETEV en España. Hay muy pocos estudios epidemiológicos relevantes y muchas estimaciones que se hacen se basan en la extrapolación de tasas calculadas para otros países.

El estudio que más datos ha aportado al respecto es el “Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España” (19). Durante el periodo analizado, entre 1999 y 2003, se registraron 17.254.391 altas totales en el Servicio Nacional de Salud (SNS).

Según este estudio la tasa de ETEV diagnosticada en España en 2003 estaría en torno a los 116 casos/100.000 habitantes, similar a los hallazgos de otros países, como hemos presentado.

La mayoría de los casos se presentó entre los 70 y los 80 años. La relación hombre/mujer fue prácticamente 1:1, siendo la edad media de las mujeres de 68 años y la de los hombres de 65 años ($p < 0,0001$). La incidencia de hospitalizaciones con ETEV se observó que aumentaba claramente con la edad, excepto en las edades más altas en que presenta un descenso, al menos en la tasa de hospitalizaciones.

La mortalidad global de la ETEV en el estudio fue del 12%.

Se observó un aumento progresivo en el número de hospitalizaciones cuya causa fue la ETEV (como diagnóstico principal).

A este respecto, en el 57% de los casos el diagnóstico fue TEP, en el 41% TVP y en el 2% TVP relacionado con embarazo y parto. Teniendo en cuenta la relación TEP/TVP publicada, los autores hicieron otra estimación de tasa de incidencia de ETEV, suponiendo que en realidad el número de pacientes que se remitía a domicilio tras su diagnóstico y no ingresaba sería mayor. Así, asumiendo una relación TEP/TVP de 40/60, el número de pacientes diagnosticados y no ingresados estaría en torno al 35% (serían, según la práctica clínica habitual, casos de TVP). Introduciendo esta corrección, los autores concluyeron que la tasa de incidencia en España en 2003 podría estar en torno a 124/100.000.

Durante el periodo ingresaron 39.805 casos por TEP, con una mortalidad media intrahospitalaria de 11,5% (mortalidad por cualquier causa). Se observó una tendencia ligeramente al alza en las tasas de mortalidad, desde 10,3% en 1999 a 12,8% en 2003.

Durante el periodo se dieron 30.124 altas cuyo motivo de ingreso fue la TVP. La tasa de mortalidad media fue para estos pacientes del 2% (mortalidad por cualquier causa).

1.4. MORBILIDAD Y MORTALIDAD

La supervivencia tras la ETEV es menor de la esperada, y tras el TEP es mucho peor que tras la TVP (12-14). Los estudios estiman entre un 10% y un

30% de todos los pacientes con ETEV sufren mortalidad a los 30 días; la mayoría de las muertes se dan en los pacientes con TEP (6;11;20;21). El riesgo de muerte temprana en los pacientes con un TEP sintomático es dieciocho veces superior comparado con los pacientes con TVP exclusivamente (22). El TEP es un predictor independiente de menor mortalidad a los tres meses del evento. Casi un cuarto de los pacientes con TEP, su clínica de presentación es la muerte repentina.

Los predictores independientes de menor supervivencia temprana tras un episodio de ETEV incluyen la edad, el sexo varón, menor IMC, estancia hospitalaria en el momento del evento, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad neurológica importante, y enfermedad maligna activa (6;22;23). Además, los predictores clínicos de una pobre supervivencia temprana son el síncope y la hipotensión arterial (24). La evidencia de insuficiencia cardíaca derecha basado en el examen clínico, los marcadores plasmáticos (troponina T, pro-BNP) (25;26) o la ecocardiografía (23) predice también una pobre supervivencia en los pacientes con TEP y normotensión. Los pacientes con TEP con estas características deberían recibir tratamiento anticoagulante agresivo, y posiblemente terapia trombolítica en casos seleccionados (27;28).

1.5. COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

Otras complicaciones serias de la TVP y el TEP incluyen el riesgo de recidiva tromboembólica y de morbilidad crónica, especialmente el síndrome postflebítico y la hipertensión pulmonar.

La ETEV recidiva frecuentemente; alrededor del 30% de los pacientes desarrollan recurrencia en los diez años posteriores al primer evento (29). La tasa de recidiva varía con el tiempo desde que ocurrió el evento y el mayor riesgo está entre los primeros seis a doce meses tras el evento. Sin embargo, incluso tras diez años, la tasa de recidiva de ETEV nunca baja a cero. Mientras la terapia anticoagulante activa es eficaz previniendo las recidivas (30-32), la duración del tratamiento anticoagulante no afecta el riesgo de recidiva una vez el tratamiento primario para el evento inicial es suspendido (33-35).

Estos datos sugieren que para ciertos subgrupos de pacientes, la ETEV es una enfermedad crónica con recurrencias episódicas.

Las complicaciones mayores de la ETEV, como se ha indicado, son el síndrome de estasis venosa o síndrome post-flebítico (SPF), incluyendo la inflamación de la pierna, dolor y dermatitis por estasis, y las úlceras venosas, y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

La incidencia global de SPF y de úlcera venosa es de 76.1 y 18.0 por 100.000 personas-año, respectivamente (36). La incidencia acumulada de síndrome de estasis venosa tras ETEV y tras TVP proximal es de alrededor 25% y 40%, respectivamente(37;38). Los factores de riesgo de síndrome de estasis venosa incluyen el tipo de evento tromboembólico venoso (TVP con o sin EP) y la localización de la TVP (TVP proximal). La incidencia acumulada de úlcera venosa a los veinte años del evento inicial de ETEV es de 3.7% (37). El riesgo de úlcera venosa se incrementa un 30% por cada década de la edad del paciente en el momento del evento inicial (37). La ETEV supone alrededor del

12% de todos los síndromes de estasis venoso que se dan en la comunidad (36).

La calidad de vida se afecta de forma muy importante en los 4 meses siguientes al episodio de TVP, y más allá en los casos de SPF, siendo los resultados similares a los publicados en los pacientes con enfermedad cardíaca, pulmonar o articular crónicas (39).

La incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en un período de veintiún años (1976-1996) fue de 6.5 por millón de personas-año (40). En este mismo período de tiempo, la incidencia de EP fue de 485.6 por millón de personas-año. Por lo tanto, la inmensa mayoría de los pacientes con EP no desarrollan una hipertensión pulmonar crónica. Aplicando estas tasas de incidencia a la población de la de Estados Unidos del año 2000, aproximadamente se producen 1.367 nuevos casos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica anualmente en este país.

1.6. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Para mejorar la supervivencia, evitar las recidivas, prevenir las complicaciones, y reducir los costes de cuidados de salud, la incidencia de ETEV se debe reducir. Para ello, primero deben identificarse las personas que están en riesgo.

La etiología de la ETEV no se conoce totalmente. Se trata de la suma de múltiples condiciones entre las que están factores de riesgo genéticos y adquiridos, tanto constantes como transitorios (tabla 1).

La presencia de un factor de riesgo no siempre supera el umbral para que se dé la ETEV, sino que generalmente son necesarios varios factores de riesgo para pasar este umbral.

Aproximadamente en el 50% de los casos no se identifica ningún factor de riesgo adquirido o genético, son los pacientes con ETEV idiopática (18;41).

Los factores de riesgo conocidos para la ETEV incluyen la enfermedad crónica, el cáncer, la obesidad, los anticuerpos antifosfolípidos, y la edad avanzada. Otros factores de riesgo que suponen estados de riesgo transitorio incluyen la cirugía, el traumatismo, la inmovilización, la infección y la hospitalización (6;20;21;42-44).

Las mujeres además tienen un incremento del riesgo durante el embarazo y el puerperio (período post-parto) y mientras son tratadas con anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva y el tratamiento con el modulador selectivo del receptor estrogénico, el raloxifeno (12;45-48).

Los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen menor riesgo de ETEV (43;49).

La hospitalización es un factor de riesgo de especial importancia ya que supone un período único en el que se pueden sumar múltiples factores de riesgo al mismo tiempo (cirugía, trauma, catéteres intravenosos y dispositivos intravenosos, inmovilización, embarazo, enfermedades crónicas, etc.); se ha estimado que hasta en la mitad de los pacientes que presentan un episodio de ETEV de forma ambulatoria se puede encontrar y relacionar directamente con una hospitalización previa en los 3 meses anteriores al evento (50). Estos

hallazgos implican que el período de hospitalización proporciona un punto de intervención y prevención único.

Comparado con los residentes de la comunidad, los pacientes hospitalizados tienen una incidencia de ETEV 150 veces superior (51). La hospitalización junto con la residencia en una institución suponen casi el 60% de los eventos de ETEV en la comunidad (52). La hospitalización por causa médica y quirúrgica tienen casi la misma proporción de ETEV (22% y 24%, respectivamente), y por tanto la necesidad de profilaxis es similar para ambos grupos. La institucionalización en una residencia por su parte, supone una décima parte de todos los casos de ETEV en la comunidad (52).

La incidencia de ETEV aumenta significativamente con la edad tanto la idiopática como la secundaria, lo que sugiere que el riesgo asociado con la edad puede que sea debido a la biología del envejecimiento, más que al simple incremento de la exposición a los factores de riesgo de ETEV con la edad (53).

El riesgo de ETEV en los pacientes quirúrgicos se puede estratificar según la edad del paciente, el tipo de cirugía, y la presencia de cáncer activo (54;55). La incidencia de ETEV post-cirugía es mayor en los pacientes de 65 años o más (56). Los procedimientos quirúrgicos de alto riesgo son la neurocirugía, la cirugía mayor ortopédica del miembro inferior, la cirugía torácica, abdominal o pélvica por enfermedad maligna, el trasplante renal, y la cirugía cardiovascular (55). El riesgo de la cirugía puede ser menor con anestesia neuraxial (espinal o epidural) comparado con la anestesia general (57).

Los factores de riesgo de ETEV en los pacientes hospitalizados por una enfermedad médica aguda incluyen el tipo de patología que causó el ingreso, la edad mayor de 75 años, el cáncer y la ETEV previa (58).

El cáncer activo supone casi el 20% de los eventos de ETEV en la comunidad (52). El riesgo parece ser mayor para los pacientes con cáncer pancreático, linfoma, tumores cerebrales malignos, hepatocarcinoma, leucemia, y cáncer colorrectal y otros cánceres digestivos (59). Los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia inmunosupresora o citotóxica tienen un riesgo mayor de ETEV (43;59), incluyendo el tratamiento con L-asparaginasa, talidomida, o tamoxifeno.

El catéter venoso central o el marcapasos transvenoso supone el 9% de los eventos de ETEV en la comunidad(52).

La trombosis previa de una vena superficial es un factor de riesgo independiente para la TVP o el TEP a distancia. El riesgo de TVP que se atribuye a las varices no se conoce y parece que varía según la edad del paciente (43).

Los viajes en avión de larga duración (> 6 horas) están asociados con un discreto aumento del riesgo de ETEV que es prevenible con medias elásticas (60).

El tratamiento con estatinas (inhibidor de la coenzima A reductasa) parece producir una disminución del riesgo de ETEV (61). Sin embargo, el riesgo asociado a la aterosclerosis, u otros factores de riesgo para aterosclerosis, permanece desconocido (56;62). El tabaquismo activo o pasado, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y el fracaso renal no son factores

de riesgo independientes para la ETEV (43). El riesgo asociado a la insuficiencia cardíaca congestiva, independientemente de la hospitalización, es bajo (43;49).

Otras condiciones asociadas con la ETEV son la trombocitopenia inducida por heparina, los síndromes mieloproliferativos (especialmente la policitemia vera y la trombocitosis esencial), la coagulación intravascular diseminada, el síndrome nefrótico, la hemoglobinuria paroxística nocturna, la tromboangiítis obliterante (enfermedad de Buerger), la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome de Beçhet, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la homocisteinuria, y cada vez menos probable, la hiperhomocisteinemia (63;64).

Estudios recientes basados en familias indican que la ETEV es altamente heredable y sigue un complejo modo de herencia en el que se implica también la interacción con el medio ambiente (65-67). Los antecedentes familiares se asocian con el riesgo de ETEV (27;35).

Los déficits heredados de anticoagulantes naturales en el plasma (antitrombina, proteína C o proteína S) son reconocidos desde hace años como potentes factores de riesgo para ETEV (68;69). Descubrimientos más recientes de la afectación en la regulación del sistema procoagulante (resistencia a la proteína C activada, Factor V Leiden) (70-72), el incremento de las concentraciones en plasma de factores procoagulantes (factores I (fibrinógeno), II (protrombina), VIII, IX y XI) (73-77) y el incremento basal de la actividad procoagulante (78-80), la disfunción de la fibrinólisis (81), y el incremento basal de la actividad y reactividad inmune innata (82) han añadido nuevos

paradigmas a la lista de trastornos adquiridos y hereditarios de predisposición a la trombosis, lo que se conoce como trombofilia.

Estos factores relacionados con la hemostasis del plasma o marcadores de la activación de la coagulación se correlacionan con un incremento del riesgo trombótico y son altamente heredables (83-86).

Los factores de trombofilia más establecidos y conocidos incluyen el factor V Leiden, la mutación G20210A de la protrombina, y el déficit de antitrombina y proteínas C y S. La prevalencia de estas mutaciones en la población general varía de menos del 1% a un 5% e implica entre 3 y 10 veces más de riesgo de ETEV cuando son heterocigotos (87;88).

Los déficits de los anticoagulantes naturales confieren el mayor riesgo de ETEV pero son también los menos frecuentes en la población.

La presencia de una de estas alteraciones no siempre supone el desarrollo de ETEV, pero se estima que aproximadamente el 25%-35% de los pacientes con un primer episodio de ETEV tienen al menos uno de estas 5 mutaciones (heterocigoto u homocigoto) (41;88;89).

Las trombofilias interactúan con los factores de riesgo clínicos tales como el uso de anticonceptivos orales (90), el embarazo (91), la terapia hormonal sustitutiva (92), y la cirugía (93) incrementando el riesgo de ETEV.

De forma similar, la interacción entre los factores de riesgo genéticos aumenta el riesgo de ETEV (94) y de recidiva de ETEV (95-99). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que una trombofilia familiar o adquirida puede predecir el subgrupo de personas expuestas que desarrollan una ETEV.

Mientras que la utilidad clínica de los test diagnósticos de trombofilia adquirida o hereditaria permanece controvertida, tales estudios proporcionarían una herramienta potencial para la estratificación de los pacientes individual en alto y bajo riesgo para recidivas de ETEV, aportando información para el manejo profiláctico adecuado en aquellos pacientes que más se beneficiarían, y en última instancia, reduciendo así la recidiva de ETEV.

Tabla 1. Factores de riesgo identificados de ETEV.

GENÉTICOS	ADQUIRIDOS	TRANSITORIOS
Antecedentes familiares	Edad avanzada	Embarazo
Factor V Leiden	Anticuerpos antifosfolípido	Anticonceptivos orales
Mutación G20210A	Cáncer	Terapia hormonal
Déficit proteína C	Enfermedad crónica	Hospitalización
Déficit proteína S	Obesidad	Cirugía
Déficit antitrombina	-	Trauma
Drepanocitosis (100)	-	Inmovilización

2. HISTORIA

En 1960 Barrit y Jordan establecieron que la anticoagulación reducía el riesgo de muerte y de embolismo recidivante en los pacientes con TEP (101). Esta conclusión fue posteriormente apoyada y confirmada por estudios retrospectivos en Oxford (102) y en los Estados Unidos de América (103). En estos y otros ensayos clínicos posteriores se vio que la incidencia de recurrencia de ETEV era de un 26 a un 29% en torno a las 12 semanas posteriores al evento inicial si el tratamiento inicial con heparina era continuado posteriormente sólo con heparina a dosis profiláctica (más baja), como luego se vio en otros trabajos posteriores (104-106). No había recidivas en los grupos de pacientes que recibían anticoagulación de forma efectiva (104-106). Era, por tanto necesaria una estrategia terapéutica frente a las recurrencias.

Los regímenes actuales de tratamiento consisten en heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) durante cuatro o cinco días con anticoagulación mantenida posteriormente con AVK (warfarina o acenocumarol). La duración óptima de esta anticoagulación con AVK, como profilaxis secundaria, ha sido tema de debate durante décadas y aún no se ha resuelto en algunos subgrupos de pacientes con ETEV.

En las décadas de 1970 y 1980 (1972-1988) varios ensayos clínicos randomizados trataron de resolver el debate sobre la duración óptima de la profilaxis secundaria con anticoagulación (107-109). Para la trombosis venosa profunda distal, tres meses era la recomendación para evitar la recidiva. Para la TVP proximal y el TEP, la duración recomendada era entre uno y seis meses.

Aunque los resultados parecían indicar que era posible acortar la duración de la anticoagulación de tres o seis meses a tres a seis semanas sin incrementarse el riesgo de recidiva de ETEV, los estudios eran relativamente pequeños para llegar a estas conclusiones de una forma definitiva, y la práctica clínica en los diferentes países continuó siendo muy diversa (110).

Un estudio retrospectivo también recomendó una reducción en la duración de la anticoagulación (111), pero debido a la extensa variación en la duración del tratamiento y a la carencia de los datos en cuanto a los procedimientos diagnósticos, la evidencia para tal conclusión fue también débil. En 1992, la Sociedad Torácica Británica (the British Thoracic Society) publicó los resultados de un amplio estudio prospectivo multicéntrico, que mostró que las recidivas de ETEV en los pacientes tratados durante tres meses con anticoagulación eran significativamente menores que aquellos tratados un mes y, por lo tanto, concluyó que la anticoagulación debería ser administrada durante tres meses a los pacientes con TEP (primer episodio o sin episodios previos en los últimos tres años) (112). Esta recomendación no fue tampoco aceptada universalmente, y fue también criticado porque la confirmación objetiva del diagnóstico inicial no se obtuvo en todos los pacientes y tampoco fueron confirmadas de forma objetiva más de la mitad de las presuntas recidivas (113). De esta manera fuentes autorizadas de Reino Unido, Norteamérica y Europa han continuado recomendando seis meses de tratamiento o más.

3. ANTECEDENTES

3.1. ESTUDIOS EXPERIMENTALES. DURACIÓN ÓPTIMA DE LA PROFILAXIS SECUNDARIA.

La ETEV puede clasificarse etiológicamente según esté presente o ausente algún factor de riesgo tromboembólico, en secundaria o idiopática. Los pacientes con ETEV secundaria a enfermedad maligna se tratan normalmente con HBPM al menos 6 meses (114) y el tratamiento anticoagulante se mantiene mientras la enfermedad está activa. Los pacientes con ETEV secundaria a un factor de riesgo reversible transitorio tienen bajo riesgo de recidiva tras 3-6 meses de tratamiento anticoagulante, habiendo desaparecido el factor de riesgo, y se puede suspender dado que el riesgo de hemorragia mayor supera el riesgo de recidiva tras completar este período (38;112;115-117).

La duración óptima de la terapia anticoagulante en los pacientes con ETEV idiopática no se conoce aún. Las recomendaciones son controvertidas y débiles, y se ha descrito como la pregunta sin respuesta más importante en el manejo de la ETEV (118;119). El gran dilema es si los pacientes con ETEV idiopática deberían mantener el tratamiento anticoagulante de forma indefinida, de por vida, o suspenderlo tras un período definido (3-9 meses).

Esto es debido a que son pocos los estudios realizados en poblaciones con ETEV idiopática por lo que mucho de lo que se conoce de estos pacientes se basa en los estudios realizados en otros subgrupos de ETEV (secundaria) o

pacientes con ETEV de forma general, sin diferenciar los distintos subgrupos de riesgo etiológicos. Algunos de ellos consideraron la ETEV idiopática como un factor de riesgo permanente y los analizaron juntos (120;121). Asimismo, algunos estudios incluyeron pacientes con trombofilia hereditaria o excluyeron a los que tenían trombofilia pero no se realizó el estudio de trombofilia en los pacientes que se incluyeron.

La confirmación del diagnóstico de ETEV para ser incluidos en el estudio no se realizó siempre de forma objetiva (109;112;122) y las definiciones de recurrencia y hemorragia fueron variables.

Además, una de las mayores limitaciones en la interpretación de estos estudios que evalúan la duración del tratamiento u otras variables en pacientes con ETEV idiopática, es la propia definición del concepto “idiopático”. Esta definición difiere de unos estudios frente a otros, y a su vez, ha ido variando con los años. La presencia de algunas trombofilias se ha establecido ser un factor de riesgo permanente para ETEV (déficit de proteína C, proteína S o antitrombina III, síndrome antifosfolípido, factor V Leiden o mutación del gen de la protrombina G20210A homocigotos) mientras que otras son más difíciles de categorizar. Debido al reciente descubrimiento de muchos de estos defectos, los ensayos clínicos han categorizado estos pacientes como ETEV idiopáticos. Además, la mayoría de los estudios no analizaron la presencia de trombofilia.

La definición de idiopática continuará evolucionando a medida que se vayan descubriendo nuevas trombofilias y se obtenga más información sobre el riesgo de recurrencia de las trombofilias conocidas.

Casi todos los ensayos clínicos, como veremos a continuación, compararon distintas duraciones de tratamiento con intensidad convencional de anticoagulación (International normalized ratio [INR] 2.0-3.0) y siguieron a los pacientes durante un tiempo variable tras la suspensión del mismo. Tan sólo cuatro ensayos clínicos se han realizado en pacientes con ETEV idiopática: dos de estos ensayos clínicos compararon la prolongación mantenida de la anticoagulación contra placebo: en uno de ellos con intensidad convencional (31), y en el otro con baja intensidad (INR 1.5-2.0) (123). Los otros dos ensayos clínicos compararon la prolongación durante nueve meses más de la terapia anticoagulante (intensidad convencional) frente a la suspensión a los tres meses de los AVK en pacientes con TVP y TEP, respectivamente (30;33).

Los resultados de los estudios más tempranos, presentados previamente en el apartado de historia, fueron insuficientes para demostrar una diferencia concluyente a favor o en contra de la terapia prolongada frente a los regímenes más cortos (108;109;122;124). Un meta-análisis realizado y publicado en 1988 concluyó que no había diferencias de frecuencia de recidivas de ETEV entre el tratamiento corto (3-6 semanas) y el prolongado (6 semanas-6 meses) (125). La interpretación de estos datos es problemática debido a que los pacientes con factores de riesgo permanente, transitorios, así como los idiopáticos fueron considerados juntos. La publicación de un segundo meta-análisis en el año 2000 incluyó todos los estudios del meta-análisis previo, incluyendo tres ensayos más recientes que no habían sido incluidos en el meta-análisis de 1988 (126). En este análisis de siete ensayos clínicos (108;109;112;121;122;124;127), la incidencia de recidiva de ETEV al año fue superior con el tratamiento más prolongado al más corto. La incidencia de

recidiva de ETEV en los pacientes con factor de riesgo temporal fue mucho menor que en los pacientes con ETEV con factor de riesgo permanente o idiopático (6,7-13,8% al año). La incidencia anual de hemorragia mayor fue de un 1% y no fue diferente significativamente entre la terapia corta y prolongada. Los tres estudios adicionales que fueron incluidos en el segundo meta-análisis fueron más grandes e incluyeron el análisis de subgrupos de pacientes con factores de riesgo temporales frente a aquellos con factores de riesgo permanentes o ETEV idiopática (112;121;127).

El primero de estos estudios ya se ha comentado en la introducción histórica. Fue realizado por el Comité de Investigación de la Sociedad Torácica Británica (112). Pacientes con TVP y/o TEP fueron asignados a recibir uno o tres meses de tratamiento con anticoagulación oral. La frecuencia de recidivas al año fue superior en el grupo de terapia más corta (7.8% frente a 4%). La confirmación con procedimientos objetivos de las recurrencias o el fracaso del tratamiento sólo se realizó en una minoría de los pacientes, y cuando el análisis se restringió sólo a estos pacientes, la diferencia no fue estadísticamente significativa. La frecuencia de efectos adversos, incluyendo la hemorragia, fue baja en ambos grupos y no hubo diferencias significativas entre ellos.

El segundo estudio, de Levine (1995) (127) incluyó pacientes con TVP proximal confirmada con venografía para recibir heparina intravenosa al inicio y un mes de tratamiento con warfarina, seguido de una evaluación con pletismografía-impedancia. Los pacientes sin evidencia de trombo residual fueron aleatorizados a recibir dos meses más tratamiento con warfarina o placebo. Los pacientes con una pletismografía anormal continuaron con

tratamiento con warfarina dos meses más. Durante los dos meses siguientes a la aleatorización, el grupo placebo desarrolló más recidivas que el grupo con warfarina (8,6 frente a 0,9%). Durante los nueve meses de seguimiento tras los dos meses iniciales, la recidiva de ETEV no fue estadísticamente diferente. No se sabe cuántos pacientes con ETEV idiopática fueron incluidos en este estudio. Sin embargo, los pacientes con factores de riesgo permanente tenían mucho mayor riesgo de recidiva de ETEV que aquellos con factores de riesgo temporales (12.3% frente a 0.0%, respectivamente, en los grupos que recibieron tres meses de warfarina).

Por último, en el estudio DURAC (DURation of AntiCoagulation) de Schulman (1995) (121), comparó seis semanas o seis meses de tratamiento anticoagulante oral tras un primer episodio de ETEV, con un seguimiento de dos años. A los dos años de seguimiento no hubo diferencias en cuanto a mortalidad o hemorragia mayor entre los dos grupos. El riesgo de recidiva de ETEV fue significativamente menor a los dos años en el grupo de seis meses de tratamiento anticoagulante frente al grupo de seis semanas (9.5% frente a 18.1%). El análisis del tiempo de recidiva demostró que, durante las primeras semanas, en las que ambos grupos recibían tratamiento anticoagulante, la frecuencia de recidiva fue pequeña y muy similar en ambos grupos. Sin embargo, en el tiempo transcurrido entre las seis semanas y los seis meses, en el que el grupo de seis semanas ya no estaba recibiendo tratamiento mientras que el de seis meses sí, la frecuencia de recidiva de ETEV se incrementó a un 9.5% en el grupo de seis semanas de tratamiento y sólo 0.4% en el grupo de seis meses. Entre los seis meses y los dos años, en que ningún grupo estaba en tratamiento anticoagulante, la frecuencia de recidiva fue similar entre los dos

grupos (7.9% frente a 8.1% en el grupo de seis semanas y seis meses, respectivamente) y no hubo, por tanto diferencias significativas. Se encontró un incremento lineal del riesgo acumulado de entre 5% y 6% anual.

El riesgo de hemorragia mayor fue bajo y no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

En cuanto al análisis de los subgrupos, el grupo con factores de riesgo temporales para ETEV tuvieron una frecuencia de recidiva similar con ambas duraciones de tratamiento, mientras que en el subgrupo con factores de riesgo permanente, en que estaba incluido la ETEV idiopática, tuvieron una frecuencia de recidiva de ETEV mayor en el grupo de seis semanas frente al de seis meses.

Hasta entonces, por tanto, ningún ensayo clínico se había realizado en pacientes con ETEV idiopática, y en la mayoría éstos se incluían en el grupo de ETEV secundaria a factor de riesgo permanente. Ya se observaba, sin embargo, que el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática, junto con el subgrupo de ETEV secundaria a factor de riesgo permanente, tenía un riesgo de recidiva mucho mayor que los pacientes con ETEV secundaria a factor de riesgo transitorio, donde períodos de terapia más cortos eran eficaces para disminuir las recidivas.

En el tiempo de seguimiento de los estudios hasta el momento (1 ó 2 años), parecía que la terapia anticoagulante más prolongada en los pacientes con mayor riesgo de recidiva (ETEV idiopática y secundaria a factores de riesgo permanentes) era más eficaz que las terapias más cortas en la profilaxis de recidivas de ETEV. Aún así, se observaba un aumento de la incidencia de

recidivas tras la suspensión del tratamiento, también en los grupos de terapia más prolongada. Las complicaciones hemorrágicas no mostraban ser frecuentes ni diferentes en los distintos grupos de duración de tratamiento.

En este contexto, en 2001 se publicó el estudio DOTAVK (Duree Optimale du Traitement Anti Vitamines K) de Pinede et al. (34) que también comparó tres frente a seis meses de tratamiento anticoagulante con fluindona (un AVK) tras un primer episodio de TVP proximal o TEP, y seis semanas frente a tres meses en caso de que se tratara de TVP distal aislada. Se incluyeron pacientes tanto con ETEV idiopática como secundaria a factores de riesgo (transitorios y permanentes). La etiología fue considerada idiopática en el 50% de los casos de TVP proximal o TEP, y 30% en el grupo de TVP distal.

Al año, el riesgo de eventos hemorrágicos no fue estadísticamente diferente entre los grupos de tratamiento de corta y larga duración. Como era de esperar, al año de seguimiento la frecuencia de recidiva en el grupo de pacientes con TVP distal fue baja y no hubo diferencias significativas entre el grupo de corta duración de tratamiento anticoagulante y el grupo de larga duración. En el grupo con TVP proximal o TEP, al año de seguimiento, la frecuencia de recidivas fue mayor en el grupo de tres meses de tratamiento anticoagulante que en el grupo de seis meses pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Con estos resultados, los investigadores concluyeron que tras un episodio de TVP distal, seis semanas de tratamiento anticoagulante son suficientes, y en el caso de TVP proximal o TEP no existe diferencia entre tratar tres o seis meses con anticoagulación.

El grupo de pacientes con ETEV idiopática fue analizado por separado así como los que tenían ETEV secundaria a factores de riesgo transitorios y permanentes. En este análisis de subgrupos etiológicos, y por tanto en los pacientes con ETEV idiopática, no se encontraron diferencias significativas tanto para la frecuencia de recidivas como de hemorragias. En cambio, se vio que los pacientes con factores de riesgo permanente, ETEV idiopática o cáncer tenían un riesgo de recidiva mayor, mientras que aquellos que tenían ETEV con factores de riesgo temporales tenían menor riesgo de recidiva de ETEV. Por ello, los investigadores concluyeron que los pacientes con factores de riesgo temporales, que tenían una baja frecuencia de recidivas, tres meses de tratamiento parecían ser suficientes. En cuanto a los pacientes con ETEV idiopática y aquellos con factores de riesgo permanentes, serían necesarios estudios que evaluaran tratamientos prolongados incluso más allá de seis meses.

Las principales limitaciones de este estudio fueron el diseño abierto y su temprana interrupción y, por tanto, un corto período de seguimiento. Sin embargo, continúa siendo uno de los estudios más grandes (n = 736), junto con el estudio DURAC (n = 897), en este campo.

Como se ha comentado, se habían publicados varios estudios previamente que aportaban resultados a favor de un régimen de tratamiento anticoagulante corto, pero consistían en estudios con poca potencia y en los que sólo se analizaba la recidiva como resultado principal. Además la validación de TVP o TEP al diagnóstico índice y durante el seguimiento no eran siempre evaluadas con procedimientos objetivos.

Otros tres estudios publicados previamente al estudio DOTAVK, los ya comentados estudio DURAC, el estudio de la Sociedad Torácica Británica y el estudio de Levine et al. (112;121;127), concluyeron que la duración del tratamiento anticoagulante debería ser de al menos tres meses y probablemente seis meses. El estudio DOTAVK mostró equivalencia entre los regímenes de tratamiento de seis y doce semanas para la TVP distal y de tres y seis meses para la TVP proximal y TEP, sin un incremento significativo de las complicaciones hemorrágicas. El meta-análisis publicado en el año 2000 (126), que no incluyó el estudio DOTAVK pero sí los otros tres estudios previos, así como otros más antiguos, como hemos visto, sugería que el tratamiento más prolongado podía ser más beneficioso, con un riesgo de hemorragia aceptable.

Además, debido al número de factores de riesgo y a las condiciones iniciales que influyen en el riesgo de recidiva de ETEV, el camino más apropiado parecía ser una duración distinta específica según estos factores. Para ello eran necesarios nuevos ensayos clínicos diseñados específicamente para pacientes con un alto riesgo de recidiva en el que se evaluara si éstos podrían beneficiarse de un tratamiento anticoagulante prolongado (idiopático y trombofilia), frente a otro menos prolongado.

En 1999 se publicó el primer ensayo clínico que evaluaba la terapia anticoagulante indefinida frente a tres meses de tratamiento en pacientes con ETEV idiopática, TVP proximal con o sin TEP. Se trata del estudio LAFIT (Long Anticoagulation after First episode of Idiopathic Thrombosis) de Kearon et al. (31), con un seguimiento de más de dos años. El estudio fue interrumpido tras una media de seguimiento de diez meses cuando en un análisis intermedio se encontró una reducción significativa de las recidivas con el tratamiento

prolongado con una reducción de riesgo del 95% (27.4 % paciente-año frente a 1.3% paciente-año en el grupo placebo y warfarina, respectivamente). La frecuencia de hemorragia mayor fue menor en el grupo de tratamiento corto pero no estadísticamente significativa (0% frente a 3.8% en el grupo placebo y el de warfarina, respectivamente).

Los investigadores también identificaron a los pacientes con trombofilia hereditaria o adquirida (factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina, anticuerpos antifosfolípido). La presencia de un anticoagulante lúpico fue la única variable asociada con mayor riesgo de recidiva de ETEV. En el caso concreto del factor V Leiden, su presencia no fue un factor de riesgo de recidiva clínicamente importante, y en cuanto a los pacientes sin ninguna alteración bioquímica de las que fueron analizadas, persistía un alto riesgo de recidiva de ETEV.

Este estudio mostró que el riesgo de recidiva de ETEV se reducía con la continuación del tratamiento anticoagulante, pero con un leve incremento del riesgo de hemorragia.

Debido a que el ensayo se terminó de forma temprana, al realizar el análisis intermedio, no se sabe si el beneficio se habría mantenido más allá del período prolongado de anticoagulación. Es decir, que los pacientes tras un primer episodio de ETEV idiopática deberían ser tratados con anticoagulantes orales durante más de tres meses pero este “cuánto más” no quedaba resuelto. En este estudio, al igual que en el estudio DURAC II de Schulman et al. (1997) (32) en pacientes con un segundo episodio de recidiva, ningún paciente que continuaba con tratamiento anticoagulante oral y que mantenían un INR entre

2.0 y 3.0 durante más de tres meses presentó ningún episodio de recidiva de ETEV durante el período extendido de anticoagulación.

El estudio DURAC II, sobre la duración del tratamiento anticoagulante oral tras un segundo episodio de ETEV, sí resolvió el debate sobre la duración óptima del tratamiento en estos pacientes, a diferencia del estudio LAFIT, porque el estudio tuvo un seguimiento de unos cuatro años, y no se interrumpió de forma temprana a los diez meses como el estudio LAFIT. Comparó seis meses de anticoagulación frente a indefinida en pacientes que habían sufrido un segundo episodio de ETEV. La anticoagulación indefinida mostró una reducción muy significativa del riesgo de recidiva, con un aumento, menos llamativo, de hemorragia.

Otro ensayo clínico realizado en pacientes con ETEV idiopática exclusivamente fue el estudio WODIT (Warfarin Optimal Duration Italian Trial) de Agnelli et al. (2001) (33). Fue realizado para evaluar si el beneficio que se había visto en prolongar la duración del tratamiento anticoagulante tras un primer episodio de ETEV idiopática, TVP proximal idiopática sintomática (con o sin TEP), se mantenía una vez suspendido el mismo. Para ello, en pacientes que habían completado 3 meses de tratamiento, comparó nueve meses más de warfarina hasta completar un año de terapia anticoagulante frente a placebo. Los pacientes fueron seguidos durante tres años desde el momento de la aleatorización.

A la finalización del estudio, se encontró que la recidiva de ETEV se había dado con una frecuencia muy similar en los dos grupos de pacientes (15.8% [5.1% paciente-año tras la suspensión del tratamiento anticoagulante])

frente a 15.7% [5.0% paciente-año tras suspensión de la anticoagulación] en el grupo de tres y doce meses de tratamiento anticoagulante, respectivamente, y con una media de seguimiento de 37.2 y 37.9 meses, respectivamente).

Aproximadamente dos tercios de todas las recidivas de ETEV ocurrieron en el primer año tras la suspensión de la warfarina, tanto en el grupo de pacientes con tratamiento anticoagulante de tres meses como en el de un año. Durante los nueve meses iniciales tras la aleatorización (después de que todos los pacientes recibieran tres meses de tratamiento anticoagulante), tan solo un paciente del grupo que continuó con warfarina tuvo recidiva.

La hemorragia mayor se dio con mayor frecuencia en los pacientes asignados al tratamiento anticoagulante prolongado (3% frente a 1.5%). No hubo recidivas de ETEV mortales ni hemorragias mortales.

Los autores concluyeron que prolongar el tratamiento anticoagulante más allá de 3 meses en los pacientes con un primer episodio de ETEV no reducía el riesgo de recidiva de ETEV, sino que más bien lo retrasaría, es decir, que el beneficio clínico obtenido durante el tratamiento anticoagulante cuando se prolonga de tres meses a un año se perdería tras la suspensión del mismo.

El estudio mostró que un 15% de los pacientes con TVP proximal idiopática, tendrán probablemente una recidiva en los primeros dos o tres años tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Durante la extensión del tratamiento anticoagulante, la frecuencia de recidiva de ETEV es insignificante en los pacientes que continúan con tratamiento. De aquí se deriva que la administración de anticoagulantes orales de forma indefinida podría prolongar el beneficio inicial, pero ello también supondría un mayor riesgo de sangrado.

Como en algunos estudios previos, todas las recidivas de ETEV fueron idiopáticas (128) y más de la mitad se dieron en la pierna contralateral a la afectada inicialmente (129). En el estudio DURAC, al realizar un análisis del riesgo de recidiva de TVP ipsilateral frente a la contralateral, encontraron que era mayor, también aquí, en la pierna contralateral a los cuatro años de seguimiento. La naturaleza idiopática de las recidivas sugiere que estos eventos podrían ser prevenidos con un tratamiento anticoagulante indefinido y no con un tratamiento limitado, al igual que cuando el factor de riesgo continúa presente. Las recidivas en la pierna contralateral sugieren un estado de hipercoagulabilidad basal persistente, más que cambios residuales anatómicos, lo que hace que los pacientes con ETEV idiopática tengan un alto riesgo de recidiva tras la suspensión del tratamiento anticoagulante (130).

Estos resultados observados en el estudio WODIT también se observaron posteriormente en un estudio realizado por el mismo grupo de investigadores pero en pacientes con TEP (idiopáticos y secundarios). Se trata del estudio WODIT-PE (The Warfarin Optimal Duration Italian Trial in patients with Pulmonary Embolism) de Agnelli et al. (2003) (30), en el que, en pacientes que habían completado tres meses de tratamiento con warfarina o acenocumarol tras un episodio de TEP, se comparó suspender el tratamiento frente a prolongarlo tres meses (TEP asociado con un factor de riesgo temporal) o nueve meses (TEP idiopático), siendo excluidos los pacientes con TEP asociados a factores de riesgo permanente.

En él, se encontró que los pacientes con un primer episodio de embolismo pulmonar idiopático tienen un riesgo importante de recurrencia, especialmente para un segundo episodio de embolismo pulmonar, tras la

suspensión del tratamiento con AVK, independientemente de la duración del mismo (12,2% [4,2% paciente-año; media de seguimiento de 34.9 meses] frente a un 12,1% [4,6% paciente-año; media de seguimiento de 31.7 meses] en el grupo de pacientes con terapia anticoagulante prolongada y suspendida, respectivamente). Al igual que en el estudio WODIT, tan sólo un paciente presentó una recidiva de ETEV mientras estaba con tratamiento anticoagulante. Es decir, los pacientes que recibían una terapia anticoagulante más prolongada estaban protegidos frente a recidivas de ETEV mientras estaban recibiendo tratamiento. Sin embargo, el beneficio clínico durante los meses de tratamiento adicionales no se mantenía tras la suspensión terapéutica.

La TVP y el TEP son generalmente considerados como dos manifestaciones clínicas de una misma enfermedad, que es la ETEV. Sin embargo, los pacientes que se presentan como TEP se comportan de forma diferente a los pacientes que se presentan como TVP en algunos aspectos. Se ha visto que aquellos pacientes que se presentan con TEP tienen una mayor incidencia de recurrencia de ETEV fatal (131;132). En el estudio WODIT-PE se vio que los pacientes que se presentan con TEP, alrededor del 60% de las recidivas fueron un segundo episodio de TEP. Por el contrario, en el estudio WODIT en pacientes con TVP idiopática, con un diseño experimental similar, sólo el 18% de las recidivas fueron en forma de TEP.

Diversos ensayos clínicos prospectivos (31;33;34;121) y estudios de cohortes (38;133) han evaluado el curso clínico a largo plazo de pacientes con TVP. Los estudios en pacientes con TEP son menos numerosos (30;134;135).

El estudio WODIT-PE proporciona información de potencial interés respecto al curso clínico a largo plazo del TEP. Los pacientes con TEP idiopático tienen peor curso clínico a largo plazo que los pacientes con un primer episodio de TEP asociado a un factor de riesgo transitorio. De hecho, el 19.9% de los pacientes con TEP idiopático tuvieron al menos un evento clínico adverso (recidiva, muerte, hemorragia mayor) comparado con un 10.3% de los pacientes con TEP secundario a factor de riesgo transitorio. Además se observó que los pacientes que se presentaron con TVP concomitante con el TEP al inicio tenían mayor riesgo de recidiva y de evento clínico adverso.

La similitud en los resultados de ambos estudios, respecto a la incidencia de eventos y sus patrones temporales hacen pensar que en los pacientes con ETEV, la prolongación de la terapia anticoagulante más allá de tres meses únicamente retrasa las recidivas hasta que se suspende la anticoagulación.

De estos tres ensayos clínicos, WODIT, WODIT-PE y LAFIT, se deduce que la terapia anticoagulante continuada con AVK con intensidad convencional tras un episodio de ETEV idiopática reduce de forma muy consistente el riesgo de recidiva, aproximadamente 80-90%. Por tanto, los pacientes con ETEV idiopática están protegidos frente a las recidivas mientras están recibiendo el tratamiento anticoagulante. Sin embargo, tras la suspensión del mismo e independientemente de su duración, reaparece un alto riesgo de recidiva en los pacientes con ETEV idiopática. Por tanto, no se mantiene el efecto protector frente a la recidiva al prolongar la terapia anticoagulante (30-33;123).

En 2007 Campbell et al. (120), realizaron un ensayo clínico que no apoyaba la terapia anticoagulante de seis meses frente a la de tres meses. El estudio, fue en pacientes con ETEV (TEP o TVP) sin factor de riesgo permanente, tanto ETEV idiopática como secundaria a un factor de riesgo transitorio.

El porcentaje de recidiva de ETEV y la mortalidad al año de seguimiento fue similar en el grupo de pacientes tratados durante tres y seis meses (8%). La hemorragia mayor fue más frecuente de forma significativa en los pacientes tratados durante seis meses (2% frente al 0%). Con estos resultados, los autores concluyeron que para los pacientes con TVP o TEP sin trombofilia ni otro factor de riesgo persistente, la terapia anticoagulante de tres meses es igual de efectiva que la de seis meses, estando la de tres meses asociada a menor riesgo de hemorragias mayores, durante el tratamiento. Esto apoyaba las recomendaciones de las guías clínicas publicadas en 2003 por la Sociedad Torácica Británica (136).

Al no diferenciar los distintos subgrupos de pacientes, por ejemplo no es aplicable a los pacientes con ETEV idiopática, cuya duración óptima no quedaba resuelta.

En resumen, parece que existe un alto riesgo de recidiva una vez suspendido el tratamiento anticoagulante que es independiente de la duración del mismo. Este riesgo de recidiva parece mayor en los pacientes con ETEV idiopática y en aquellos con ETEV secundaria a un factor de riesgo permanente. La etiología idiopática implica además un peor pronóstico. La recidiva en la TVP idiopática es contralateral en más del 50% de los casos en algunas series,

lo que sugiere la existencia de un estado de trombofilia, más que una simple alteración anatómica secundaria al primer evento tromboembólico venoso.

3.2. ESTUDIOS OBSERVACIONALES (COHORTES). FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA Y ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.

La información disponible respecto a la incidencia de recidivas a largo plazo es muy limitada si sólo nos basáramos en los ensayos clínicos, en los que el tiempo de seguimiento en la mayoría de los estudios se limita a un periodo de uno a tres años. Sin embargo, los estudios longitudinales indicaron una tasa sorprendentemente alta de recidiva tras la suspensión del tratamiento. En 10 años de seguimiento, la tasa de recidiva es aproximadamente del 30% en registros separados italiano (38), sueco (137) y americano (116). Estos inesperados hallazgos hicieron que se plantearan nuevos ensayos clínicos que se preguntaran si la duración de la anticoagulación debería ser más prolongada.

Son varios los estudios observacionales que han evaluado las recidivas a largo plazo de la ETEV, así como sus secuelas. Además, estos estudios, aportan datos sobre las características clínicas que están relacionadas con un mayor riesgo de recidiva. La duración del tratamiento anticoagulante depende del conocimiento que se tenga de estos predictores de mayor riesgo de recidiva.

En base a las diferencias en el riesgo de recurrencia de ETEV cuando se suspende el tratamiento anticoagulante, son diferentes las recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento con AVK según las distintas categorías de pacientes. Para los pacientes con ETEV secundaria a un factor de riesgo

transitorio se recomienda un período de tiempo de anticoagulación más corto que en aquellos pacientes con ETEV idiopática o ETEV asociada a un factor de riesgo permanente.

La duración óptima del tratamiento con anticoagulantes orales en la ETEV refleja un balance entre el riesgo de recidiva cuando se suspende el tratamiento y el riesgo de sangrado como consecuencia de la continuación del mismo (138). El riesgo de recidiva de ETEV tras la suspensión del tratamiento es altamente dependiente de los factores de riesgo específicos de cada paciente. Los pacientes con ETEV idiopática o asociada a un factor de riesgo permanente tienen más riesgo de recidiva que los que tienen ETEV asociada a un factor de riesgo transitorio (30;33;35;38;112;133;137). De esta manera, en éstos últimos, el tratamiento anticoagulante puede ser limitado a 3 meses tras la eliminación del factor de riesgo. En pacientes con factores de riesgo persistentes se recomiendan tratamientos anticoagulantes más prolongados (138). Además, en base a los resultados de varios estudios, el tratamiento debe ser también más prolongado en los pacientes con ETEV idiopática (30;31;33;35;137).

Las guías clínicas actuales (138) recomiendan tres meses de tratamiento anticoagulante oral en los pacientes con ETEV asociado a factores de riesgo temporales. En el estudio WODIT-PE (30) en los pacientes con TEP asociado con factores de riesgo temporales, se observó una reducción potencial del riesgo de recidiva en pacientes que recibieron seis meses de tratamiento anticoagulante oral comparado con los que recibieron tres meses de tratamiento. Esta observación tiene plausibilidad biológica. El riesgo de recidiva en los pacientes con ETEV asociado a factores de riesgo temporales

está ligado esencialmente al episodio inicial, y por lo tanto prolongar la anticoagulación podría prevenir la recidiva dado que hace que los determinantes causales del episodio inicial queden cada vez más remotos.

Los resultados de estos estudios (30;33;34) en pacientes con TEP y TVP, indican que en el manejo óptimo a largo plazo de los pacientes con ETEV deberían implementarse estrategias de estratificación de riesgo para identificar a los pacientes con alto riesgo de recidiva de ETEV tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Estos pacientes serían potencialmente candidatos a tratamiento indefinido dado que la continuación de la anticoagulación aporta más beneficio que riesgo. La baja tasa de sangrado durante la terapia anticoagulante prolongada y la alta proporción de recidivas de ETEV, especialmente como TEP, podrían apoyar el tratamiento indefinido en los pacientes de alto riesgo. El desarrollo de agentes antitrombóticos orales con un perfil de seguridad mayor apoyaría igualmente la tendencia a aumentar la duración de tratamiento anticoagulante indefinidamente.

Actualmente, no se conoce cuál es el método óptimo para evaluar el riesgo de recidiva de ETEV. Los pacientes con ETEV idiopático tienen más riesgo de recidiva que aquellos con ETEV asociado a un factor de riesgo transitorio. A su vez, los factores de riesgo clínicos para la recidiva en los pacientes con ETEV idiopática se podrían identificar a partir del análisis de los datos publicados de los ensayos clínicos y estudios observacionales prospectivos pero muy pocos estudios parten de una población de pacientes con ETEV idiopática exclusivamente.

Otras propuestas para estratificar el riesgo podrían incluir el screening de trombofilia, los niveles de D-dímeros al final del período de tratamiento (139), y la evaluación de la hipertensión pulmonar residual. Los hallazgos del estudio WODIT-PE sobre pacientes con un primer episodio de TEP sugieren que aquellos con TVP concomitante tienen mayor riesgo de recidiva de ETEV y por tanto es otro dato a tener en cuenta a la hora de estratificar el riesgo y podría contribuir a identificar los candidatos a recibir anticoagulación indefinida.

Al igual que los ensayos clínicos, los estudios observacionales publicados, que aportan datos sobre la incidencia de recidiva, hemorragia y mortalidad a largo plazo (hasta 10 años) y sobre los posibles factores estratificadores de riesgo, son muy escasos en pacientes con ETEV idiopática.

Un análisis retrospectivo de Van den Belt et al (1997) (140) sugirió que la incidencia anual de recidiva de ETEV en pacientes con un factor de riesgo permanente (trombofilia familiar) es alta durante los primeros años y disminuye posteriormente. Sin embargo, no hay consenso en la existencia y el grado de tal efecto (141). Claramente, la presencia de una disminución del riesgo en el tiempo, afectaría en las decisiones terapéuticas. Si el riesgo de recidiva de ETEV disminuye en relación al tiempo transcurrido desde el primer evento tromboembólico, el beneficio de prolongar el tratamiento con AVK disminuiría también con el tiempo. Si, por otra parte, el riesgo de sangrado secundario al tratamiento persistiera constante, la duración del tratamiento con AVK tras un primer episodio de ETEV sería altamente dependiente de la disminución del riesgo de recidiva (142).

Para analizar esto, se realizó un meta-análisis (35) donde se evaluó la relación entre el riesgo de recidiva de ETEV y el tiempo transcurrido desde el primer evento así como con la duración del tratamiento con AVK. La duración mínima de tratamiento anticoagulante de todos los estudios fue de un mes y la máxima de seis meses. Este estudio mostró que la incidencia mensual de recidiva de ETEV tras el tratamiento con AVK disminuía con el tiempo, mientras que la incidencia de recidiva de eventos parecía estabilizarse nueve meses después del evento inicial, independientemente de la duración del tratamiento anticoagulante. Estos hallazgos se han visto también en otras enfermedades trombóticas, como la enfermedad coronaria inestable o el infarto agudo de miocardio, donde la incidencia de recurrencia de eventos también disminuye con el tiempo (143;144).

En 12 de los 18 estudios, sólo se incluyeron pacientes con TVP. Puede argumentarse que el riesgo de desarrollar recidiva de ETEV depende del tipo de evento inicial de ETEV (TEP o TVP). Sin embargo, se ha visto en una revisión sistemática (131) que el riesgo de recurrencia en pacientes que presentan TEP no difiere significativamente de los pacientes que presentan TVP. Por tanto no sería probable que las incidencias de recidiva variasen por este motivo. Sin embargo en este meta-análisis no se distinguió entre los subgrupos idiopáticos o secundarios a un factor de riesgo. Aunque estos grupos probablemente tengan diferentes riesgos para la recidiva de ETEV, la disminución del riesgo en el tiempo se mantendría, lo cual puede tener importantes implicaciones clínicas. En el debate sobre la duración óptima del tratamiento con AVK hay que tener en cuenta también la carga que el paciente experimenta por el tratamiento. Es cuestionable si la reducción del riesgo de

recidivas de ETEV cuando se prolonga el tratamiento con AVK supera a la “carga” del tratamiento sobre el paciente y el incremento del riesgo de hemorragia, lo que tiene consecuencias sobre la calidad de vida y la morbimortalidad.

En 1996 Prandoni et al. (38) evaluó el curso clínico de una cohorte de pacientes con ETEV sintomática durante los ocho años posteriores a un primer episodio de TVP sintomática. La incidencia de recidiva de ETEV fue de un 17.5% a los dos años de seguimiento, del 24.6% a los 5 años, y del 30.3% a los 8 años. La presencia de cáncer y de trombofilia (déficit de antitrombina, proteína C y S, y anticuerpos anticardiolipina) se relacionó significativamente con el incremento del riesgo de recidiva. Por el contrario, la cirugía y el traumatismo reciente o la fractura, todos ellos factores de riesgo transitorios, mostraron estar en relación con una disminución del riesgo de recidiva. La incidencia acumulada de síndrome post-flebitico fue del 29.1% a los ocho años. El desarrollo de recidivas de TVP ipsilaterales se mostró fuertemente asociado con el riesgo de síndrome post-flebitico. La supervivencia a los ocho años fue del 70.2%, aunque el cáncer aumentó la mortalidad en la cohorte. Los autores concluyeron que los pacientes con TVP sintomática, especialmente aquellos sin factores de riesgo transitorios, tienen un alto riesgo de recidiva de ETEV que persiste durante años. Además, las secuelas, como el síndrome post-flebitico se dan en casi el 30% de los pacientes.

En el 2000 se publicaron dos series en un mismo número de la revista Archives of Internal Medicine, por Hansson et al. (133) y Heit et al. (116), respectivamente. En el primero se siguieron prospectivamente pacientes con TVP sintomática durante 3.7 a 8.8 años, mientras que en el segundo se trató

de pacientes con un primer episodio de TVP o TEP durante una media de 6 a 7 años.

En el primero se encontró una incidencia de recidiva del 21.5% a los cinco años en los pacientes con un primer episodio de TVP, y del 27.9% en aquellos que habían tenido dos episodios de TVP. Un 2.6% presentaron TEP fatal. En la evaluación de posibles predictores de recidivas de ETEV encontraron como factores de riesgo de recidiva el cáncer, la ETEV recurrente y la TVP proximal frente a distal. La post-cirugía como factor de riesgo de ETEV, se relacionó nuevamente con una disminución del riesgo de recidiva de TVP. La mayor duración del tratamiento también se relacionó con una disminución significativa del riesgo de recidiva de ETEV. Por tanto, concluyeron que la recidiva tras la TVP sintomática es alta, especialmente en los pacientes con TVP proximal, cáncer, corta duración de la terapia anticoagulante y en aquellos con historia de eventos tromboembólicos, mientras que los pacientes con TVP post-cirugía tienen una menor tasa de recidivas.

En el segundo estudio, el de Heit et al. (116), la frecuencia acumulada de recidiva al año y a los diez años fue de 12.9% y de 30.4%, respectivamente. El riesgo de recurrencia fue más alto en los primeros seis a doce meses tras el evento inicial pero nunca desapareció. Los predictores independientes de recidiva fueron el incremento de la edad y el índice de masa corporal, la enfermedad neurológica con paresia, y el cáncer. La mayoría de los factores de riesgo de ETEV transitorios o reversibles se asociaron con un riesgo reducido de recidiva de ETEV.

Nuevamente los investigadores concluyeron, en primer lugar, que la ETEV recidiva con frecuencia, especialmente los primeros seis a doce meses tras el evento tromboembólico inicial, y continúa recidivando durante al menos diez años, y posiblemente más. En segundo lugar, los pacientes se pueden estratificar en categorías de bajo y alto riesgo de recidiva, según varias características basales permanentes algunas y otras transitorias.

Estos hallazgos tienen varias implicaciones. Primero, la ETEV en algunos subgrupos de pacientes se trata de una enfermedad crónica con exacerbaciones agudas. Para estos pacientes, la terapia anticoagulante a largo plazo tras un episodio de ETEV puede ofrecer un beneficio significativo. Debido a que la tasa de recidiva es especialmente alta durante los primeros seis a doce meses tras el evento inicial, es en este período donde el tratamiento anticoagulante proporciona mayor beneficio a pesar del incremento del riesgo de hemorragia que ello conlleva. Segundo, en otros subgrupos de pacientes, parece que la ETEV consiste más bien en una patología autolimitada, precipitada por factores de riesgo temporales. En estos pacientes, un curso corto de terapia anticoagulante puede ofrecer un beneficio similar con un riesgo de hemorragia menor.

En 2004 Eichinger et al. (145) realizó un nuevo estudio de observación prospectivo pero en este caso a pacientes con TEP sintomático o con TVP sin TEP asociado, para evaluar el riesgo de recidiva en los pacientes con TEP, ya que previamente los estudios se habían realizado en aquellos con TVP o con ETEV sin diferenciar TVP o TEP en la inclusión. El estudio tuvo un seguimiento medio de 30 meses, tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. La frecuencia de recidiva de ETEV fue superior en los pacientes con TEP frente a

aquellos con TVP (17.3% frente a 9,5% a los 30 meses). Además los pacientes con TEP comparados con los pacientes con TVP presentaron un riesgo mayor de recidiva de TEP. En este estudio, la edad, el sexo y la presencia de trombofilia (factor V Leiden o mutación G20210A del gen de la protrombina, niveles de factor VIII elevados) no se relacionaron con un aumento del riesgo de recidiva. La duración de la tromboprolifaxis secundaria en los pacientes con TEP sintomático había sido significativamente mayor que en los que tuvieron TVP (11 frente a 8 meses de media, respectivamente) y, a pesar de ello, se encontraron los resultados descritos. Cabe decir que en, aproximadamente, el 40% de los pacientes con TVP proximal, pueden encontrarse datos objetivos de TEP en el TAC en ausencia de síntomas clínicos (146).

Por lo tanto, en este estudio se encontró que el riesgo de recidiva de ETEV era significativamente mayor en los pacientes con TEP sintomático que en aquellos con TVP sin síntomas de TEP. Además el riesgo concreto de recidiva de TEP era hasta cuatro veces mayor en los pacientes con TEP comparado con los que tuvieron TVP. Estos hallazgos están de acuerdo con los encontrados por los Investigadores Columbus, que compararon la eficacia de la heparina de bajo peso molecular frente a la heparina no fraccionada en pacientes con ETEV (147). A los tres meses, la frecuencia de recidiva era mayor en los pacientes con TEP (5.9%) que en aquellos con TVP (4.8%) aunque el estudio no tuvo la potencia suficiente para encontrar diferencias significativas.

En 2004 también, Kyrle et al. (148), en un estudio de observación en el que siguió durante una media de tres años a pacientes con un primer episodio de ETEV tras el abandono del tratamiento anticoagulante, encontró que el

riesgo de recidiva era mayor en los hombres que en las mujeres. El riesgo se mantenía diferente al ajustar por edad, duración del tratamiento anticoagulante, y la presencia o ausencia de un primer episodio de TEP sintomático, factor V Leiden, factor II G20210A, o una elevación de los niveles de factor VIII. A los cinco años la probabilidad de recidiva fue del 30.7% en los hombres comparado con un 8.5% en mujeres ($p < 0.001$).

En el año 2006, el grupo de investigadores del estudio DURAC publicaron los resultados del seguimiento a los diez años de los pacientes del ensayo clínico que se publicó once años atrás. En el ensayo clínico DURAC, ya presentado, los pacientes con un primer episodio de ETEV fueron aleatorizados a recibir profilaxis secundaria con AVK durante seis semanas o seis meses (121). El tratamiento de mayor duración se asoció con un menor riesgo de recidiva a los dos años, y también a los seis años de seguimiento, como se vio en un estudio publicado posteriormente (149), sin un incremento estadísticamente significativo del riesgo de hemorragia mayor.

En un análisis posterior, el tratamiento más prolongado además pareció estar asociado con un menor riesgo de desarrollo de cáncer tras seis años de seguimiento (150).

En el estudio publicado en el 2006, tras diez años de seguimiento, quiso evaluarse la frecuencia de recidiva en ambos grupos de tratamiento, así como el desarrollo de secuelas, especialmente el síndrome post-flebitico (137).

Se sabe que la ETEV está asociada con morbilidad aguda, incluyendo dolor e inflamación de la pierna y, en caso de TEP sintomático, síntomas respiratorios, insuficiencia cardíaca, y a veces muerte. Existen también

secuelas que pueden darse a largo plazo, tales como el síndrome post-flebítico (SPF) con dolor, inflamación, pigmentación, eccema y ulceración de la piel tras la TVP, hipertensión pulmonar tras TEP, y, por supuesto, la recidiva de eventos tromboembólicos.

La incidencia del SPF varía en los estudios publicados en la década de 1995-2005 de un 7% a un 82%, dependiendo de las características de la población de estudio y de la duración del seguimiento (38;151-157). El SPF severo se observó en un 0.7% a 29%, dependiendo principalmente de la definición del síndrome y de la duración del seguimiento (38;152;155-158). Estos estudios fueron retrospectivos excepto dos ensayos clínicos, en que los pacientes fueron randomizados a usar medias de compresión graduadas durante al menos dos años o no usar medias (152;156). El uso de terapia compresiva se asoció con una reducción de la incidencia de SPF. La recidiva ipsilateral de la TVP está fuertemente asociada con el riesgo de SPF (38).

Lo que quiso el estudio DURAC publicado tras diez años de seguimiento era saber si la duración de la profilaxis con AVK tiene algún efecto en el riesgo de desarrollar el SPF, además de en el riesgo de recidiva de ETEV. La diferencia en la proporción de pacientes con al menos una recidiva durante los diez años de seguimiento en los dos grupos de tratamiento fue de 31% en el grupo de seis semanas, y de 27% en el de seis meses, no existiendo diferencias estadísticamente significativas. La diferencia fue estadísticamente significativa durante los seis primeros años pero no a partir del sexto año (137).

La significación estadística de la diferencia en la incidencia de recidiva de ETEV entre los dos grupos de tratamiento, como en los estudios publicados

previamente (121;149), se mantuvo sólo durante seis años. Este fenómeno por el que los pacientes que son tratados durante más tiempo alcanzan en incidencia de recidiva al grupo de corta duración a lo largo de los años se conoce como fenómeno de “catch-up”. En el estudio DURAC este fenómeno se dio de forma más tardía que en otros estudios publicados previamente (30;33), pero la diferencia puede deberse a la diferente duración de los tratamientos anticoagulantes de los dos grupos, al tamaño muestral o a la inclusión de distintos grupos de riesgo (idiopáticos y secundarios).

La ausencia de una zona de meseta en la curva de incidencia acumulada de recidivas refuerza la noción que se tiene de la ETEV como patología crónica e incluso tras una década el riesgo de recidiva está presente, como se veía en el estudio de Prandoni et al., de 1996 (38).

Sería deseable disponer de una estimación del riesgo de recidiva ya al inicio de la profilaxis secundaria para poder planear mejor la duración del tratamiento. Los factores de riesgo relacionados con el evento inicial dan información a este respecto, y la ETEV idiopática o secundaria a factores de riesgo permanentes tiene un riesgo mayor de recidiva que la ETEV secundaria a factores de riesgo temporales (121;159). En un estudio de cohorte previo de 2003, se encontró que además del grupo de pacientes con ETEV post-cirugía que tienen bajo riesgo de recidiva, existe un grupo de riesgo alto que es el de pacientes con ETEV idiopática y un grupo de riesgo intermedio que es el de ETEV secundaria a fracturas, anticonceptivos orales, inmovilización o historia de viaje prolongado (115).

La probabilidad de desarrollar SPF severo fue de 6% en el estudio DURAC y de cualquier signo de SPF de 56.3%. En el análisis multivariable, la edad anciana y los signos de insuficiencia venosa al alta hospitalaria fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de SPF a los diez años (137).

La recidiva de ETEV se dio en un 29.1% de los pacientes con una tasa mayor en los hombres, pacientes ancianos, aquellos con factores de riesgo permanentes, especialmente con insuficiencia venosa, signos de insuficiencia en la circulación venosa al alta hospitalaria, TVP proximal y TEP (137).

La mortalidad fue del 28.5%, siendo mayor que la esperada, principalmente debido a una mortalidad mayor de la esperada por cáncer, por infarto agudo de miocardio o ictus (137). Esto en parte puede ser debido a la conocida asociación entre la trombosis y el cáncer (150;160;161), pero el aumento de la mortalidad esperada por patología cardiovascular no quedó explicada. Prandoni et al. (62) encontraron una asociación entre la enfermedad aterosclerótica, expresada como la presencia de placas de ateroma en las carótidas, y la trombosis venosa, y había además un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con TEP idiopático (162). El denominador común para la enfermedad venosa y arterial es desconocido, pero puede que el síndrome antifosfolípido contribuya (163).

La influencia de algunos de los factores de riesgo trombofílicos difirió de los resultados previamente observados y publicados a los dos a cuatro años de seguimiento. La presencia de anticuerpos anticardiolipina apareció como un predictor de recidiva y mortalidad durante los primeros cuatro años de

seguimiento (163), pero no se asoció con la incidencia de recidiva a largo plazo. Esto puede que se debiera a la alta mortalidad de estos pacientes. Por el contrario, la presencia de Factor V Leiden en forma heterocigota o la elevación del inhibidor 1 del activador del plasminógeno, que no se presentaron como importantes factores de riesgo tras pocos años de seguimiento (164;165), emergieron como importantes factores de riesgo durante el seguimiento extendido.

Finalmente los autores del estudio DURAC concluyeron que el diagnóstico de un primer evento de ETEV es seguido por una década con aumento de la morbilidad y la mortalidad. La profilaxis secundaria con AVK durante seis meses comparada con seis semanas ofrece una ventaja en cuanto a menor número de recidivas de ETEV durante los primeros seis años. Más allá de este punto, la elección entre estas alternativas terapéuticas no parece tener diferencias significativas, ni en el riesgo de recidiva, ni en el desarrollo de SPF, ni en la mortalidad, a los diez años de seguimiento. Es plausible que una extensión del tratamiento durante 4,5 meses al inicio es completamente insuficiente para obtener algún efecto sobre el SPF o la recidiva tras diez años, y la reducción de la mortalidad no se ha conseguido en ningún estudio con la diferente duración del tratamiento anticoagulante (137). El prolongar más allá la terapia anticoagulante puede que reduzca alguna de estas consecuencias, aunque con un apreciable riesgo de hemorragia mayor (142) y con los costes de la monitorización constante de los tests de laboratorio.

En lo expuesto hasta ahora, ningún estudio observacional se ha basado en una población de pacientes con ETEV idiopática, con datos específicos de incidencia de recidiva, hemorragia y mortalidad a largo plazo en pacientes con

ETEV idiopática. Ningún estudio evaluó los potenciales factores asociados a un mayor o menor riesgo de recidiva en el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática.

Finalmente, en 2007, Prandoni et al., publicaron un nuevo estudio de seguimiento prospectivo, en este caso, de pacientes con un primer episodio de TVP o TEP y tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, durante un máximo de diez años, con más de cuatro años de media de seguimiento (166). Los análisis se realizaron en toda la muestra y en el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática (53,1% de la muestra).

La incidencia acumulada de recidiva de ETEV en la muestra total fue de 11% al año, 19.6% a los tres años, 29.1% a los cinco años, y 39.9% a los diez años. En la muestra de pacientes con ETEV idiopática fue aún superior, de 15% al año, 26,3% a los tres años, 40,8% a los cinco años, y 52,6% a los diez años. La tasa de recidiva de ETEV en los pacientes con ETEV idiopática, trombofilia, aquellos con TVP como evento de presentación, los pacientes que recibieron ciclo de tratamiento de corta duración (hasta seis meses), y los de mayor edad, fue superior, significativamente, en ambas muestras.

Estos resultados muestran claramente que tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, la tasa de recidiva de ETEV se incrementa ampliamente a lo largo del tiempo, aproximándose a un 40% a los diez años, y en los pacientes con ETEV idiopática a más del 50%. Más de la mitad de los pacientes con ETEV idiopática recidivan tras diez años.

La tasa de recidiva de ETEV no fue más baja que en el estudio previo publicado por el mismo grupo de investigación, Prandoni et al., en el año 1996

(38), ya presentado, aunque la duración de la terapia anticoagulante fue de media mayor (seis frente a tres meses), los pacientes con cáncer activo y otros factores de riesgo permanente de recidiva de ETEV fueron excluidos, y sólo se recogieron aquellas recidivas que ocurrieron tras la suspensión del tratamiento.

Los resultados de este estudio confirman que los pacientes con ETEV idiopática tienen más del doble de riesgo de recidiva que los pacientes con ETEV secundaria a factores de riesgo temporales (38;115;116;121;133;167;168).

Si la trombofilia debe ser considerada un factor de riesgo de recidiva de ETEV es controvertido y hay tantos estudios a favor como en contra de esta asociación. En este estudio de Prandoni (166), la trombofilia sí se asoció de forma significativa e independiente, con un mayor riesgo de recidiva de ETEV tanto en el grupo global, como en el grupo de pacientes con ETEV idiopática. Sin embargo, el screening de trombofilia sólo se realizó en menos del 60% de los pacientes, y fue realizado retrospectivamente en una proporción sustancial de estos pacientes.

En desacuerdo con los estudios publicados previamente (148;169) en éste no se encontraron diferencias de riesgo de ETEV entre ambos sexos. En contraste con los hallazgos encontrados en estudios previos (145), los pacientes con TVP como evento de presentación tuvieron un 50% de riesgo mayor de recidiva que aquellos cuyo evento de presentación fue el TEP. Sin embargo, en los pacientes con TEP, la recidiva a un nuevo episodio de TEP fue dos veces más frecuente que en los pacientes con TVP sin TEP en la presentación, y esto es consistente con los datos del estudio previo (145).

Tanto en la cohorte total de pacientes como en el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática, un curso más corto (hasta seis meses) de terapia anticoagulante se asoció significativamente con una tasa de recidiva mayor que los cursos más prolongados. Aunque estos resultados contrasten con los encontrados en varios ensayos clínicos, ya presentados, que sugieren que prolongar la anticoagulación más allá de tres meses no confiere una ventaja adicional sobre los cursos cortos (30;33;34), están de acuerdo sin embargo con los resultados obtenidos en otros estudios (121;149) y con dos meta-análisis (126;170).

Veinte años de investigación intensiva no han mejorado el pronóstico de los pacientes con ETEV aguda. Los hallazgos de este estudio confirmaron el fuerte papel predictivo de la presentación idiopática de la ETEV, y sugirieron que: la trombofilia es un factor de riesgo independiente de recidiva de ETEV; el riesgo de recidiva de ETEV es mayor en los pacientes con ETEV que se presentan con TVP que en aquellos que se presentan con TEP; el riesgo es similar y alto en hombres y mujeres; la duración más prolongada del tratamiento anticoagulante se relaciona con un menor riesgo de recidiva (166). La alta incidencia de recidiva de ETEV tras la suspensión de los AVK sugiere que un curso prolongado de anticoagulación debería considerarse en más pacientes que en los que actualmente se hace.

La disminución del riesgo de hemorragia, manteniendo la anticoagulación de forma indefinida ha constituido y constituye un enorme reto. Se han seguido diversas líneas de investigación, como la reducción de la dosis de la anticoagulación oral tras un período inicial de anticoagulación plena y, por

otro lado, el desarrollo de nuevos agentes antitrombóticos orales con mejor perfil de seguridad en la terapia indefinida.

3.3 INTENSIDAD DE LA ANTICOAGULACIÓN

Como resultado de todo lo indicado en cuanto al alto riesgo de recidiva de ETEV tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, independientemente de la duración del mismo, se ha desarrollado un interés por los regímenes prolongados de tratamiento anticoagulante (123;171). Los estudios de anticoagulación prolongada se han focalizado sobre los pacientes con mayor riesgo de recidiva, aquellos con TVP y TEP idiopáticas. Sin embargo, la definición de “idiopática” varía de unos estudios a otros, como ya hemos comentado previamente. Todos ellos definen TVP y TEP idiopáticas por exclusión, y casi todos excluyen a los pacientes con TVP en el contexto de una cirugía, trauma o embarazo. Al margen de la precisión de la definición de idiopática, casi todos los ensayos más actuales han encontrado que la anticoagulación prolongada reduce las recidivas a largo plazo.

En medio de este debate sobre la duración óptima del tratamiento ha emergido además una nueva controversia sobre la intensidad óptima de la anticoagulación en la profilaxis secundaria de la ETEV idiopática. El estudio LAFIT evaluó inicialmente la intensidad estándar del tratamiento anticoagulante con AVK con un INR como objetivo entre 2.0 y 3.0 (31). Para minimizar las complicaciones hemorrágicas, un nuevo estudio evaluó la intensidad baja de los AVK como tratamiento prolongado en los pacientes con ETEV idiopática previa, con un INR objetivo entre 1.5 y 2.0. Éste último estudio sólo requería

controles de INR una vez cada 2 meses (123). Previamente, la warfarina a baja intensidad se había mostrado eficaz en otros estudios de profilaxis primaria de trombosis en pacientes con catéter central venoso y en mujeres con cáncer de mama metastático (172;173).

En el estudio LAFIT de intensidad estándar frente a placebo, en pacientes con ETEV idiopática, la tasa de hemorragia mayor fue del 3.8% en el grupo con tratamiento, siendo cero en el grupo placebo ($p=0.09$) (31).

En el estudio DURAC II, de anticoagulación limitada frente a tratamiento prolongado, en pacientes tras un segundo episodio de ETEV, la incidencia mensual de hemorragia mayor fue de 0.20% con anticoagulación de intensidad estándar, y una incidencia anual, por tanto, de 2.4% (32).

Los hallazgos de estos estudios con warfarina de intensidad estándar indican que se requiere un nuevo paradigma para minimizar las complicaciones hemorrágicas del tratamiento anticoagulante con AVK. Una vez establecido el beneficio de la terapia anticoagulante prolongada respecto a la disminución de las recidivas de ETEV, se necesitaría una estrategia alternativa a la terapia convencional.

El estudio PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism) se inició en Julio de 1998 para evaluar la hipótesis de que el tratamiento a largo plazo con warfarina con intensidad baja (INR objetivo de 1.5 a 2.0) puede que proporcione seguridad y un método efectivo de reducción del riesgo de recidiva de ETEV en los pacientes que han tenido un ETEV idiopático previo (123). Como objetivo secundario, el estudio fue diseñado para evaluar la hipótesis de que los pacientes con mutaciones trombofílicas (factor V

Leiden o polimorfismo del gen de la protrombina G20210A) pueden beneficiarse especialmente de la terapia prolongada con warfarina a baja intensidad, debido a su mayor riesgo de recidiva.

El estudio evaluó la hipótesis de la terapia con AVK (warfarina) con intensidad baja a largo plazo como tratamiento seguro y efectivo en la reducción del riesgo de recidiva de ETEV en pacientes con ETEV idiopática previa (123).

La frecuencia de ETEV recidivante en el grupo placebo fue de 7.2% pacientes-año comparado con 2.6% pacientes-año en el grupo de la warfarina de baja intensidad con un riesgo relativo de 0.36, estadísticamente significativo y un NNT de 10 pacientes cada 3 años.

Asimismo, la frecuencia de “variable de resultado compuesto” (recidiva de ETEV, hemorragia mayor, muerte por cualquier causa) se redujo un 48% en el grupo de la warfarina, con un riesgo relativo de 0.52, significativo.

La tasa de hemorragia por 100 personas-año fue de 0.9 en el grupo de la warfarina comparado con 0.4 en el grupo placebo, sin diferencias significativas (123).

La controversia continuó tras la publicación de un ensayo que mostró que la warfarina con intensidad estándar era más efectiva e igualmente segura que con intensidad baja en la profilaxis de la recidiva de ETEV. El estudio ELATE (The Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolicism) (174) demostró una baja tasa de hemorragia mayor (1.1 eventos por 100 pacientes-año) con la terapia de intensidad estándar (INR entre 2.0 y 3.0).

En los pacientes que recibían tratamiento con warfarina a baja intensidad (INR entre 1.5 y 1.9), la tasa de hemorragia mayor fue exactamente la misma que en el estudio PREVENT (0.9 eventos por 100 personas-año).

Por lo tanto, vemos que en el estudio ELATE los pacientes con terapia estándar tuvieron una muy baja tasa de hemorragia mayor, no vista en otros estudios previos, muy inferior, incluso al estudio realizado por los mismos investigadores unos años antes, en el estudio LAFIT (31). Estos resultados pueden ser secundarios a la estrecha monitorización de los pacientes en el ensayo clínico, lo que muchas veces no es posible hacer en las situaciones clínicas habituales por ejemplo. De hecho, en estudios observacionales, la warfarina a intensidad estándar está asociada con una frecuencia anual de hemorragia de entre un 5 y un 9% (175-177).

En conclusión, la terapia de baja intensidad parece aportar beneficios en la disminución de controles de INR, una dudosa disminución en el riesgo de hemorragia mayor frente a la terapia estándar (no demostrada en el ensayo ELATE que enfrentó ambas terapias, pero sugerida por las diferencias de frecuencia de hemorragia en diferentes estudios de terapia de baja intensidad y estándar frente a placebo (31;123;175-177)) y una disminución en el riesgo de recidiva de ETEV en terapia prolongada frente a placebo (PREVENT). En contra, en el estudio ELATE se encontró una mayor reducción de la frecuencia de recidiva de ETEV en el grupo de pacientes con dosis completa de warfarina frente al grupo con baja intensidad.

Sin embargo, sigue sin resolverse el debate de mayor importancia, que es, más que la intensidad óptima de la warfarina, cuál es la duración óptima del

tratamiento anticoagulante con AVK en la profilaxis secundaria de la ETEV idiopática. Ambas controversias, en la duración y la intensidad, hace que las opciones de manejo en la práctica clínica no sean uniformes, y dependen de la experiencia personal del clínico y de las características individuales de cada paciente.

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La recidiva tromboembólica, tras un primer episodio de ETEV, está asociada con una morbilidad y mortalidad muy significativas, a corto y largo plazo. La terapia anticoagulante reduce este riesgo de forma significativa (80-90%), pero a expensas de un incremento del riesgo de hemorragia (2-3% anual). Los pacientes con ETEV secundaria a factores de riesgo temporales pueden ser tratados durante tres meses. Aquellos con factores de riesgo permanente deberían ser tratados el tiempo durante el cual se mantenga presente el factor de riesgo.

Sin embargo, el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática suponen un dilema en el manejo terapéutico, y la duración de la profilaxis secundaria con terapia anticoagulante es desconocida. Por otra parte, tampoco se conocen los factores asociados con mayor o menor riesgo de recidiva, dentro de este subgrupo.

Supondría, en cambio, un gran impacto, en el manejo de la ETEV, conocer la duración óptima del tratamiento anticoagulante e identificar factores predictores de un mayor o menor riesgo de recidiva, hemorragia y defunción en los pacientes con ETEV idiopática, ya que, este subgrupo, implica hasta la mitad de los pacientes con ETEV y, además, se ha demostrado que tienen un alto riesgo de recidiva, mantenido en el tiempo (más de la mitad de los pacientes a los 10 años), mayor a los pacientes con ETEV secundaria a factores temporales, y similar a aquellos con ETEV secundaria a factores de riesgo permanentes, donde las guías clínicas recomiendan anticoagulación

indefinida. Por tanto, se trata del subgrupo etiológico más frecuente, uno de los que tienen mayor riesgo de recidivas, y, sin embargo, en el que no se han esclarecido estas áreas de conocimiento fundamentales para el manejo clínico diario.

Los pacientes se podrían estratificar en categorías de bajo y alto riesgo de recidiva y hemorragia, según diferentes factores, permanentes algunos, y otros transitorios. Estos factores se han evaluado en distintos estudios, especialmente observacionales, y aunque algunos parecen asociarse de forma consistente con un mayor riesgo de recidiva o hemorragia, otros han mostrado resultados más controvertidos y, a veces, contradictorios. Sin embargo, estos factores no siempre son aplicables al subgrupo de pacientes con ETEV idiopática, donde los estudios son escasos, y, actualmente, siguen siendo desconocidos.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL:

- i. Evaluar la probabilidad acumulada de recidiva de ETEV en pacientes con ETEV idiopática, tras el evento índice y tras la suspensión del tratamiento.
- ii. Analizar, dentro de la cohorte de pacientes con ETEV idiopática, las distintas duraciones de terapia anticoagulante y la incidencia de recidivas, según el tiempo de anticoagulación recibido, tras la suspensión del tratamiento.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- i. Identificar las posibles variables asociadas con un mayor o menor riesgo de recidiva en los pacientes con ETEV idiopática tras el evento índice y tras la suspensión del tratamiento.
- ii. Evaluar la probabilidad acumulada de hemorragia y defunción en pacientes con ETEV idiopática.
- iii. Analizar las posibles variables asociadas con un mayor o menor riesgo de hemorragia y defunción en los pacientes con ETEV idiopática.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. FUENTE DOCUMENTAL. REGISTRO RIETE.

La iniciativa RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica) se inició en 2001 para recoger información de las características clínicas, patrones terapéuticos y resultados de los pacientes con ETEV. RIETE consiste en un registro en desarrollo, internacional (España, Francia, Italia, Israel, Brasil, República de Macedonia), multicéntrico, prospectivo de pacientes consecutivos que se presentan con un evento tromboembólico venoso agudo sintomático confirmado por pruebas objetivas.

2. TIPO DE ESTUDIO

Diseño de estudio observacional, de cohorte clínica, multipropósito, prospectivo, multicéntrico.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

De forma consecutiva, los pacientes con TEP o TVP agudos confirmados por métodos objetivos son incluidos en la base de datos RIETE.

Los métodos objetivos de diagnóstico incluyen la venografía con contraste, la ecografía-doppler, la pletismografía, la resonancia magnética y la tomografía computerizada en los casos de sospecha de TVP, y la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar, la TC-helicoidal y la arteriografía en aquellos con sospecha de TEP.

Se incluyeron todos los pacientes de RIETE diagnosticados de ETEV en el período que abarcó desde Enero de 2001 hasta Marzo de 2010.

Los pacientes que durante su participación son incluidos en algún ensayo clínico de tratamiento y aquellos que no van a poder tener un seguimiento de al menos 3 meses son excluidos de la base.

Todos los pacientes proporcionan un consentimiento informado oral a la hora de su participación en el registro, de acuerdo con los requerimientos del comité ético de cada hospital participante.

4. VARIABLES DEPENDIENTES DEL ESTUDIO

Los resultados principales fueron la recidiva tromboembólica, la recidiva post-tratamiento, la hemorragia, la defunción y la defunción post-tratamiento.

La recidiva y defunción post-tratamiento se refiere a las que tuvieron lugar durante el seguimiento tras la suspensión del tratamiento anticoagulante.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

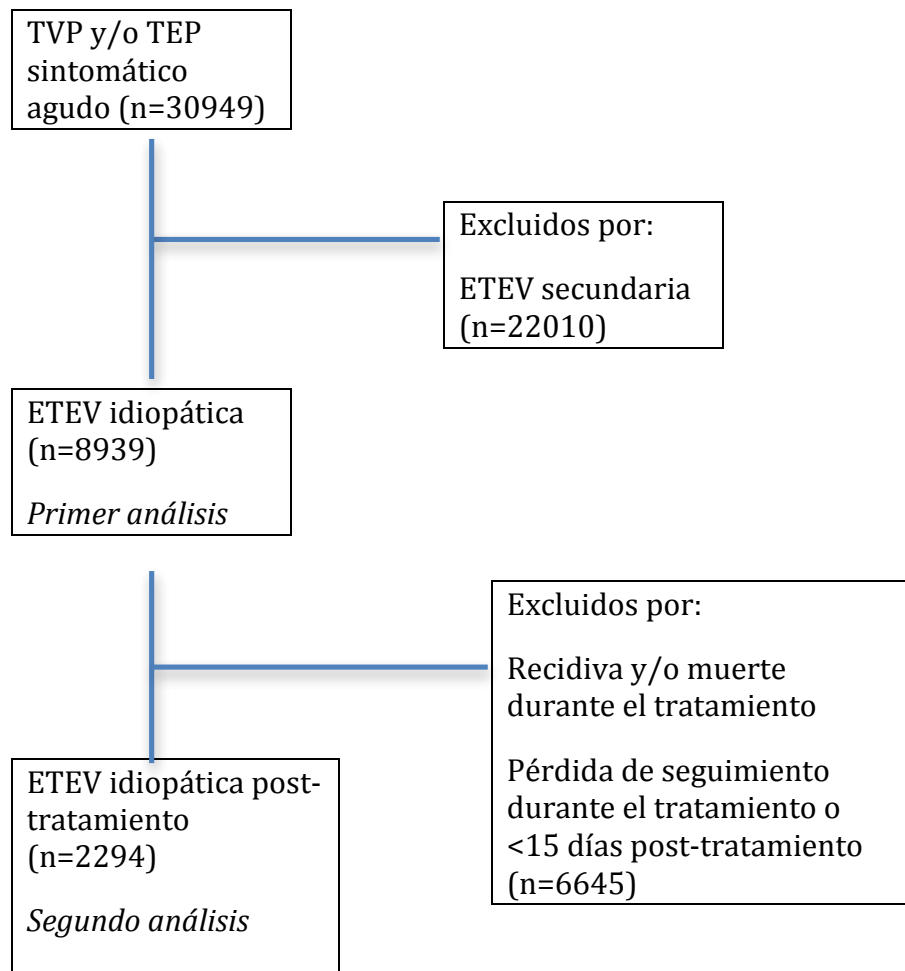
Los pacientes fueron clasificados como ETEV secundaria o idiopática, siguiendo los criterios definidos en las últimas guías de práctica clínica de la ACCP (138). Se considera ETEV secundaria aquella que se da en pacientes con alguna de las siguientes condiciones, recogidas en el RIETE: enfermedad maligna, cirugía previa, inmovilización, viaje previo, obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), tratamiento estrogénico, embarazo o parto en los 2 meses previos,

antecedentes de ETEV previa o trombofilia conocida previamente. A su vez, consideramos ETEV secundaria a factor permanente cuando afectaba a pacientes con enfermedad maligna o en aquellos con antecedentes de ETEV previa, y factor transitorio cuando no se daba ninguna de estas dos condiciones.

El estudio descriptivo se realizó en toda la muestra pero el estudio analítico/inferencial se centró en el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática.

Para analizar la asociación del tiempo de tratamiento anticoagulante recibido y otras variables con la tasa de recidiva y defunción tras la suspensión del mismo, se seleccionó un subgrupo de pacientes dentro de la muestra de ETEV idiopática. Se excluyeron los pacientes que presentaron algún episodio de recidiva tromboembólica o muerte mientras estaban recibiendo el tratamiento anticoagulante y se incluyeron aquellos que, tras la suspensión de la anticoagulación, tenían un período de seguimiento de al menos 15 días, para eliminar sesgos de eventos precoces (Fig. 1).

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio



Los pacientes fueron categorizados según el tiempo de tratamiento anticoagulante recibido en: < 3 meses, 3-5 meses, 6-12 meses y > 12 meses. Estos últimos fueron tomados como grupo de referencia y se comparó la tasa de recidiva y mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento con los otros 3 grupos de tratamiento.

6. VARIABLES

Los parámetros recogidos por el registro incluyen:

- Variables demográficas: edad, sexo. La edad la categorizamos en tres grupos (menores de 40 años, 40-60 años, mayores de 60 años).
- Características basales de cada paciente (al diagnóstico): peso, talla, IMC, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, frecuencia respiratoria, existencia de algunas enfermedades concomitantes (insuficiencia cardíaca, patología pulmonar y otras enfermedades) y tratamientos concomitantes.
- Factores de riesgo para ETEV: enfermedad maligna y su localización, cirugía previa, inmovilización, viaje previo, obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), tratamiento estrogénico, embarazo o parto en los 2 meses previos, antecedentes de ETEV previa o trombofilia conocida previamente.
- Características clínicas del evento tromboembólico: procedencia del paciente, que informa de si el evento tromboembólico se ha producido de forma ambulatoria o, en cambio, se produjo mientras el paciente estaba ingresado en el hospital por otra causa. El tipo de ETEV, que puede ser TEP, TVP o TVP+TEP. En caso de TVP, si es uni o bilateral, en miembros superiores o inferiores y proximal al hueso poplíteo o distal. Necesidad de ingreso con el evento índice y días de ingreso.
- Ecocardiograma al diagnóstico: trombo endocavitario en el ventrículo derecho, dilatación de la aurícula derecha y disfunción del ventrículo derecho.
- Pruebas de trombofilia: déficit de proteína C, proteína S o antitrombina, presencia de factor V Leiden, mutación del gen

G20210A de la protrombina, resistencia a la proteína C activada, síndrome antifosfolípido, hiperhomocisteinemia y otras alteraciones (elevación del factor VIII, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, déficit de factor XII y elevación de factor IX y XI, entre otras).

- Características analíticas del evento tromboembólico (al diagnóstico): hemoglobina, leucocitos, plaquetas, fibrinógeno, INR, creatinina, D-dímeros, troponina, BNP, gasometría arterial, colesterol total y fracciones, triglicéridos, ECG, Rx tórax.
- Pruebas diagnósticas realizadas: ecografía doppler de miembros, venografía, pletismografía, resonancia magnética, gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar, tomografía computerizada, ecocardiografía y arteriografía.
- Tratamiento recibido: tratamiento agudo al diagnóstico (HBPM, HNF, fibrinólisis y pentasacáridos), filtro de vena cava y el motivo de su inserción, y tipo y tiempo de tratamiento posterior.
- Eventos clínicos en el seguimiento: hemorragia, recidiva tromboembólica y muerte, y D-dímeros alterados al mes de suspender el tratamiento.
- Características de la recidiva: tipo de recidiva (TEP o TVP), en caso de TVP si es ipsi o contralateral y si estaba en tratamiento anticoagulante o no.

- Características de la hemorragia: localización, mayor o menor, letal o no, con secuelas o sin secuelas y si estaba o no en tratamiento anticoagulante.
- Características de la defunción: etiología y si estaba o no en tratamiento anticoagulante. La causa de muerte se estableció según la impresión clínica del médico responsable del paciente. No se hizo necropsia en ningún caso. En caso de duda, el informe clínico del caso era remitido al Comité de Decisión del registro RIETE.

Los pacientes fueron manejados de acuerdo a la práctica clínica de cada hospital participante y no fueron sujetos a ninguna intervención experimental predeterminada.

7. DEFINICIONES CLÍNICAS

Los pacientes inmovilizados se definen en este análisis como aquellos no quirúrgicos que habían sido inmovilizados (por ejemplo, reposo en cama con posibilidad de ir al baño) durante ≥ 4 días en los 2 meses previos al diagnóstico de ETEV. El viaje previo como factor de riesgo se define como aquel viaje de al menos 6 horas en las 3 semanas previas al evento tromboembólico.

Los pacientes quirúrgicos fueron definidos como aquellos que fueron sometidos a alguna intervención quirúrgica en los 2 meses previos al diagnóstico.

Las complicaciones hemorrágicas fueron clasificadas como “mayor/grave” si éstas fueron manifiestas y requirieron una transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes, o en caso de que su localización fuera una de las siguientes: retroperitoneal, espinal o intracraneal.

La primera creatinina medida tras el diagnóstico de ETEV fue la única usada para calcular el aclaramiento de creatinina (Ccr). Se definió como insuficiencia renal al diagnóstico cuando la creatinina fue anormal.

El estudio de trombofilia no se realizó de forma rutinaria en todos los pacientes de RIETE, sino que se realizaba de acuerdo al protocolo de cada hospital. El diagnóstico de trombofilia se establece ante la presencia de déficit de proteína C, proteína S o antitrombina, presencia de factor V Leiden, gen G20210A de la protrombina, síndrome antifosfolípido, hiperhomocisteinemia y otras alteraciones entre las que se encuentran la elevación del factor VIII, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, déficit de factor XII y elevación de factor IX y XI, entre otras.

8. RECOGIDA DE DATOS

Los campos de la base de datos fueron grabados por los médicos que atendieron a los pacientes, en el formulario informatizado de cada hospital participante y remitido al centro de coordinación centralizado a través de una aplicación Web segura. La calidad de los datos fue regularmente monitorizada electrónicamente para detectar inconsistencias y errores, y por las visitas regulares a los hospitales participantes de las organizaciones del contrato de

investigación, que comparaban los informes médicos con los datos del sitio Web. Periódicamente se realiza una auditoría completa de los datos.

9. SEGUIMIENTO

Durante el seguimiento se prestó especial atención a cualquier signo o síntoma que sugiriese recidiva tromboembólica o complicaciones hemorrágicas. Cada episodio de sospecha clínica de recidiva de TVP o TEP era documentado objetivamente con la repetición de ultrasonografía, venografía, TC helicoidal de tórax, gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar o angiografía pulmonar.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se dividió la muestra, como hemos comentado, en dos subgrupos: los pacientes con ETEV secundaria y con ETEV idiopática. A su vez la muestra de ETEV secundaria se subdividió en ETEV secundaria a factores permanentes y a factores transitorios. Y, a su vez, de la muestra de ETEV idiopática, se obtuvo un subgrupo con los pacientes que fueron seguidos tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, al menos 15 días, y que no presentaron ninguna recidiva durante el mismo.

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de todas las variables descritas, en la muestra total de pacientes, y de igual manera, en la muestra de pacientes con ETEV secundaria, en el subgrupo de pacientes con ETEV secundaria a factor permanente y a factor transitorio, y en la muestra de ETEV idiopática y la sub-muestra de pacientes seguidos post-tratamiento. Las

variables cualitativas se describirán como número y porcentaje, y las cuantitativas con la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico.

Para evaluar la probabilidad acumulada de recidiva tromboembólica, hemorragia y mortalidad durante el seguimiento, en la cohorte de pacientes con ETEV idiopática, se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Posteriormente se analizaron las posibles variables asociadas con la recidiva, la hemorragia o la defunción. Las variables candidatas estudiadas se basaron en los estudios previos publicados.

En primer lugar se realizaron análisis univariados con cada una de las variables para evaluar su potencial asociación con la recidiva, la hemorragia o la defunción, utilizando la prueba de comparación de curvas de supervivencia de Breslow y la regresión de Cox. Las variables que en el análisis univariable mostraron asociación con las variables resultado (recidiva, hemorragia o defunción), con una $p < 0,20$, se seleccionaron para ser incluidas en el análisis multivariable.

Finalmente, para identificar las variables asociadas de forma independiente con la recidiva, la hemorragia o la defunción, se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariable, usando un método de selección de pasos hacia atrás, aplicando la prueba de la verosimilitud para ver la significación del modelo.

Para evaluar la probabilidad acumulada durante el seguimiento de recidiva tromboembólica post-tratamiento y mortalidad post-tratamiento, en la

cohorte de pacientes con ETEV idiopática seguidos tras la suspensión de la anticoagulación, se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Posteriormente, se analizaron las posibles variables asociadas con la recidiva o la defunción post-tratamiento. Las variables candidatas estudiadas se basaron en los estudios previos publicados.

En primer lugar, se realizaron análisis univariados, con cada una de las variables, para evaluar su potencial asociación con la recidiva o la defunción post-tratamiento, utilizando la prueba de comparación de curvas de supervivencia de Breslow y la regresión de Cox. Las variables que en el análisis univariado mostraron asociación con las variables resultado (recidiva post-tratamiento o defunción post-tratamiento), con una $p < 0,20$, se seleccionaron para ser incluidas en el análisis multivariado.

Además, en el caso de la variable tiempo de tratamiento anticoagulante recibido, se realizó un análisis para evaluar sus posibles interacciones con el resto de las variables estudiadas, tanto para la recidiva post-tratamiento, como para la defunción post-tratamiento. Para ello, realizamos un análisis estratificado por la duración del tratamiento anticoagulante categorizada en cuatro grupos, realizando regresiones de Cox univariadas, nuevamente, con cada variable independiente, y con la recidiva o la defunción post-tratamiento como variable resultado, en cada categoría de duración. Las variables que mostraron razones de tasas para recidiva o defunción que diferían entre las distintas categorías de tratamiento fueron seleccionadas para evaluar su potencial interacción con el tiempo de tratamiento. Para ello, se realizó una regresión de Cox con cada variable, el tiempo de tratamiento y la variable de

interacción, como variables independientes. Las variables de interacción que mostraron una $p_{\text{interacción}} < 0,10$ fueron seleccionadas para ser incluidas en el modelo multivariable.

Por último, para identificar las variables asociadas de forma independiente con la recidiva o la defunción post-tratamiento, se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariable con todas las variables seleccionadas, así como las posibles variables de interacción con el tiempo de tratamiento, usando un método de selección de pasos hacia atrás, aplicando la prueba de la verosimilitud para ver la significación del modelo.

Para evaluar la duración óptima de anticoagulación recibida asociada con una menor tasa de recidiva post-tratamiento y defunción post-tratamiento, se calcularon las razones de tasas con un modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariable, evaluando los posibles factores de confusión e interacción, usando un método de selección por pasos hacia atrás (Backward Step).

Se utilizó el paquete estadístico de software comercial (SPSS versión 15.0; SPSS; Chicago, IL) para todo el análisis tanto descriptivo como analítico del estudio.

El valor de $p < 0,05$ fue el considerado como estadísticamente significativo.

11. SOPORTE DEL ESTUDIO

El registro RIETE es un registro independiente, parcialmente respaldado por Sanofi-Aventis en España y la Red Respira del instituto Carlos III de

España (Red Respira-ISCIii-RTIC-03/11). Sanofi-Aventis no tiene derecho a acceder a la base de datos y no existe ninguna remuneración por la reclutación de pacientes.

RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA GLOBAL

Los pacientes reclutados por el RIETE desde Enero de 2001 hasta Marzo de 2010 fueron 30949. Los datos epidemiológicos se muestran en la tabla 2.

La edad media de los pacientes fue de 66,4 años (DE 17,2) con una mediana de 70,5 años (RI 56,5-79,5). El 49,2% de los pacientes fueron hombres (15222 pacientes) y el 50,8% mujeres (15727 pacientes). El IMC medio de la muestra fue de 27,9 kg/m² (DE 7,7). Un 67,2% de los pacientes tenía alguna enfermedad concomitante. La insuficiencia cardíaca crónica se observó en un 38,0% de la muestra y la patología pulmonar crónica en un 54,6%. La insuficiencia renal se observó en un 15,0% de los pacientes.

El 21,5% (6662 pacientes) tenían cáncer. El más frecuente fue el cáncer colorrectal (3,1%) seguidos, por orden de frecuencia, del cáncer de pulmón (2,7%), mama (2,7%), próstata (2,4%), hematológico (1,6%), vejiga (1,4%), cerebro (1,0%), estómago (0,9%), útero (0,8%), páncreas (0,8%), ovario (0,6%) y riñón (0,5%). El carcinoma de origen desconocido supuso el 0,4%. Un 45,0% de los pacientes tenían metástasis a distancia (tabla 3). El 49,1% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con quimioterapia, radioterapia o ambas en el momento del diagnóstico del evento tromboembólico.

Tabla 2. Datos epidemiológicos y de tratamiento en la muestra total

Características	Muestra Total (N =30949)
Edad – años	66,4±17,3
Mediana	70,5
Rango intercuartílico	56,5-79,5
Sexo femenino – no. (%)	15727 (50,8)
IMC – kg/m ²	27,9±7,7
Procedencia Ingresado	8457 (27,8)
Ambulatorio	22002 (72,2)
Enfermedad concomitante – (%)	67,2
Insuficiencia cardíaca crónica – (%)	38,0
Patología pulmonar crónica – (%)	54,6
Insuficiencia Renal – (%)	15,0
D-dímero elevado – (%)	95,3
Factor de riesgo – no. (%)	22010 (71,1)
Cáncer	6662 (21,5)
Cirugía previa	3560 (11,5)
Inmovilización	7754 (25,1)
Viaje previo	653 (2,1)
Obesidad	5651 (18,3)
Tratamiento estrogénico	1218 (3,9)
Embarazo	210 (0,7)
Parto previo	177 (0,6)
ETEV previa	4816 (15,6)
Estudio de trombofilia – no. (%)	6630 (21,4)
Positivo	2784 (42,0)
Negativo	3846 (58,0)
Tipo de evento índice – no. (%)	
TVP	16225 (52,4)
TEP	8300 (26,8)
TVP + TEP	6409 (20,7)
Ingreso por el evento índice – (%)	83,8
Estancia Mediana – días	8 (5-12)
Tratamiento agudo	
HBPM	28092 (90,8)
HNF	2230 (7,2)
Fibrinólisis	259 (0,8)
Pentasacáridos	199 (0,6)
Colocación filtro vena cava – no. (%)	715 (2,3)

Tabla 3. Localización enfermedad maligna

Localización – no. (%)	ETEV secundaria a cáncer (N =6662)
Colorrectal	952 (14,3)
Pulmón	832 (12,5)
Mama	825 (12,4)
Próstata	730 (11,0)
Hematológico	510 (7,7)
Vejiga	426 (6,4)
Cerebro	315 (4,7)
Estómago	284 (4,3)
Útero	250 (3,8)
Páncreas	240 (3,6)
Ovario	196 (2,9)
Riñón	147 (2,2)
Carcinoma de origen desconocido	131 (2,0)
Orofaringe/Laringe	114 (1,7)
Esófago	60 (0,9)
Otros	650 (9,8)

El 11,5% (3560 pacientes) presentaba como factor de riesgo de ETEV alguna cirugía en los dos meses previos al evento tromboembólico. Un 25,1% (7754 pacientes) había estado inmovilizado más de tres días en los dos meses previos por algún motivo no quirúrgico. Un 2,1% (653 pacientes) realizó algún viaje de duración superior a 6 horas en las tres semanas previas. El 18,3% (5651 pacientes) tenían un IMC de 30 o superior.

El 3,9% (1218 pacientes) estaban en tratamiento estrogénico al menos en los dos meses previos al cuadro de ETEV. Se observó un 0,7% (210 pacientes) de embarazadas y otro 0,6% (177 pacientes) con antecedentes de parto en los dos meses previos.

La frecuencia de antecedentes personales de ETEV previa fue del 15,6% (4816 pacientes).

La búsqueda de pacientes con trombofilia se realizó en un 21,4% (6630 pacientes). De éstos, el 42,0% (2784 pacientes) presentó un estudio de trombofilia positivo y el 58,0% (3846 pacientes) fue negativo.

De los 2784 pacientes con estudio de trombofilia positivo, el factor de trombofilia más frecuentemente encontrado fue la hiperhomocisteinemia en el 35,7% (993 pacientes), seguida del factor V Leiden en el 21,6% (600 pacientes), la mutación del gen de la protrombina (PT 20210A) en el 17,1% (477 pacientes), un 14,2% (396 pacientes) con síndrome antifosfolípido, el 7,7% (214 pacientes) con déficit de proteína S, un 7,3% (202 pacientes) con resistencia a la proteína C activada, un 4,3% (120 pacientes) con déficit de proteína C, el 3,1% (87 pacientes) con déficit de antitrombina y el 19,4% (539 pacientes) con otras alteraciones entre las que se encuentran la elevación del

factor VIII, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúcido, mutaciones del gen MTHFR (C677T, A1298C) de la homocisteína, aumento de lipoproteína a, mutación del gen del factor XII y déficit de factor XII, plasminógeno y vitamina B12, elevación de factor IX y XI (tabla 4).

Tabla 4. Trombofilia en muestra general

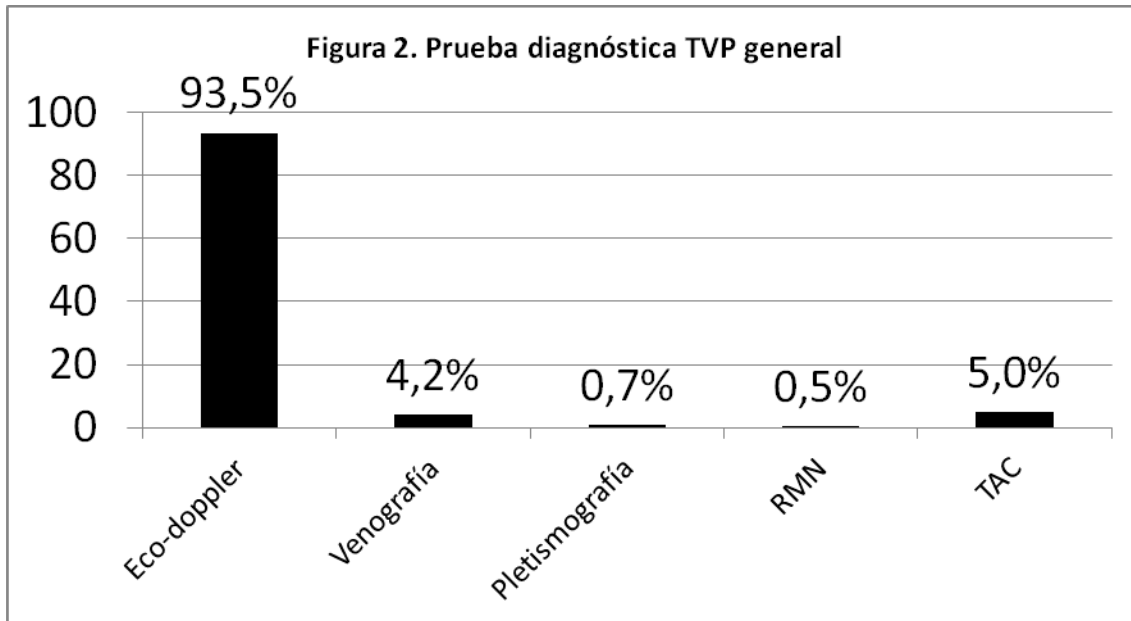
Trombofilia positiva – no. (%)	2784 (42,0%)
Hiperhomocisteinemia	993 (35,7%)
Factor V Leiden	600 (21,6%)
PT 20210	477 (17,1%)
Síndrome antifosfolípido	396 (14,2%)
Déficit proteína S	214 (7,7%)
Resistencia a la proteína C activada	202 (7,3%)
Déficit proteína C	120 (4,3%)
Déficit antitrombina	87 (3,1%)
Otras	539 (19,4%)

Los D-dímeros al diagnóstico estaban elevados en el 95,3% de los pacientes en los que se determinó.

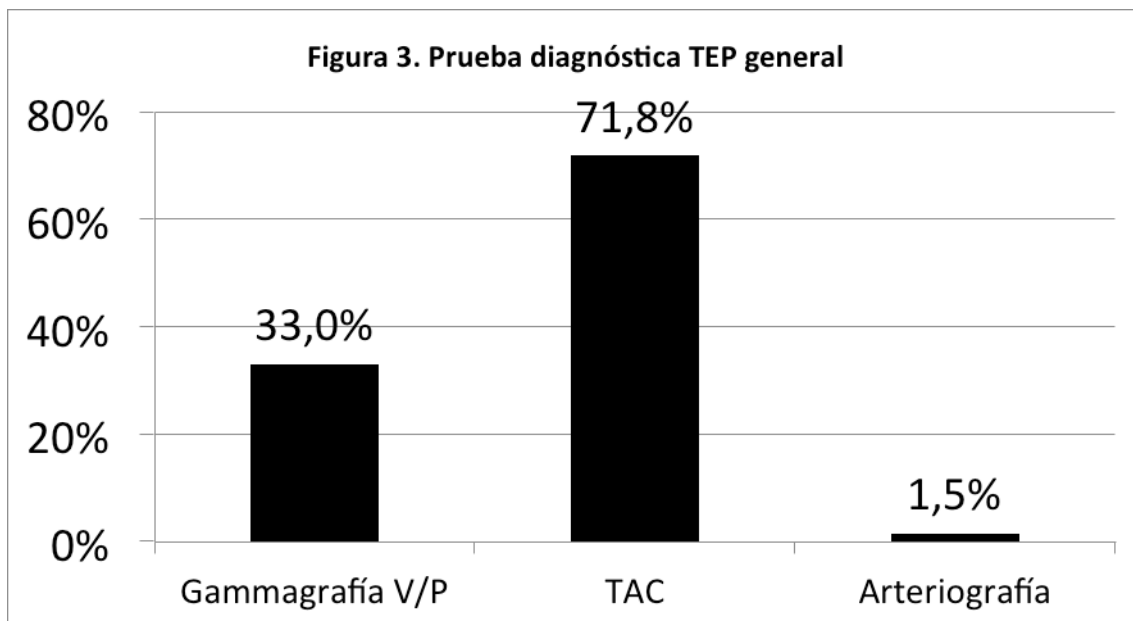
El evento tromboembólico de presentación requirió ingreso en el 83,8% de los pacientes con una estancia mediana de 8 días (RI 7 días). El 27,8% de los pacientes (8457) desarrollaron el evento tromboembólico índice estando ingresados por otra razón, mientras que el 72,2% (22002 pacientes) lo presentaron de forma ambulatoria.

En el 52,4% de la muestra la ETEV se presentó como TVP (16225 pacientes), en un 26,8% como TEP (8300 pacientes) y en el 20,7% se presentó con TVP y TEP de forma concomitante (6409 pacientes).

De los 22634 pacientes con TVP, 21153 (93,5%) fueron diagnosticados por ecografía doppler, 957 (4,2%) con venografía, 154 (0,7%) con pletismografía, 119 (0,5%) con resonancia magnética y se objetivó TVP por TAC en 1121 (5%) (fig. 2).

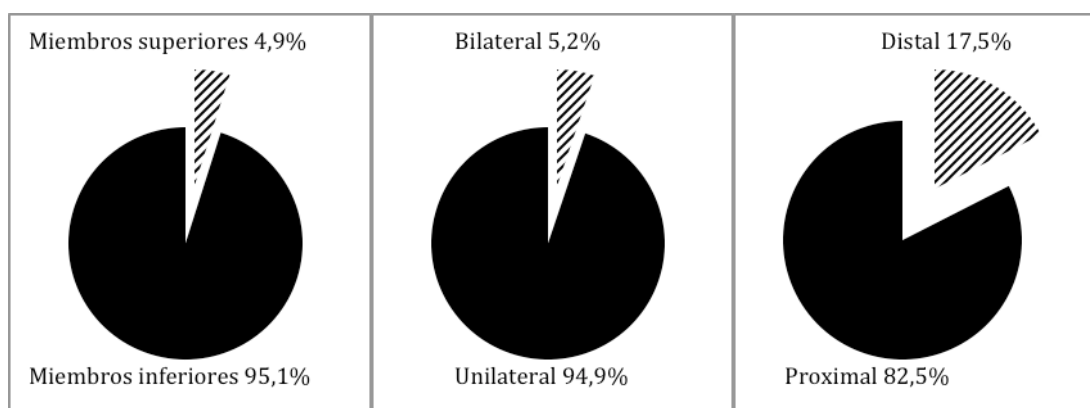


De los 14709 pacientes con TEP, 4854 (33,0%) presentaron una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión de alta probabilidad para TEP, en 10564 (71,8%) se objetivó TEP en la TAC torácica y en 221 (1,5%) el diagnóstico se realizó con arteriografía (fig. 3).



El 5,2% de los pacientes con TVP se presentó con TVP bilateral. El 95,1% se trató de TVP en miembros inferiores, mientras que el 4,9% fue en miembros superiores. El 82,5% presentó TVP de localización proximal y el 17,5% distal (fig. 4).

Figura 4. Localización de la TVP en ETEV



El tratamiento utilizado en la fase aguda con más frecuencia fue la HBPM en el 90,8% (28092 pacientes), seguido de la HNF en el 7,2% (2230 pacientes), la fibrinólisis en el 0,8% (259 pacientes) y los pentasacáridos en el

0,6% (199 pacientes). Únicamente tres pacientes fueron tratados con un nuevo anticoagulante oral y ninguno con acenocumarol en fase aguda.

Un 2,3% (715 pacientes) de los pacientes requirió colocación de un filtro de vena cava. En el 21,7% (155 pacientes) de los casos la indicación de su colocación fue por hemorragia durante el tratamiento anticoagulante. Un 21,0% (150 pacientes) fue por riesgo de sangrado, el 20,7% (148 pacientes) por recidiva tromboembólica a pesar del tratamiento anticoagulante y el 18,2% (130 pacientes) por necesidad de intervención quirúrgica (tabla 5).

Tabla 5. Motivo colocación filtro de vena cava en muestra general

Motivo – no. (%)	Pacientes con filtro (N =715)
Hemorragia durante el tto.	155 (21,7)
Riesgo de sangrado	150 (21,0)
Recidiva a pesar del tto.	148 (20,7)
Necesidad de intervención quirúrgica	130 (18,2)
Otros	132 (18,5)

La mediana de seguimiento de los pacientes de la muestra fue de 6,4 meses (RI 3,7-12,0 meses). Los resultados sobre el seguimiento de los pacientes se presenta en la tabla 6.

Tabla 6. Datos del seguimiento en la muestra total

	Muestra Total (N =30949)
Duración mediana del seguimiento – meses	6,4 (3,7-12,0)
Duración mediana del tratamiento – meses	5,8 (3,3-8,3)
Mortalidad – no. (%)	3767 (12,2)
Con tratamiento anticoagulante – no. (%)	2573 (68,6)
Sin tratamiento anticoagulante – no. (%)	1177 (31,4)
Recidiva – no. (%)	1503 (4,9)
Con tratamiento anticoagulante – no. (%)	744 (49,5)
Sin tratamiento anticoagulante – no. (%)	759 (50,5)
TVP	827 (55,0)
TEP	676 (45,0)
Hemorragia – no. (%)	2038 (6,6)
Con tratamiento anticoagulante – (%)	1877 (92,3)
Sin tratamiento anticoagulante – (%)	156 (7,7)
Mayor	942 (46,2)
Con secuelas	(18,9)
Mortalidad	248 (12,2)
D-dímero elevado tras tratamiento – (%)	29,6

La duración del tratamiento anticoagulante fue de 5,8 meses de mediana (RI 3,3-8,3 meses).

Los D-dímeros tras la suspensión del tratamiento fueron elevados en el 29,6% de los pacientes en los que se determinó.

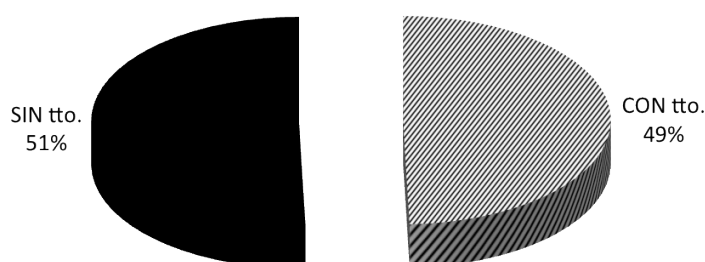
La mortalidad fue de un 12,2% (3767 pacientes), de los cuales el 68,6% estaba con tratamiento anticoagulante mientras que el 31,4% ya lo había finalizado. La causa más frecuente de defunción fue el cáncer (30,4%), seguida del TEP (13,8%), la etiología infecciosa (9,6%), la insuficiencia respiratoria (6,9%), la hemorragia (6,6%) y la insuficiencia cardíaca (3,3%). En un 1,7% (64

pacientes) se trató de muerte súbita sin diagnóstico etiológico de dicho evento. En un 19,1% de las muertes, la etiología fue desconocida (fig. 13 y tabla 16, páginas 113 y 114).

La recidiva tromboembólica tuvo una frecuencia de 4,9% (1503 pacientes). Un 55,0% (827 pacientes) de éstos recidivó en forma de TVP y el 45,0% restante (676 pacientes) en forma de TEP. De los que recidivaron con una TVP habiendo presentado previamente TVP, el 64,0% lo hicieron en el miembro ipsilateral mientras que el 36,0% fue en el miembro contralateral.

De los pacientes que recidivaron, el 50,5% (759 pacientes) había finalizado el tratamiento anticoagulante, y el 49,5% (744 pacientes) estaba con tratamiento anticoagulante cuando presentaron la recidiva (fig. 5 y 15). De los 1503 pacientes que recidivaron, 99 (6,6%) recidivaron por segunda vez en el seguimiento.

Figura 5. Tratamiento anticoagulante en la recidiva de la muestra total



La frecuencia de complicaciones hemorrágicas fue de 6,6% (2038 pacientes), de los cuales el 92,3% estaba con tratamiento anticoagulante mientras que el 7,7% ya lo había finalizado. En el 46,2% (942 pacientes) se trató de una hemorragia mayor y en el resto (53,8%) la hemorragia fue menor.

La localización más frecuente fue la gastrointestinal con un 32,5% (662 pacientes) seguida de la urinaria (17,4%), subcutánea (8,5%), cerebral (8,3%), muscular (7,6%), retroperitoneal (3,0%) y uterina (2,7%) (fig. 16). El 10,5% de los pacientes estaba en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o con antiagregación.

El 18,9% de los pacientes que presentó hemorragia tuvo una recuperación con secuelas. Hubo 248 pacientes (12,2% de las hemorragias) que murieron a causa de la hemorragia.

De los pacientes con hemorragia, hubo un 11,9% (242) que tuvo una nueva recidiva hemorrágica en el seguimiento. Un 5,0% (102 pacientes) tuvo un nuevo episodio de hemorragia grave, y un 6,9% (140 pacientes) un nuevo episodio de hemorragia no grave.

Se realizó ecocardiograma en 4897 pacientes. De éstos, en 112 pacientes (2,3%) se visualizó trombo endocavitario en el ventrículo derecho. En el 29,0% (1422 pacientes) se objetivó dilatación de la aurícula derecha y en el 24,3% (1189 pacientes) se observó una disfunción del ventrículo derecho (tabla 22, página 121).

2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON ETEV SECUNDARIA

El 71,1% (22010 pacientes) fueron pacientes con ETEV secundaria. Los datos epidemiológicos de la muestra de ETEV secundaria se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Datos epidemiológicos y de tratamiento en la muestra de ETEV secundaria

Características	ETEV secundaria (N =22010)	Factor Permanente (N=10557)	Factor Transitorio (N=11453)
Edad – años	65,7±17,5	68,1±14,5	63,5±19,6
Mediana	70,5	70,5	69,5
Rango intercuartílico	55,5-78,5	59,5-78,5	48,5-78,5
Sexo femenino – no. (%)	11764 (53,4)	4935 (46,7)	6829 (59,6)
IMC – kg/m ²	28,6±8,6	27,5±8,7	29,5±8,4
Procedencia Ingresado	6398 (29,5)	2982 (28,7)	3416 (30,3)
Ambulatorio	15292 (70,5)	7424 (71,3)	7868 (69,7)
Enfermedad concomitante – (%)	69,2	76,7	62,4
Insuficiencia cardíaca crónica – (%)	36,2	28,2	44,8
Patología pulmonar crónica – (%)	52,3	48,3	56,8
Insuficiencia Renal – (%)	14,8	16,5	13,2
D-dímero elevado – (%)	95,5	95,7	95,3
Factor de riesgo – no. (%)			
Cáncer	6662 (30,3)	6662 (63,1)	-
Cirugía previa	3560 (16,2)	1163 (11,0)	2397 (20,9)
Inmovilización	7754 (35,2)	2016 (19,1)	5738 (50,1)
Viaje previo	653 (3,0)	188 (1,8)	465 (4,2)
Obesidad	5651 (25,7)	1786 (16,9)	3865 (33,7)
Tratamiento estrogénico	1218 (5,5)	140 (1,3)	1078 (9,5)
Embarazo	210 (1,0)	25 (0,2)	185 (1,6)
Parto previo	177 (0,8)	19 (0,2)	158 (1,4)
ETEV previa	4816 (21,9)	4816 (45,6)	-
Estudio de trombofilia – no. (%)	4532 (20,6)	1570 (14,9)	2962 (25,9)
Positivo	1849 (40,8)	584 (37,2)	1265 (42,7)
Negativo	2683 (59,2)	986 (62,8)	1697 (57,3)
Tipo de evento índice – no. (%)			
TVP	11539 (52,4)	5554 (52,6)	5985 (52,3)
TEP	5805 (26,4)	2614 (24,8)	3191 (27,9)
TVP + TEP	4653 (21,1)	2386 (22,6)	2267 (19,8)
Ingreso por el evento índice – (%)	83,8	83,5	84,0
Estancia Mediana – días	8 (5-12)	8 (5-12)	8 (5-12)
Tratamiento agudo			
HBPM	19978 (90,8)	9570 (90,8)	10338 (90,4)
HNF	1568 (7,1)	759 (7,2)	894 (7,8)
Fibrinólisis	192 (0,9)	65 (0,6)	107 (0,9)
Pentasacáridos	149 (0,7)	92 (0,9)	57 (0,5)
Colocación filtro vena cava – no. (%)	624 (2,8)	387 (3,7)	237 (2,1)

La edad media de los pacientes con ETEV secundaria fue de 65,7 años (DE 17,5) con una mediana de 70,5 años (RI 55,5-78,5). El 46,6% de los pacientes fueron hombres (10246 pacientes) y el 53,4% mujeres (11764 pacientes). El IMC medio fue de 28,6 kg/m² (DE 8,6). Un 69,2% de los pacientes tenía alguna enfermedad concomitante. La insuficiencia cardíaca crónica se observó en un 36,2% y la patología pulmonar crónica en un 52,3%. Un 14,8% de los pacientes tenía diagnóstico de insuficiencia renal crónica.

El 30,3% (6662 pacientes) tenía cáncer. El más frecuente fue el cáncer colorrectal (14,3%) seguido del cáncer de pulmón (12,5%), mama (12,4%), próstata (11%), hematológico (7,7%), vejiga (6,4%), cerebro (4,7%), estómago (4,3%), útero (3,8%), páncreas (3,6%), ovario (2,9%) y riñón (2,2%). El carcinoma de origen desconocido supuso el 2,0% (tabla 3, página 86). Un 45,0% de los pacientes tenía enfermedad metastásica. El 49,1% de los pacientes con cáncer estaba recibiendo tratamiento con quimioterapia, radioterapia o ambas en el momento del diagnóstico del evento tromboembólico.

El 16,2% (3560 pacientes) presentaba como factor de riesgo de ETEV alguna cirugía en los dos meses previos al evento tromboembólico. Un 35,2% (7754 pacientes) había estado inmovilizado más de tres días en los dos meses previos por algún motivo no quirúrgico. Un 3,0% (653 pacientes) realizó algún viaje de duración superior a 6 horas en las tres semanas previas. El 25,7% (5651 pacientes) tenía un IMC de 30 o superior.

El 5,5% (1218 pacientes) estaba en tratamiento estrogénico al menos en los dos meses previos al cuadro de ETEV. Se observó un 1,0% (210 pacientes)

de embarazadas y otro 0,8% (177 pacientes) con antecedentes de parto en los dos meses previos.

La frecuencia de antecedentes personales de ETEV previa fue del 21,9% (4816 pacientes).

La búsqueda de pacientes con trombofilia se realizó en un 20,6% (4532 pacientes). De éstos, el 40,8% (1849 pacientes) presentó un estudio de trombofilia positivo y el 59,2% (2683 pacientes) negativo.

De los 1849 pacientes con estudio de trombofilia positivo, el factor de trombofilia más frecuentemente encontrado fue la hiperhomocisteinemia en el 35,2% (651 pacientes), seguida del factor V Leiden en el 21,6% (400 pacientes), la mutación del gen de la protrombina (PT 20210) en el 18,1% (334 pacientes), el síndrome antifosfolípido en el 12,9% (238 pacientes), el déficit de proteína S en el 8,4% (156 pacientes), el 7,6% (140 pacientes) con resistencia a la proteína C activada, el 4,0% (74 pacientes) con déficit de proteína C, el 3,2% (59 pacientes) con déficit de antitrombina y el 18,9% (349 pacientes) con otras alteraciones entre las que se encuentran la elevación del factor VIII, la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúcido, mutaciones del gen MTHFR (C677T, A1298C) de la homocisteína, el aumento de lipoproteína a, la mutación del gen del factor XII y el déficit de factor XII, plasminógeno y vitamina B12, y elevación de factor IX y XI (tabla 8).

Tabla 8. Trombofilia en pacientes con ETEV secundaria

Trombofilia positiva – no. (%)	1849 (40,8%)
Hiperhomocisteinemia	651 (35,2%)
Factor V Leiden	400 (21,6%)
PT 20210	334 (18,1%)
Síndrome antifosfolípido	238 (12,9%)
Déficit proteína S	156 (8,4%)
Resistencia a la proteína C activada	140 (7,6%)
Déficit proteína C	74 (4,0%)
Déficit antitrombina	59 (3,2%)
Otras	349 (18,9%)

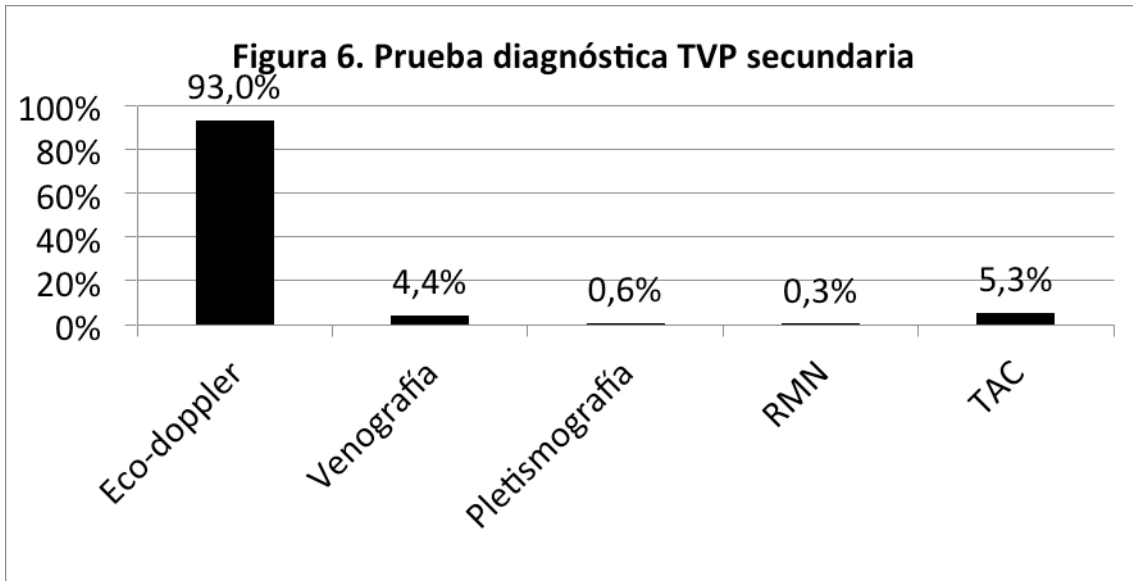
Los D-dímeros al diagnóstico estaban elevados en el 95,5% de los pacientes en los que se determinó.

El evento tromboembólico de presentación requirió ingreso en el 83,8% de los pacientes con una estancia mediana de 8 días (RI 7 días).

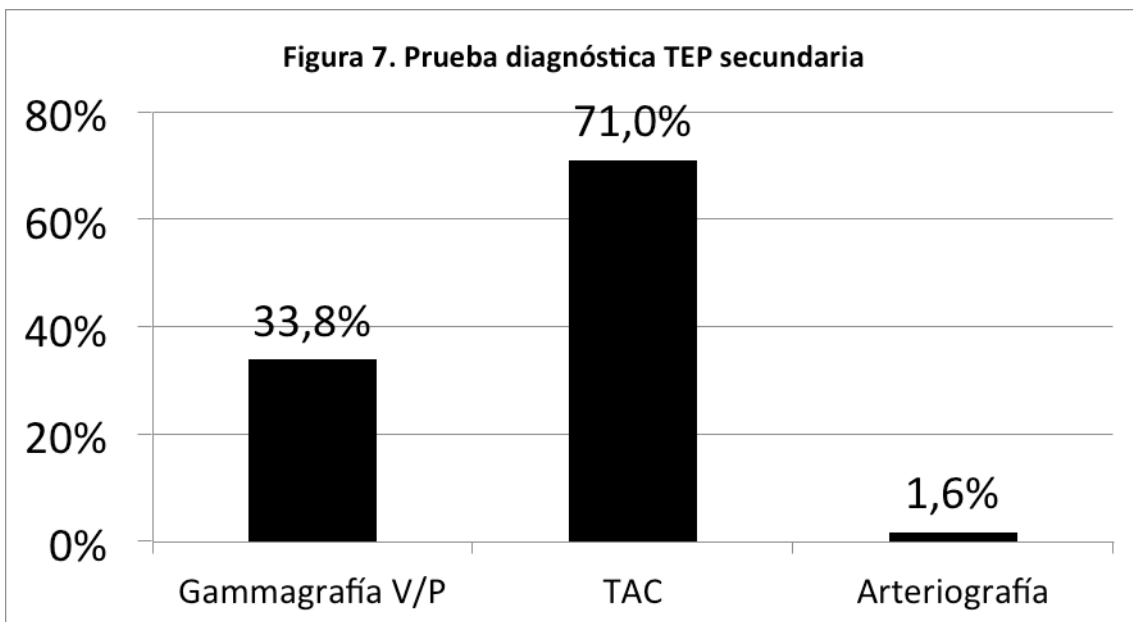
El 29,5% de los pacientes (6398) desarrollaron el evento tromboembólico índice estando ingresados por otra razón, mientras que el 70,5% (15292 pacientes) lo presentaron de forma ambulatoria.

En el 52,4% la ETEV se presentó como TVP (11539 pacientes), en el 26,4% como TEP (5805 pacientes) y en el 21,1% se presentó con TVP y TEP de forma concomitante (4653 pacientes).

De los 16192 pacientes con TVP, 15063 (93,0%) fueron diagnosticados por ecografía doppler, 715 (4,4%) con venografía, 99 (0,6%) con pletismografía, 41 (0,3%) con resonancia magnética y se objetivó TVP por TAC en 855 (5,3%) (fig. 6).



De los 10458 pacientes con TEP, 3536 (33,8%) presentaron una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión de alta probabilidad para TEP, en 7430 (71,0%) se objetivó TEP en la TAC torácica y en 165 (1,6%) el diagnóstico se realizó con arteriografía (fig. 7).



El 5,8% de los pacientes con TVP presentó TVP bilateral. El 95,3% se trató de TVP en miembros inferiores mientras que en el restante 4,7% fue en

miembros superiores. El 83,0% presentó TVP de localización proximal y el 17,0% distal (fig. 8).

Figura 8. Localización de la TVP en ETEV secundaria



El tratamiento utilizado en la fase aguda con más frecuencia fue la HBPM en el 90,8% (19978 pacientes), seguido de la HNF en el 7,1% (1568 pacientes), la fibrinólisis en el 0,9% (192 pacientes) y los pentasacáridos en el 0,7% (149 pacientes). Tan sólo dos pacientes fueron tratados con un nuevo anticoagulante oral y ninguno con acenocumarol en la fase aguda.

Un 2,8% (624) de los pacientes requirió colocación de un filtro de vena cava. En el 20,2% (126 pacientes) de los casos la indicación de su colocación fue por hemorragia durante el tratamiento anticoagulante. Un 22,3% (139 pacientes) fue por riesgo de sangrado, el 21,3% (133 pacientes) por recidiva tromboembólica a pesar del tratamiento anticoagulante y el 19,2% (120 pacientes) por profilaxis ante la necesidad de intervención quirúrgica (tabla 9).

Tabla 9. Motivo colocación filtro de vena cava en pacientes con ETEV secundaria

Motivo – no. (%)	Pacientes con filtro (N =624)
Hemorragia durante el tto.	126 (20,2)
Riesgo de sangrado	139 (22,3)
Recidiva a pesar del tto.	133 (21,3)
Necesidad de intervención quirúrgica	120 (19,2)
Otros	106 (17,0)

La mediana de seguimiento de los pacientes de la muestra fue de 6,2 meses (RI 3,6-11,8 meses). Los datos de seguimiento de la muestra de ETEV secundaria se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Datos del seguimiento en la muestra de ETEV secundaria

	ETEV secundaria (N =22010)	Factor Permanente (N=10557)	Factor Transitorio (N=11453)
Duración mediana del seguimiento – meses	6,2 (3,6-11,8)	5,9 (3,3-11,4)	6,5 (3,9-12,1)
Duración mediana del tratamiento – meses	5,5 (3,3-8,2)	5,1 (3,1-8,5)	5,8 (3,4-7,9)
Mortalidad – no. (%)	3298 (15,0)	2425 (23,0)	873 (7,6)
Con tratamiento anticoagulante – no. (%)	2261 (68,9)	1622 (67,1)	639 (74,1)
Sin tratamiento anticoagulante – no. (%)	1020 (31,1)	797 (32,9)	223 (25,9)
Recidiva – no. (%)	1077 (4,9)	630 (6,0)	447 (3,9)
Con tratamiento anticoagulante – no. (%)	582 (54,0)	333 (63,7)	40,3
Sin tratamiento anticoagulante – no. (%)	495 (46,0)	175(36,3)	59,7
TVP	599 (55,6)	56,5	54,4
TEP	478 (44,4)	43,5	45,6
Hemorragia – no. (%)	1569 (7,1)	892 (8,4)	677 (5,9)
Con tratamiento anticoagulante – (%)	1457 (93,2)	834 (93,9)	623 (92,2)
Sin tratamiento anticoagulante – (%)	107 (6,8)	54 (6,1)	53 (7,8)
Mayor	728 (46,4)	46,7	45,9
Con secuelas	(20,1)	22,4	17,1
Mortalidad	206 (13,1)	132	68
D-dímero elevado tras tratamiento – (%)	29,0	35,0	26,8

La duración del tratamiento anticoagulante fue de 5,5 meses de mediana (RI 3,3-8,2 meses).

Los D-dímeros tras la suspensión del tratamiento estaban elevados en el 29,0% de los pacientes en los que se determinó.

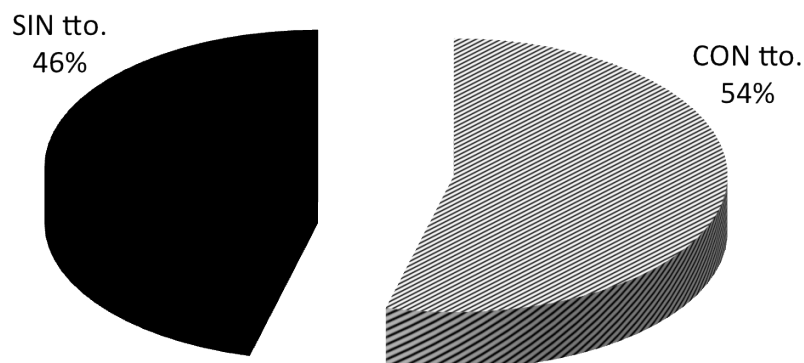
La mortalidad de los pacientes con ETEV secundaria fue de un 15,0% (3298 pacientes) de los cuales el 68,9% estaba con tratamiento anticoagulante

mientras que el 31,1% ya lo había finalizado. La causa más frecuente de defunción fue el cáncer (34,3%), seguida del TEP (12,4%), la etiología infecciosa (9,0%), la insuficiencia respiratoria (6,4%), la hemorragia (6,2%) y la insuficiencia cardíaca (3,0%). En un 1,6% (52 pacientes) se trató de muerte súbita sin diagnóstico etiológico más concreto. En el 19,4% de las muertes, la etiología fue desconocida (figura 13 y tabla 16).

La recidiva tromboembólica tuvo una frecuencia de 4,9% (1077 pacientes). Un 55,6% (599 pacientes) de éstos recidivaron en forma de TVP y el 44,4% restante (478 pacientes) en forma de TEP. De los que recidivaron con una TVP habiendo presentado previamente TVP, el 63,1% lo hicieron en el miembro ipsilateral mientras que el 36,9% fue en el miembro contralateral.

De los pacientes que recidivaron, el 46,0% (495 pacientes) había finalizado el tratamiento anticoagulante, y el 54,0% (582 pacientes) estaba con anticoagulación cuando se produjo la recidiva (fig. 9 y 15). De los 1077 pacientes que recidivaron, 74 (6,9%) recidivaron nuevamente en el seguimiento.

Figura 9. Tratamiento anticoagulante en la recidiva de la muestra de ETEV secundaria



La frecuencia de complicaciones hemorrágicas fue de 7,1% (1569 pacientes), de los cuales el 93,2% estaba con tratamiento anticoagulante mientras que el 6,8% ya lo había finalizado. El 46,4% (728 pacientes) se trató de una hemorragia mayor y el resto (53,6%) menor. La localización más frecuente fue la gastrointestinal con un 32,6% (512 pacientes) seguida de la urinaria (18,5%), subcutánea (8,4%), cerebral (7,5%), muscular (7,2%), uterina (3,1%) y retroperitoneal (2,8%) (fig. 16). El 10,3% de los pacientes estaba en tratamiento con AINEs o con antiagregación.

El 20,1% de los pacientes que presentó hemorragia tuvieron una recuperación con secuelas. Hubo 206 pacientes (13,1% de las hemorragias) que murieron a causa de la hemorragia.

De los pacientes con hemorragia, el 12,8% (201) tuvieron una nueva recidiva hemorrágica en el seguimiento. Un 5,4% (84 pacientes) tuvo un nuevo episodio de hemorragia grave, y un 7,5% (117 pacientes) tuvo un nuevo episodio de hemorragia no grave.

Se realizó ecocardiograma en 3365 pacientes. De éstos, en 81 pacientes (2,4%) se visualizó trombo endocavitario en el ventrículo derecho. En el 29,6% (996 pacientes) se objetivó dilatación de la aurícula derecha y en el 24,1% (810 pacientes) se observó una disfunción del ventrículo derecho (tabla 22).

Los resultados del análisis descriptivo de los subgrupos de ETEV secundaria a factor de riesgo transitorio y permanente se presentan en las tablas 7 y 10.

3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON ETEV IDIOPÁTICA

El 28,9% (8939 pacientes) presentó ETEV idiopática. Los datos epidemiológicos de la muestra de ETEV idiopática se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Datos epidemiológicos y de tratamiento en la muestra de ETEV idiopática

Características	ETEVI idiopática (N =8939)	ETEVI idiopática post-tratamiento (N=2294)
Edad – años	68,1 ± 16,6	66,1 ± 16,9
Mediana	72,5	70,5
Rango intercuartílico	59,5-80,5	56,5-78,5
Sexo femenino – no. (%)	3963 (44,3)	985 (42,9)
IMC – kg/m ²	25,6 ± 2,7	25,8 ± 2,7
Procedencia		
Ingresado	2059 (23,5)	467 (20,7)
Ambulatorio	6710 (76,5)	1790 (79,3)
Enfermedad concomitante – (%)	62,4	1282 (59,2)
Insuficiencia cardíaca crónica – (%)	43,2	102 (33,2)
Patología pulmonar crónica – (%)	61,0	238 (57,3)
Insuficiencia Renal – (%)	15,5	285 (12,6)
D-dímero elevado – (%)	95,0	1544 (93,5)
Estudio de trombofilia – no. (%)	2098 (23,5)	825 (36,0)
Positivo	935 (44,6)	318 (38,5)
Negativo	1163 (55,4)	507 (61,5)
Tipo de evento índice – no. (%)		
TVP	4686 (52,4)	1345 (58,6)
TEP	2495 (27,9)	564 (24,6)
TVP + TEP	1756 (19,6)	385 (16,8)
Ingreso por el evento índice – (%)	83,9	1340 (76,9)
Estancia Mediana – días	7 (5-11)	7 (5-10)
Tratamiento agudo		
HBPM	8114 (90,8)	2145 (93,7)
HNF	662 (7,4)	109 (4,8)
Fibrinólisis	67 (0,7)	21 (0,9)
Pentasacáridos	50 (0,6)	4 (0,2)
Colocación filtro vena cava – no. (%)	91 (1,0)	33 (1,4)

La edad media de los pacientes con ETEVI idiopática fue de 68,1 años (DE 16,6) con una mediana de 72,5 años (RI 59,5-80,5). El 55,7% de los pacientes fueron hombres (4976 pacientes) y el 44,3% mujeres (3963

pacientes). El IMC medio fue de 25,6 kg/m² (DE 2,7). Un 62,4% de los pacientes tenía alguna enfermedad concomitante. La insuficiencia cardíaca crónica se observó en un 43,2% de la muestra, la patología pulmonar crónica en un 61,0% y la insuficiencia renal en un 15,5%.

La búsqueda de pacientes con trombofilia se realizó en el 23,5% (2098 pacientes). De éstos, el 44,6% (935 pacientes) presentó un estudio de trombofilia positivo y el 55,4% (1163 pacientes) negativo.

De los 935 pacientes con estudio de trombofilia positivo, el factor de trombofilia más frecuentemente encontrado fue la hiperhomocisteinemia en el 36,6% (342 pacientes), seguida del factor V Leiden en el 21,4% (200 pacientes), un 16,9% (158 pacientes) con síndrome antifosfolípido, la mutación del gen de la protrombina (PT 20210) en el 15,3% (143 pacientes), un 6,6% (62 pacientes) con resistencia a la proteína C activada, el 6,2% (58 pacientes) con déficit de proteína S, un 4,9% (46 pacientes) con déficit de proteína C, el 3,0% (28 pacientes) con déficit de antitrombina y el 20,3% (190 pacientes) con otras alteraciones entre las que se encuentran la elevación del factor VIII, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, mutaciones del gen MTHFR (C677T, A1298C) de la homocisteína, aumento de lipoproteína a, déficit de factor XII y mutación del gen del factor XII, plasminógeno y vitamina B12, elevación de factor IX y XI (tabla 12).

Tabla 12. Trombofilia en pacientes con ETEV idiopática

Trombofilia positiva – no. (%)	935 (44,6%)
Hiperhomocisteinemia	342 (36,6%)
Factor V Leiden	200 (21,4%)
PT 20210	143 (15,3%)
Síndrome antifosfolípido	158 (16,9%)
Déficit proteína S	58 (6,2%)
Resistencia a la proteína C activada	62 (6,6%)
Déficit proteína C	46 (4,9%)
Déficit antitrombina	28 (3,0%)
Otras	190 (20,3%)

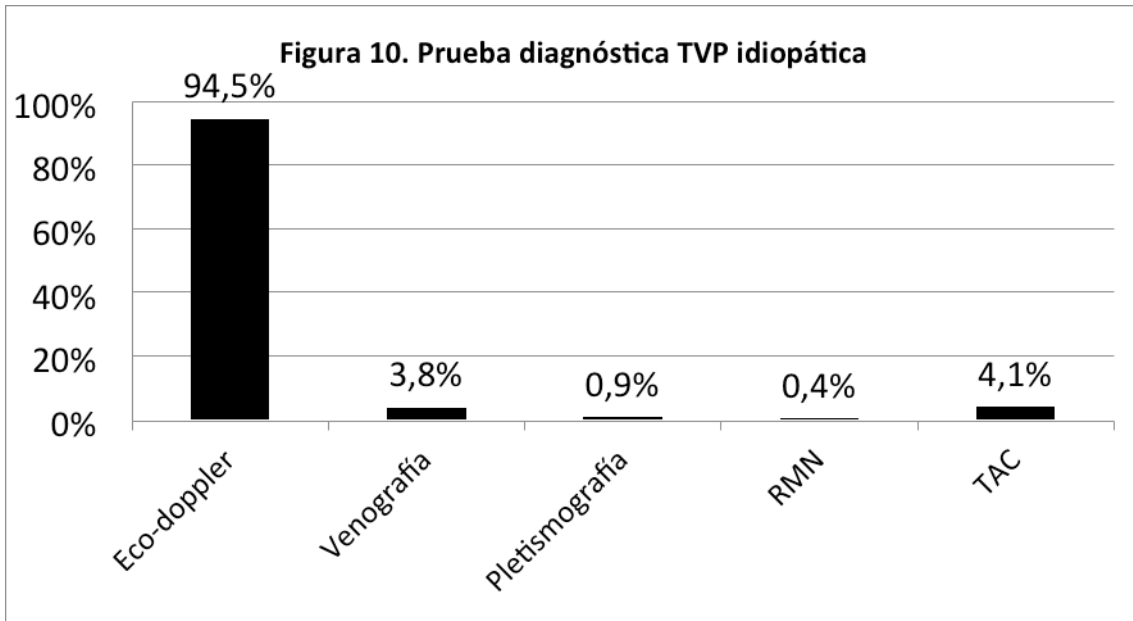
Los D-dímeros al diagnóstico estaban elevados en el 95,0% de los pacientes en los que se determinó.

El evento tromboembólico de presentación requirió ingreso en el 83,9% de los pacientes con una estancia mediana de 7 días (RI 6 días).

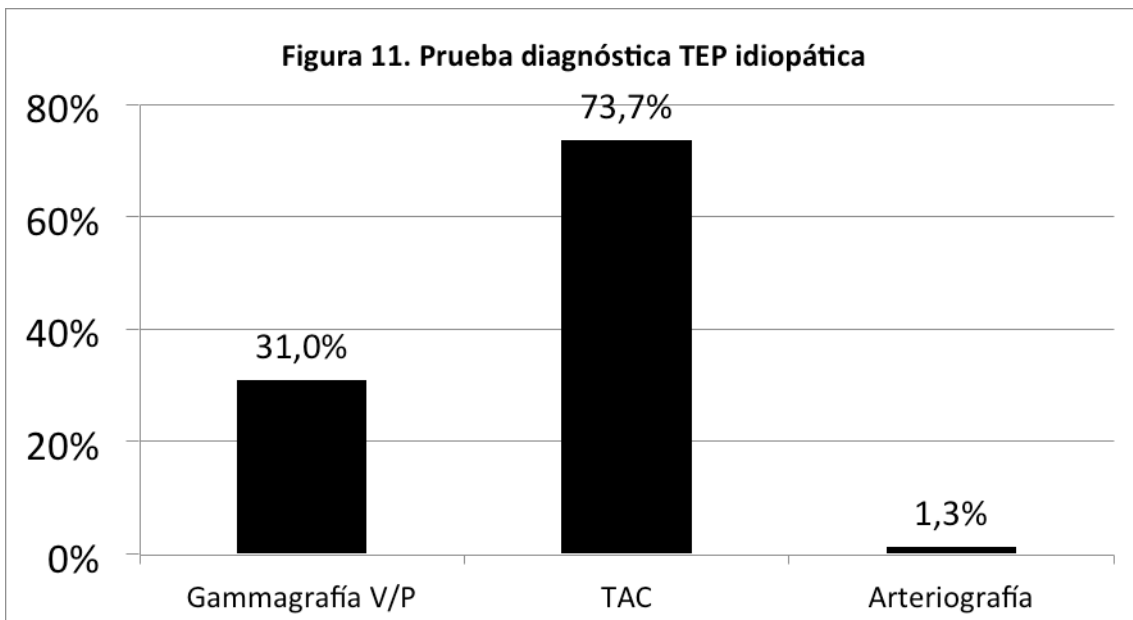
En el 23,5% de los pacientes (2059) el evento tromboembólico índice se produjo estando hospitalizados por otra razón, mientras que en el 76,5% (6710 pacientes) fue la causa de ingreso.

En el 52,4% la ETEV se presentó como TVP (4686 pacientes), en el 27,9% como TEP (2495 pacientes) y en el 19,6% se presentó con TVP y TEP de forma concomitante (1756 pacientes).

De los 6442 pacientes con TVP, 6090 (94,5%) fueron diagnosticados por ecografía doppler, 242 (3,8%) con venografía, 55 (0,9%) con pletismografía, 27 (0,4%) con resonancia magnética y se objetivó TVP por TAC en 266 (4,1%) (fig. 10). En algunos se realizaron más de una prueba para el diagnóstico.

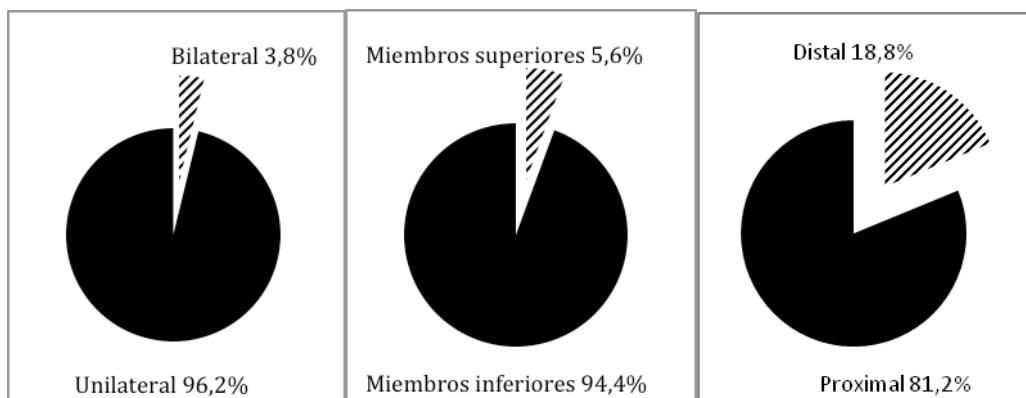


De los 4251 pacientes con TEP, 1318 (31,0%) presentaron una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión de alta probabilidad para TEP, en 3134 (73,7%) se objetivó TEP en la TAC torácica y en 56 (1,3%) el diagnóstico se realizó con arteriografía (fig. 11).



El 3,8% de los pacientes con TVP se presentaron con TVP bilateral. El 94,4% se trató de TVP en miembros inferiores, mientras que el 5,6% fueron en miembros superiores. El 81,2% presentaron TVP de localización proximal y el 18,8% distal (fig. 12).

Figura 12. Localización de la TVP en ETEV idiopática



El tratamiento utilizado en la fase aguda con más frecuencia fue la HBPM en el 90,8% (8114 pacientes), seguido de la HNF en el 7,4% (662 pacientes), la fibrinólisis en el 0,7% (67 pacientes) y los pentasacáridos en el 0,6% (50 pacientes). Tan sólo un paciente fue tratado con un nuevo anticoagulante oral y ninguno con acenocumarol en la fase aguda.

Un 1,0% (n=91) de los pacientes requirió colocación de un filtro de vena cava. En el 31,9% (29 pacientes) de los casos la indicación de su colocación fue por hemorragia durante el tratamiento anticoagulante, en el 12,1% (11 pacientes) por riesgo de sangrado, en el 16,5% (15 pacientes) por recidiva tromboembólica a pesar del tratamiento anticoagulante y en el 11,0% (10 pacientes) por profilaxis ante la necesidad de intervención quirúrgica (tabla 13).

Tabla 13. Motivo colocación filtro de vena cava en pacientes con ETEV idiopática

Motivo – no. (%)	Pacientes con filtro (N =91)
Hemorragia durante el tto.	29 (31,9)
Riesgo de sangrado	11 (12,1)
Recidiva a pesar del tto.	15 (16,5)
Necesidad de intervención quirúrgica	10 (11,0)
Otros	26 (28,6)

En los pacientes con filtro de vena cava, el 14,3% presentó recidiva (13 pacientes) de ETEV, de los cuales un 46,2% (6 pacientes) lo hizo en forma de TEP y un 53,8% (7 pacientes) en forma de TVP, siendo el 100% en el miembro ipsilateral en los pacientes que se conocía este dato. Un 15,4% de los pacientes con filtro (14 pacientes) falleció en el seguimiento. La etiología de defunción más frecuente fue el TEP con un 28,6% (4 pacientes), seguida de la neoplasia (21,4%) y la hemorragia (14,3%). Un 7,7% (7 pacientes) presentó hemorragia tras la colocación del filtro, tratándose de una hemorragia grave en el 57,1% de los casos (4 pacientes), de los cuales la mitad falleció (tabla 14).

Tabla 14. Análisis pacientes con filtro en ETEV idiopática

Recidiva tras colocación filtro	13 (14,3)
TEP	6 (46,2)
TVP	7 (53,8)
Ipsilateral	2 (100,0)
Defunción	14 (15,4)
TEP	4 (28,6)
Neoplasia	3 (21,4)
Hemorragia	2 (14,3)
Desconocido	2 (14,3)
Hemorragia tras colocación filtro	7 (7,7)
Grave	4 (57,1)

La mediana de seguimiento de los pacientes de la muestra fue de 6,7 meses (RI 4,2-12,4 meses). Los datos de seguimiento de la muestra de ETEV idiopática se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Datos del seguimiento en la muestra de ETEV idiopática

	ETEV idiopática (N =8939)	ETEV idiopática post- tratamiento (N=2294)
Duración mediana del seguimiento – meses	6,7 (4,2-12,4)	5,4 (2,5-12,0)
Duración mediana del tratamiento – meses	6,0 (3,7-8,8)	6,2 (4,1-8,5)
Mortalidad – no. (%)	469 (5,2)	81 (3,5)
Con tratamiento anticoagulante – no. (%)	312 (66,5)	0
Sin tratamiento anticoagulante – no. (%)	157 (33,5)	81 (100)
Recidiva – no. (%)	426 (4,8)	207 (9,0)
Con tratamiento anticoagulante – no. (%)	161 (38,1)	0
Sin tratamiento anticoagulante – no. (%)	262 (61,9)	207 (100)
TVP	228 (53,5)	114 (55,1)
TEP	198 (46,5)	93 (44,9)
Hemorragia – no. (%)	469 (5,2)	173 (7,5)
Con tratamiento anticoagulante – (%)	420 (89,6)	133 (76,9)
Sin tratamiento anticoagulante – (%)	49 (10,4)	40 (23,1)
Mayor	214 (45,6)	88 (50,9)
Con secuelas	(14,8)	(12,5)
Mortalidad	(9,0)	(11,6)
D-dímero elevado tras tratamiento – (%)	(30,7)	(34,8)

La duración del tratamiento anticoagulante fue de 6,0 meses de mediana (RI 3,7-8,8 meses).

Los D-dímeros tras la suspensión del tratamiento estaban elevados en el 30,7% de los 496 pacientes en los que se determinó.

La mortalidad de los pacientes con ETEV idiopática fue de un 5,2% (469 pacientes) de los cuales el 66,5% (312 pacientes) estaba con tratamiento

anticoagulante mientras que el 33,5% (157 pacientes) ya lo había finalizado. La causa más frecuente de defunción fue el TEP (23,2%), seguida de la etiología infecciosa (13,9%), la insuficiencia respiratoria (10,7%), la hemorragia (9,0%), la insuficiencia cardíaca (5,8%), y la neoplasia (3,2%). En un 2,6% (12 pacientes) se trató de muerte súbita sin diagnóstico etiológico más concreto. En un 17,1% de las muertes, la etiología fue desconocida (figura 13 y tabla 16).

Figura 13. Etiología Mortalidad (%)

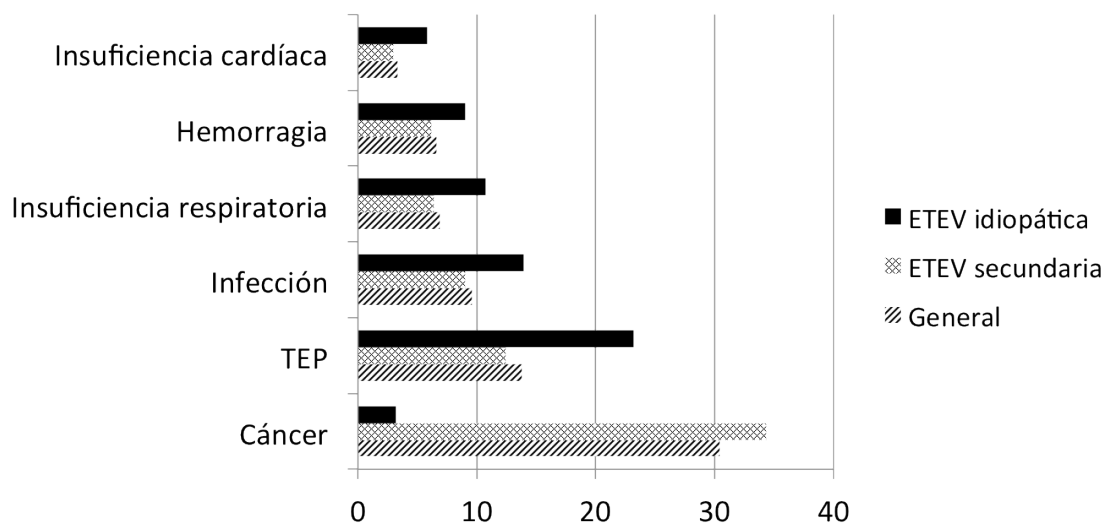


Tabla 16. Etiología Mortalidad

Etiología – no. (%)	Muestra Total (N =3767)	ETEV secundaria (N =3298)	ETEV idiopática (N =469)
Cáncer	1146 (30,4)	1131 (34,3)	15 (3,2)
TEP	519 (13,8)	410 (12,4)	109 (23,2)
Infección	362 (9,6)	297 (9,0)	65 (13,9)
Insuficiencia respiratoria	260 (6,9)	210 (6,4)	50 (10,7)
Hemorragia	248 (6,6)	206 (6,2)	42 (9,0)
Insuficiencia cardíaca	126 (3,3)	99 (3,0)	27 (5,8)
Muerte súbita	64 (1,7)	52 (1,6)	12 (2,6)
Isquemia cerebral	49 (1,3)	39 (1,2)	10 (2,1)
Insuficiencia renal terminal	42 (1,1)	37 (1,1)	5 (1,1)
IAM	41 (1,1)	29 (0,9)	12 (2,6)
Fallo multiorgánico	31 (0,8)	23 (0,7)	8 (1,7)
Oclusión intestinal	29 (0,8)	23 (0,7)	6 (1,3)
Insuficiencia hepática	20 (0,5)	18 (0,5)	2 (0,4)
Isquemia crítica MMII	12 (0,3)	8 (0,2)	4 (0,9)
Coma diabético	6 (0,2)	5 (0,2)	1 (0,2)
Otros	93 (2,5)	72 (2,2)	21 (4,5)
Desconocido	719 (19,1)	639 (19,4)	80 (17,1)

Se realizó un sub-análisis para evaluar la etiología de la mortalidad en los primeros seis meses y se observó que la primera causa de mortalidad fue el TEP con un 28,2% (103 pacientes), seguida de la insuficiencia respiratoria con un 11,8% (40 pacientes), la infección con un 11,0% (43 pacientes), la hemorragia con un 9,9% (36 pacientes), la ICC (4,4%), la enfermedad maligna (3,3%) y la muerte súbita (2,5%). En un 17,5% (64 pacientes) de los casos la

etiología fue desconocida (tabla 17). En la tabla 17 también se presentan estos resultados en el subgrupo de pacientes que se seleccionó para el estudio de seguimiento tras la suspensión del tratamiento.

Tabla 17. Análisis mortalidad en los primeros 6 meses en ETEV idiopática

	ETEV idiopática (N =8939)	ETEV idiopática post-tratamiento (N=2394)
Defunción	365	43
TEP	103 (28,2)	5 (11,6)
Desconocido	64 (17,5)	11 (25,6)
Muerte súbita	9 (2,5)	2 (4,7)
Infección	43 (11,0)	3 (7,0)
Insuficiencia respiratoria	40 (11,8)	4 (9,3)
Hemorragia	36 (9,9)	6 (14,0)
Insuficiencia cardíaca	16 (4,4)	3 (7,0)
Neoplasia	12 (3,3)	1 (2,3)

Así mismo, también se estudio la etiología de la muerte en los pacientes que fallecieron estando en tratamiento anticoagulante y en aquellos que fallecieron tras la suspensión del mismo (tabla 18). De los pacientes que murieron estando con tratamiento anticoagulante, en 21 casos la causa fue la hemorragia, lo que supone un 5% de las hemorragias que se dieron durante el tratamiento anticoagulante, y un 11,6% si sólo tenemos en cuenta las hemorragia mayores. Por otra parte, de los pacientes que fallecieron tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, 6 lo hicieron por recidiva de ETEV (TEP), lo que supone un 2,9% de las recidivas post-tratamiento (tabla 19).

Tabla 18. Etiología Mortalidad en ETEV idiopática

Etiología – no. (%)	ETEV idiopática (N =469)	ETEV idiopática con anticoagulación (N =312)	ETEV idiopática post-tratamiento (N=81)
Cáncer	15 (3,2)	8 (2,6)	3 (3,7)
TEP	109 (23,2)	90 (28,8)	6 (7,4)
Infección	65 (13,9)	47 (15,1)	11 (13,6)
Insuficiencia respiratoria	50 (10,7)	32 (10,3)	6 (7,4)
Hemorragia	42 (9,0)	21 (6,7)	7 (8,6)
Insuficiencia cardíaca	27 (5,8)	13 (4,2)	8 (9,9)
Muerte súbita	12 (2,6)	8 (2,6)	4 (4,9)
Isquemia cerebral	10 (2,1)	4 (1,3)	5 (6,2)
Insuficiencia renal terminal	5 (1,1)	4 (1,3)	-
IAM	12 (2,6)	3 (1,0)	8 (9,9)
Fallo multiorgánico	8 (1,7)	6 (1,9)	2 (2,5)
Oclusión intestinal	6 (1,3)	3 (1,0)	1 (1,2)
Insuficiencia hepática	2 (0,4)	2 (0,6)	-
Isquemia crítica MMII	4 (0,9)	4 (1,3)	-
Coma diabético	1 (0,2)	-	1 (1,2)
Otros	21 (4,5)	10 (3,2)	4 (4,9)
Desconocido	80 (17,1)	57 (18,3)	15 (18,5)

Tabla 19. Análisis mortalidad por hemorragia mayor y recidiva en ETEV idiopática

	Hemorragias total/ mayor con tratamiento anticoagulante (N =420/181)	Recidiva post- tratamiento (N=207)
Defunción por hemorragia	21 (5%/11,6%)	-
Defunción por recidiva	-	6 (2,9%)

La recidiva tromboembólica tuvo una frecuencia del 4,8% (426 pacientes). Un 53,5% (228 pacientes) recidivó en forma de TVP y el 46,5% restante (198 pacientes) en forma de TEP. De los que recidivaron con una TVP habiendo presentado previamente TVP, el 66,1% lo hicieron en el miembro ipsilateral mientras que el 33,9% fue en el miembro contralateral. La recidiva apareció en relación a inmovilización mayor de 3 días en un 4,2% (18 pacientes) y en relación a una cirugía en un 0,5% (2 pacientes) (tabla 20).

Tabla 20. Análisis recidiva en ETEV idiopática

	ETEV idiopática (N =8939)	ETEV idiopática post-tratamiento (N=2394)
Recidiva	426	207
Relación a cirugía	2 (0,5)	1 (1,1)
Relación a inmovilización > 3 días	18 (4,2)	15 (15,8)
TEP	198 (46,5)	114 (55,1)
TVP	228 (53,5)	93 (44,9)
Ipsilateral	82 (66,1)	48 (61,5)
Contralateral	42 (33,9)	30 (38,5)
Recaída en la recidiva	25 (5,9)	7 (3,4)

De los pacientes que recidivaron, el 61,9% (262 pacientes) había finalizado el tratamiento anticoagulante, y el 38,1% (161 pacientes) estaba con tratamiento anticoagulante cuando se produjo la recidiva (fig. 14 y 15). De los

426 pacientes que recidivaron, 25 (5,9%) recidivaron nuevamente en el seguimiento.

Figura 14. Tratamiento anticoagulante en la recidiva de la muestra de ETEV idiopática

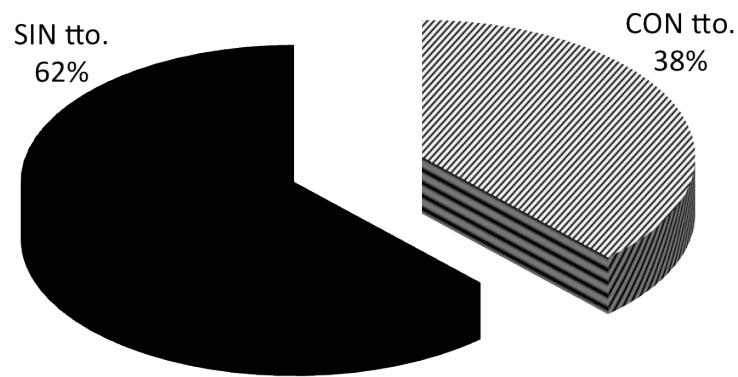
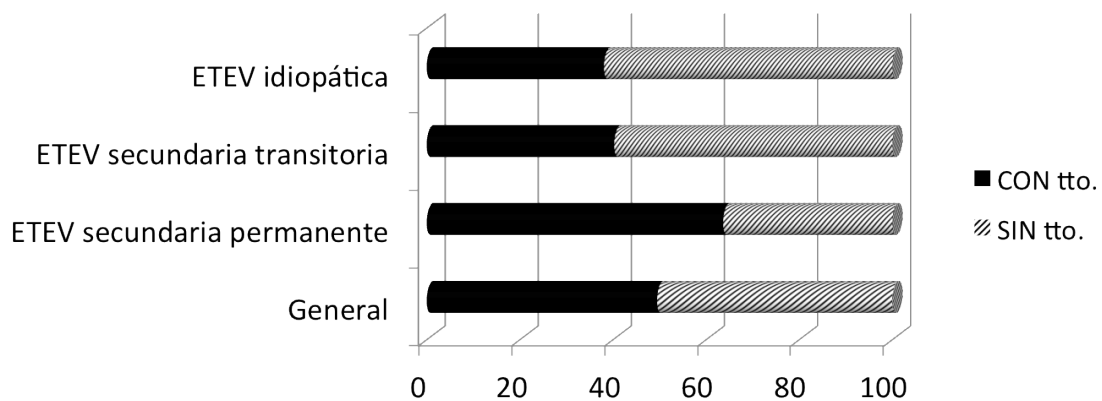


Figura 15. Tratamiento anticoagulante en momento de la recidiva



Los pacientes con TEP idiopático, como evento índice, que presentaron una recidiva, recidivaron en forma de TEP en un 75,7% de los casos (81 pacientes), y en forma de TVP en un 24,3% (26 pacientes). En cambio, en los pacientes con TVP idiopática, como evento índice, el 24,8% de los casos (57 pacientes) recidivó en forma de TEP y como TVP en el 75,2% (173 pacientes)

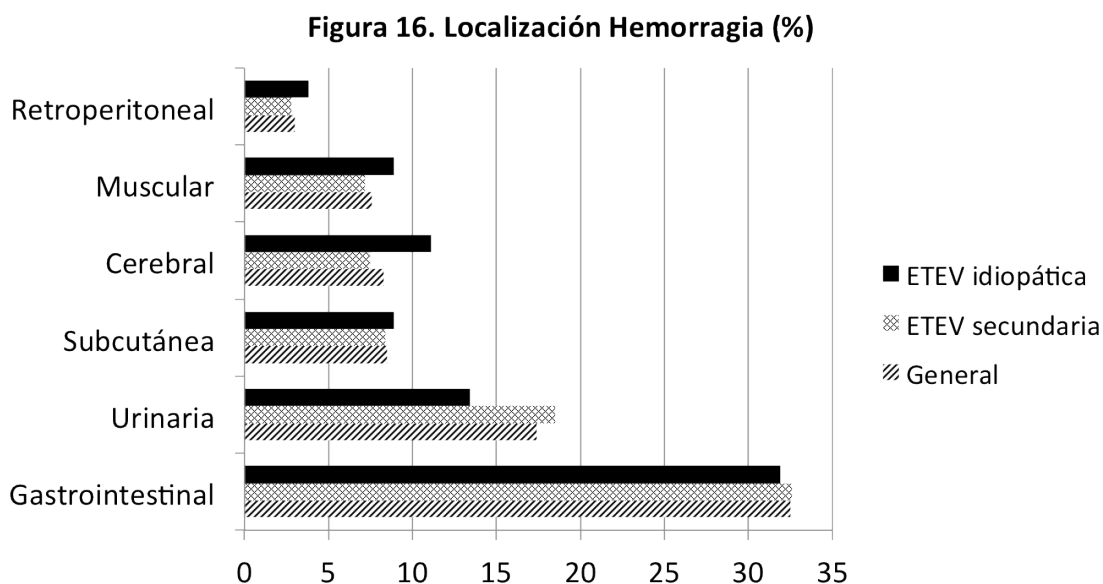
(tabla 21). En la tabla 21 también se presentan estos resultados en el subgrupo de pacientes que se seleccionó para estudio de seguimiento tras la suspensión del tratamiento. En esta sub-muestra, los pacientes con TVP que recidivaron, lo hicieron como TVP en el 79,8% de los casos y como TEP en el 20,2%. En cambio, los pacientes con TEP que recidivaron, lo hicieron a TEP en el 90% y a TVP sólo en un 10%. Por último, los pacientes con TVP+TEP que recidivaron, lo hicieron en un 63,2% a TEP y un 36,8% a TVP.

Tabla 21. Análisis recidiva en ETEV idiopática

	ETEV idiopática (N =8939)	ETEV idiopática post-tratamiento (N=2394)
TVP	230	119
TEP	57 (24,8)	24 (20,2)
TVP	173 (75,2)	95 (79,8)
Ipsilateral	67 (65,7)	40 (62,5)
Contralateral	35 (34,3)	24 (37,5)
TEP	107	50
TEP	81 (75,7)	5 (90,0)
TVP	26 (24,3)	45 (10,0)
TVP+TEP	88	38
TEP	59 (67,0)	24 (63,2)
TVP	29 (33,0)	14 (36,8)
Ipsilateral	14 (70,0)	7 (58,3)
Contralateral	6 (30,0)	5 (41,7)

La frecuencia de complicaciones hemorrágicas fue del 5,2% (469 pacientes), de los cuales el 89,6% (420 pacientes) estaba con tratamiento anticoagulante mientras que el 10,4% (49 pacientes) ya lo había finalizado. En el 45,6% (214 pacientes) se trató de una hemorragia mayor y en el resto (54,4%) menor. La localización más frecuente fue la gastrointestinal con un 31,9% (150 pacientes) seguida de la urinaria (13,4%), cerebral (11,1%),

subcutánea (8,9%), muscular (8,9%), retroperitoneal (3,8%) y uterina (1,3%) (fig. 16). El 11,2% de los pacientes estaba en tratamiento con AINEs o antiagregante.



Un 14,8% de los pacientes que tuvieron hemorragia tuvieron una recuperación con secuelas. Hubo 42 pacientes (9,0% de las hemorragias) que murieron a causa de la hemorragia.

De los pacientes con hemorragia, hubo un 8,7% (41 pacientes) que presentó una nueva recidiva hemorrágica en el seguimiento. Un 3,8% (18 pacientes) tuvo un nuevo episodio de hemorragia grave, y un 4,9% (23 pacientes) un nuevo episodio de hemorragia no grave.

Se realizó ecocardiograma en 1532 pacientes. De éstos, en 31 pacientes (2,0%) se visualizó trombo endocavitario en el ventrículo derecho. En el 27,8% (426 pacientes) se objetivó dilatación de la aurícula derecha y en el 24,7% (379 pacientes) se observó una disfunción del ventrículo derecho (tabla 22).

Tabla 22. Datos Ecocardiograma

	Muestra Total (N =30949)	ETEV secundaria (N =22010)	ETEV idiopática (N =8939)
Ecocardiograma – no. (%)	4897 (15,8)	3365 (15,3)	1532 (17,1)
Trombo endocavitario VD	112 (2,3)	81 (2,4)	31 (2,0)
Dilatación AD	1422 (29,0)	996 (29,6)	426 (27,8)
Disfunción VD	1189 (24,3)	810 (24,1)	379 (24,7)

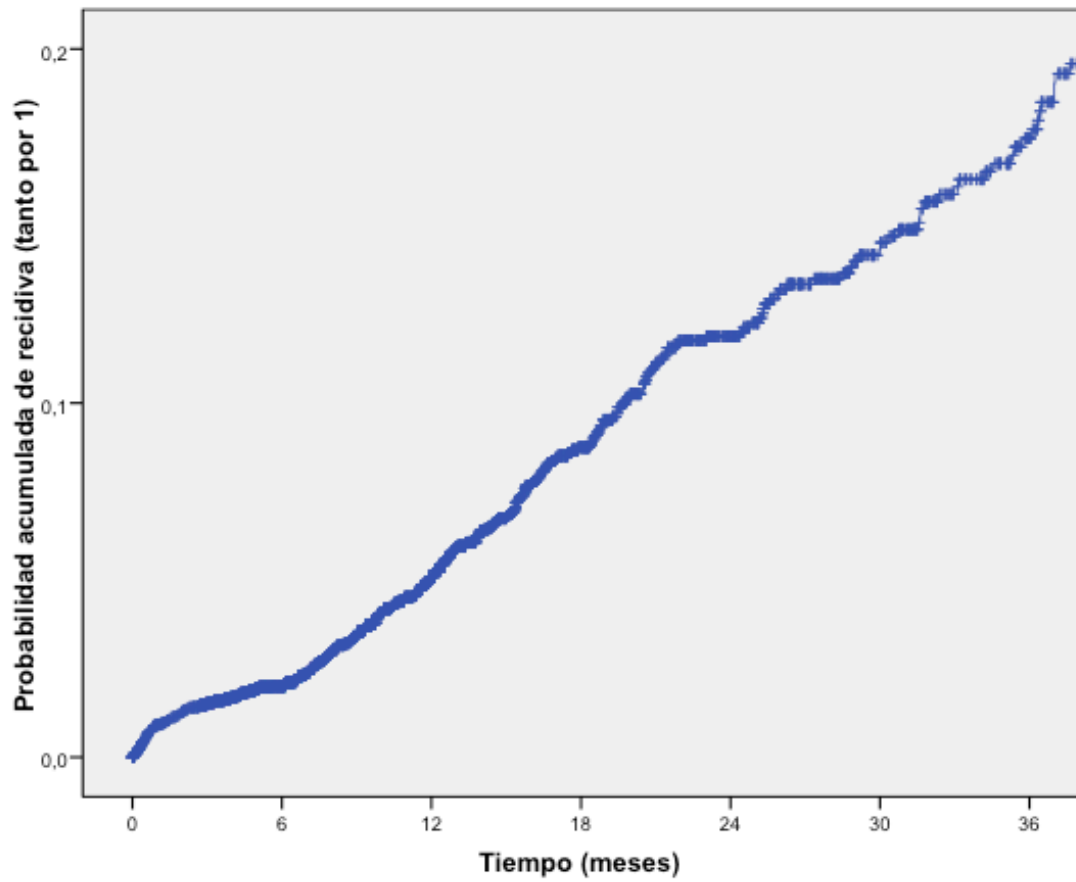
Los resultados del análisis descriptivo de la muestra de pacientes que se seleccionó para estudio de seguimiento tras la suspensión del tratamiento se presenta en las tablas 11 y 15.

4. ESTUDIO LONGITUDINAL DE LOS PACIENTES CON ETEV IDIOPATICA

4.1. RECIDIVA

La probabilidad acumulada de recidiva tromboembólica en la muestra de pacientes con ETEV idiopática fue de 2%, 5,1%, 11,9% y 17,5% a los 6 meses, 1, 2 y 3 años, respectivamente (tabla 23 y fig. 17).

Figura 17. Curva de probabilidad acumulada de recidiva.



En el análisis de factores relacionados con una mayor tasa de recidiva los resultados se exponen en la tabla 23.

Tabla 23 (a). Probabilidad acumulada de recidiva en ETEV idiopática. Factores relacionados con la tasa de recidiva.

		6 MESES		12 MESES		24 MESES		36 MESES		P	HR (IC 95%)
		N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)		
Global		8927	98,0 (0,2)	5257	94,9 (0,3)	2326	88,1 (0,8)	721	82,5 (1,2)		
Edad	<40*	757	96,4 (0,7)	476	93,5 (1,2)	230	90,7 (1,7)	65	82,8 (4,4)	0,223	0,72 (0,50-1,04)
	40-60	1552	97,9 (0,4)	972	95,1 (0,8)	424	91,1 (1,4)	133	86,8 (2,4)		
	>60	6616	98,2 (0,2)	3809	95,0 (0,4)	1672	87,1 (1,0)	523	81,5 (1,5)		
Sexo	Hombre*	4970	97,9 (0,2)	2990	94,8 (0,4)	1331	88,4 (1,0)	418	81,7 (1,7)	0,272	0,90 (0,74-1,09)
	Mujer	3956	98,1 (0,2)	2267	95,1 (0,5)	995	87,8 (1,2)	303	83,7 (1,7)		
Procedencia	Ingresado*	2056	97,5 (0,4)	1092	93,7 (0,9)	410	87,9 (1,7)	113	84,2 (2,7)	0,227	0,87 (0,69-1,09)
	Ambulante	6700	98,1 (0,2)	4078	95,2 (0,4)	1880	88,1 (0,9)	599	83,2 (1,3)		
Enfermedad Concomitante	Sí	5212	98,0 (0,2)	2972	95,2 (0,4)	1373	88,5 (1,0)	436	82,2 (1,6)	0,605	0,95 (0,78-1,16)
	NO*	3147	98,0 (0,3)	1916	94,1 (0,6)	834	87,2 (1,3)	252	82,9 (1,9)		
Insuficiencia Cardíaca	Sí	539	97,1 (0,8)	274	94,1 (1,4)	136	87,3 (3,0)	50	87,3 (-)	0,999	1,00 (0,61-1,64)
	NO*	700	98,0 (0,6)	423	95,0 (1,2)	189	87,6 (2,6)	73	77,3 (4,7)		
Patología Pulmonar	Sí	969	97,8 (0,5)	545	95,6 (0,9)	253	88,6 (2,2)	91	84,2 (3,3)	0,855	0,96 (0,62-1,49)
	NO*	613	97,6 (0,7)	378	94,2 (1,3)	165	88,2 (2,6)	60	78,4 (4,9)		
Disfunción VD	Sí	375	98,4 (0,7)	203	97,6 (1,0)	97	86,9 (4,4)	26	79,7 (8,0)	0,567	1,20 (0,65-2,22)
	NO*	1057	98,8 (0,3)	634	96,6 (0,8)	328	90,7 (1,8)	108	88,0 (2,6)		
Tipo ETEV	TVP*	4684	97,9 (0,2)	2722	94,8 (0,5)	1095	87,0 (1,2)	318	78,6 (2,1)	0,094	0,79 (0,63-0,99)
	TEP	2487	98,4 (0,3)	1475	95,5 (0,6)	705	88,8 (1,4)	223	85,2 (2,0)		
	TEP+TVP	1749	97,9 (0,4)	1060	94,5 (0,8)	526	89,6 (1,4)	180	86,2 (1,9)		

*Categoría de referencia

Tabla 23 (b). Probabilidad acumulada de recidiva en ETEV idiopática. Factores relacionados con la tasa de recidiva.

		6 MESES		12 MESES		24 MESES		36 MESES		P	HR (IC 95%)
		N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)		
TVP localización	Superiores*	367	98,0 (0,8)	195	92,3 (2,4)	66	90,3 (3,1)	21	85,3 (5,7)	0,976	1,01 (0,60-1,69)
	Inferiores	6091	97,8 (0,2)	3599	94,8 (0,4)	1559	87,7 (1,0)	478	81,3 (1,5)		
TVP localización	Proximal	4816	97,8 (0,2)	2893	94,7 (0,5)	1273	87,2 (1,1)	387	80,4 (1,8)	0,438	1,13 (0,83-1,54)
	Distal*	1114	97,8 (0,4)	603	95,4 (0,9)	235	91,3 (1,9)	75	85,1 (3,5)		
TVP localización	Unilateral*	6173	97,9 (0,2)	3632	94,8 (0,4)	1546	87,8 (1,0)	474	81,3 (1,6)	0,228	1,37 (0,84-2,23)
	Bilateral	241	95,9 (1,4)	147	91,4 (2,4)	71	91,4 (-)	22	91,4 (-)		
Insuficiencia Renal	Sí	1358	97,2 (0,5)	724	94,2 (0,9)	316	87,6 (1,9)	102	85,3 (2,5)	0,630	1,07 (0,82-1,39)
	NO*	7446	98,1 (0,2)	4447	95,0 (0,4)	1953	87,9 (0,9)	595	82,9 (1,3)		
D-dímero inicio	Normal	329	99,0 (0,6)	199	98,1 (1,1)	91	92,3 (3,5)	31	77,3 (8,9)	0,098	1,64 (0,87-3,07)
	Elevado*	6304	98,1 (0,2)	3698	95,3 (0,4)	1625	88,4 (0,9)	461	82,1 (1,6)		
D-dímero tras tratamiento	Normal*	344	99,4 (0,4)	316	97,8 (0,9)	192	92,0 (2,3)	36	66,0 (11,4)	0,862	0,93 (0,42-2,08)
	Elevado	152	99,3 (0,7)	147	96,9 (1,5)	98	90,0 (4,2)	21	78,8 (11,1)		
Trombofilia	Negativa*	1162	98,0 (0,4)	845	95,2 (0,8)	409	90,2 (1,6)	108	83,4 (3,2)	0,753	1,06 (0,74-1,51)
	Positiva	933	97,9 (0,5)	719	95,2 (0,8)	414	89,2 (1,7)	162	81,8 (2,8)		
Filtro de Vena Cava	Sí	80	87,4 (4,0)	37	78,2 (7,1)	17	72,2 (8,7)	7	72,2 (-)	<0,00 1	3,97 (2,29-6,90)
	NO*	8858	98,1 (0,2)	5220	95,0 (0,3)	2309	88,2 (0,8)	714	82,6 (1,2)		
Efecto Periodo	2000-2002	1703	97,1 (0,4)	1094	94,0 (0,8)	432	86,7 (1,7)	155	83,4 (2,2)	0,285	1,23 (0,95-1,59)
	2003-3005	3086	98,1 (0,3)	1778	94,5 (0,6)	801	88,1 (1,2)	352	82,9 (1,7)		
	2006-2009*	4141	98,3 (0,2)	2385	95,6 (0,5)	1093	88,9 (1,2)	214	79,8 (2,9)		

*Categoría de referencia

La edad, el sexo, la procedencia, la enfermedad concomitante, la insuficiencia cardíaca, la patología pulmonar, la disfunción del ventrículo derecho, la localización de la TVP en extremidad superiores frente a inferiores, proximal frente a distal, unilateral frente a bilateral, la insuficiencia renal, los niveles de D-dímeros tras la suspensión del tratamiento y la presencia de

trombofilia no mostraron estar asociados con la tasa de recidiva, observándose en todos ellos una $p > 0,20$.

Se realizó también un análisis de un posible efecto período que tampoco mostró significación estadística ($p = 0,285$).

La única variable que mostró asociación estadística con la tasa de recidiva fue la colocación de filtro de vena cava, observando que aquellos pacientes en los que se colocó dicho filtro tenían una mayor tasa de recidiva (HR 3,97, IC95% 2,29-6,90, $p < 0,001$).

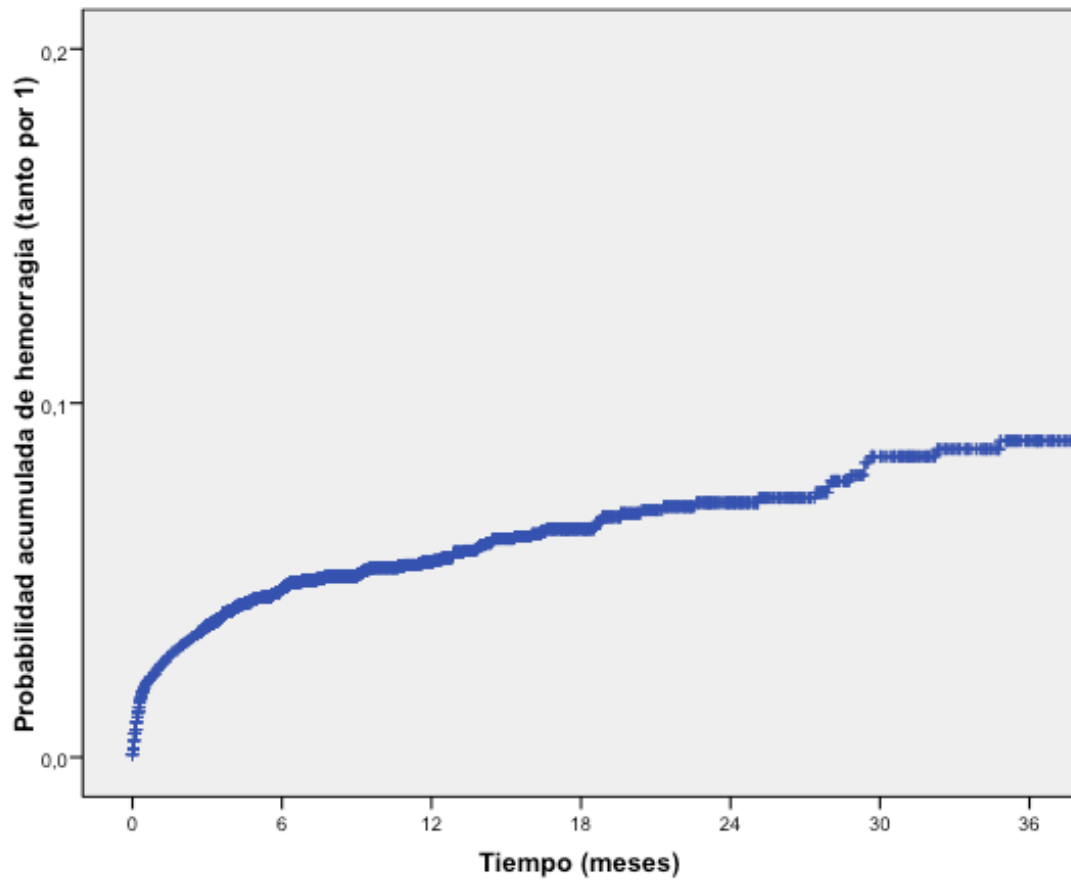
Con respecto al tipo de ETEV, se observó que los pacientes con TEP y TVP+TEP tuvieron una HR de recidiva de 0,79 (IC95% 0,63-0,99) y 0,85 (IC95% 0,66-1,09), respectivamente, respecto a los pacientes con TVP ($p = 0,094$).

De la misma forma los pacientes con D-dímeros elevados al diagnóstico tuvieron una HR de 1,64 (IC95% 0,87-3,07) respecto a aquellos con niveles normales al diagnóstico ($p = 0,098$).

4.2. HEMORRAGIA

La probabilidad acumulada de hemorragia en la muestra de pacientes con ETEV idiopática fue de 4,7%, 5,5%, 7,2% y 8,9% a los 6 meses, 1, 2 y 3 años, respectivamente (tabla 24 y fig. 18).

Figura 18. Curva de probabilidad acumulada de hemorragia.



En el análisis de factores relacionados con una mayor tasa de defunción los resultados se exponen en la tabla 24.

Tabla 24 (a). Probabilidad acumulada de hemorragia en ETEV idiopática. Factores relacionados con la tasa de hemorragia.

		6 MESES		12 MESES		24 MESES		36 MESES		P	HR (IC 95%)
		N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)		
Global		8937	95,3 (0,2)	5133	94,5 (0,3)	2323	92,8 (0,4)	757	91,1 (0,7)		
Edad	<40*	757	97,5 (0,6)	481	97,1 (0,7)	242	95,9 (1,4)	70	95,9 (-)	<0,00 1	1,47 (0,89-2,45)
	40-60	1554	96,8 (0,5)	959	96,0 (0,6)	426	94,7 (0,9)	135	93,6 (1,4)		
	>60	6623	94,6 (0,3)	3693	93,8 (0,3)	1655	92,0 (0,5)	552	89,9 (0,9)		
Sexo	Hombre*	4974	95,6 (0,3)	2930	94,9 (0,4)	1332	93,2 (0,6)	446	91,7 (0,9)	0,048	1,20 (1,00-1,44)
	Mujer	3962	94,8 (0,4)	2203	94,0 (0,4)	991	92,3 (0,7)	311	90,2 (1,1)		
Procedencia	Ingresado*	2057	95,4 (0,5)	1069	93,9 (0,7)	406	92,4 (1,0)	121	90,2 (1,8)	0,658	0,95 (0,77-1,18)
	Ambulante	6709	95,2 (0,3)	3977	94,6 (0,3)	1881	92,8 (0,5)	627	91,1 (0,8)		
Enfermedad Concomitante	Sí	5219	94,2 (0,3)	2876	93,4 (0,4)	1361	90,9 (0,7)	449	88,3 (1,1)	<0,00 1	1,96 (1,59-2,44)
	NO*	3147	96,9 (0,3)	1900	96,4 (0,4)	847	95,8 (0,5)	273	95,3 (0,7)		
Insuficiencia Cardíaca	Sí	542	91,1 (1,3)	258	90,6 (1,4)	135	86,8 (2,3)	50	86,8 (-)	0,124	1,37 (0,92-2,00)
	NO*	714	93,7 (1,0)	410	92,0 (1,2)	187	91,2 (1,4)	78	85,0 (3,4)		
Patología Pulmonar	Sí	970	93,9 (0,8)	524	93,0 (0,9)	249	91,9 (1,2)	93	85,9 (3,2)	0,824	0,96 (0,66-1,39)
	NO*	621	93,8 (1,0)	369	91,9 (1,3)	168	88,6 (2,1)	63	83,8 (3,3)		
AINE/ antiagregante	Sí*	48	14,3 (5,0)	7	12,2 (4,7)	6	2,0 (2,0)	1	0,0 (0,0)	0,477	1,11 (0,83-1,49)
	NO	387	14,7 (1,8)	57	7,7 (1,4)	30	3,6 (0,9)	14	1,5 (0,6)		
Tipo ETEV	TVP*	4685	96,0 (0,3)	2691	95,5 (0,3)	1112	94,5 (0,5)	344	93,8 (0,7)	<0,00 1	1,55 (1,25-1,91)
	TEP	2494	94,3 (0,5)	1421	93,7 (0,5)	686	91,8 (0,8)	223	89,0 (1,5)		
	TEP+TVP	1754	94,5 (0,6)	1021	93,0 (0,7)	525	90,2 (1,2)	190	88,0 (1,7)		

*Categoría de referencia

Tabla 24 (b). Probabilidad acumulada de hemorragia en ETEV idiopática. Factores relacionados con la tasa de hemorragia.

		6 MESES		12 MESES		24 MESES		36 MESES		P	HR (IC 95%)
		N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)		
TVP localización	Superiores*	357	95,7 (1,1)	193	95,7 (-)	72	95,7 (-)	25	95,7 (-)	0,506	1,19 (0,70-2,04)
	Inferiores	6094	95,6 (0,3)	3531	94,8 (0,3)	1568	93,1 (0,5)	509 8	91,8 (0,8)		
TVP localización	Proximal	4819	95,4 (0,3)	2841	94,7 (0,4)	1283	92,8 (0,6)	413	91,4 (0,9)	0,522	1,10 (0,81-1,49)
	Distal*	1115	96,2 (0,6)	590	94,8 (0,8)	233	94,8 (-)	78	93,1 (1,9)		
TVP localización	Unilateral*	6175	95,6 (0,3)	3561	94,8 (0,3)	1555	93,2 (0,5)	507	91,9 (0,8)	0,735	1,10 (0,63-1,92)
	Bilateral	240	94,6 (1,5)	147	94,6 (-)	77	93,4 (1,9)	25	93,4 (-)		
Insuficiencia Renal	Sí	7452	95,8 (0,2)	4352	95,1 (0,3)	1958	93,7	629	91,8 (0,8)	<0,00 1	2,05 (1,67-2,52)
	NO*	1362	91,8 (0,8)	694	90,2 (0,9)	308	86,8 (1,6)	104	85,5 (2,1)		
D-dímero inicio	Normal*	329	93,0 (1,5)	189	92,5 (1,6)	90	91,1 (2,1)	32	91,1 (-)	0,198	0,74 (0,48-1,15)
	Elevado	6310	95,7 (0,3)	3618	95,0 (0,3)	1621	93,3 (0,5)	487	91,3 (0,3)		
D-dímero tras tratamiento	Normal*	344	97,3 (0,9)	310	96,1 (1,1)	188	95,4 (1,3)	37	95,4 (-)	0,744	0,84 (0,30-2,37)
	Elevado	152	96,7 (1,4)	143	96,7 (-)	98	96,7 (-)	22	96,7 (-)		
Efecto Período	2000-2002	1703	94,9 (0,5)	1064	94,1 (0,6)	429	91,9 (1,1)	156	90,5 (1,4)	0,208	1,23 (0,97-1,56)
	2003-3005	3086	95,2 (0,4)	1734	94,4 (0,5)	799	92,4 (0,8)	369	90,4 (1,1)		
	2006-2009*	4141	95,5 (0,3)	2335	94,7 (0,4)	1095	93,7 (0,6)	232	92,4 (1,1)		

*Categoría de referencia

La procedencia, la patología pulmonar, el uso de AINEs/antiagregantes, la localización de la TVP en extremidad superiores frente a inferiores, proximal frente a distal, unilateral frente a bilateral y los niveles de D-dímeros al diagnóstico y tras la suspensión del tratamiento no mostraron estar asociados con la tasa de hemorragia, observándose en todos ellos una $p > 0,20$.

Se realizó también un análisis de un posible efecto período que tampoco mostró significación estadística ($p = 0,208$).

Los pacientes de 40-60 años y los mayores de 60 años mostraron una mayor tasa de hemorragia que aquellos menores de 40 años, con una HR de 1,47 (IC95% 0,89-2,45) y 2,37 (1,51-3,71), respectivamente. Las mujeres tuvieron más hemorragia que los hombres con una HR de 1,20 (IC95% 1,00-1,44).

Así mismo, los pacientes con enfermedad concomitante tuvieron una HR de 1,96 (IC95% 1,59-2,44) frente a los que no tenían. La insuficiencia cardíaca no presentó asociación estadísticamente significativa ($p=0,124$).

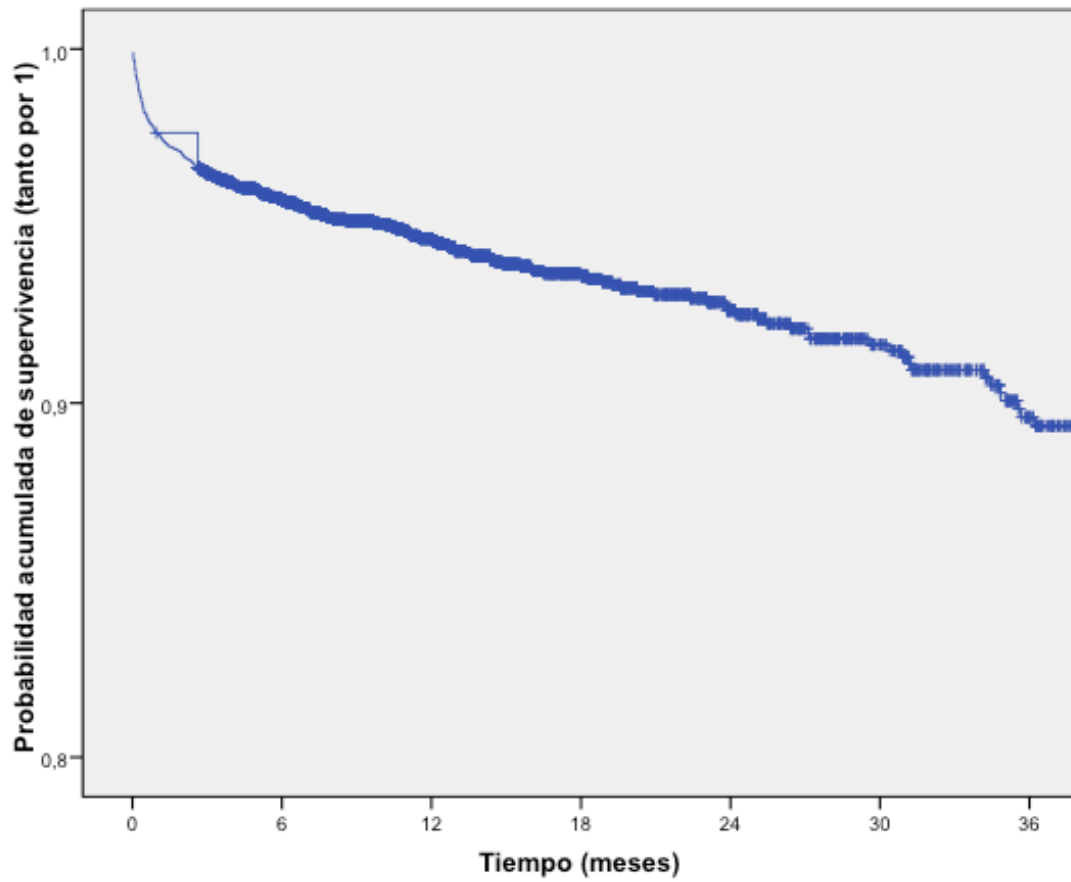
Los pacientes con TEP y aquellos con TVP+TEP tuvieron mayor tasa de hemorragia que aquellos con TVP exclusivamente, con una HR de 1,55 (IC95% 1,25-1,91) y 1,5 (IC95% 1,23-1,95), respectivamente.

Los pacientes con insuficiencia renal tuvieron una HR de 2,05 (IC95% 1,67-2,52) frente a los que no las tenían.

4.3. DEFUNCIÓN

La probabilidad acumulada de defunción en la muestra de pacientes con ETEV idiopática fue de 4,3%, 5,4%, 7,4% y 10,4% a los 6 meses, 1, 2 y 3 años, respectivamente (tabla 25 y fig. 19).

Figura 19. Curva de probabilidad acumulada de supervivencia.



En el análisis de factores relacionados con una mayor tasa de defunción los resultados se exponen en la tabla 25.

Tabla 25 (a). Probabilidad acumulada de defunción en ETEV idiopática. Factores relacionados con la tasa de defunción.

		6 MESES		12 MESES		24 MESES		36 MESES		P	HR (IC 95%)
		N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)		
Global		8937	95,7 (0,2)	5335	94,6 (0,3)	2422	92,6 (0,5)	793	89,6 (0,9)		
Edad	<40*	758	99,6 (0,2)	492	99,6 (-)	246	99,1 (0,6)	72	99,1 (-)	<0,001	3,67 (1,29-10,42)
	40-60	1554	98,5 (0,3)	988	97,7 (0,5)	440	97,7 (-)	140	97,7 (-)		
	>60	6623	94,6 (0,3)	3855	93,3 (0,4)	1736	90,7 (0,6)	581	86,7 (1,1)		
Sexo	Hombre*	4974	96,6 (0,3)	3035	95,4 (0,4)	1390	94,5 (0,5)	461	90,5 (1,2)	<0,001	1,50 (1,25-1,80)
	Mujer	3962	94,7 (0,4)	2300	93,7 (0,4)	1032	90,2 (0,9)	332	88,5 (1,2)		
Procedencia	Ingresado*	2057	95,3 (0,5)	1112	93,7 (0,7)	429	90,6 (1,4)	128	88,9 (1,8)	0,130	0,85 (0,69-1,05)
	Ambulante	6709	95,8 (0,3)	4134	94,9 (0,3)	1956	93,1 (0,5)	656	89,8 (1,0)		
Enfermedad Concomitante	Sí	5219	94,4 (0,3)	3008	93,0 (0,4)	1424	90,8 (0,6)	473	86,5 (1,3)	<0,001	2,38 (1,92-3,03)
	NO*	3149	97,6 (0,3)	1953	97,0 (0,4)	876	95,3 (0,7)	284	93,9 (1,1)		
Insuficiencia Cardíaca	Sí	542	86,8 (1,5)	279	84,8 (1,8)	141	81,6 (2,6)	52	72,7 (4,8)	<0,001	2,56 (1,75-3,70)
	NO*	714	95,1 (0,8)	429	93,8 (1,0)	197	92,0 (1,6)	79	86,0 (3,8)		
Patología Pulmonar	Sí	970	91,9 (0,9)	551	90,8 (1,0)	261	89,3 (1,3)	96	83,3 (3,2)	0,005	1,69 (1,16-2,50)
	NO*	621	95,5 (0,9)	386	93,6 (1,2)	174	90,5 (2,1)	64	86,1 (3,8)		
Disfunción VD	Sí	378	93,6 (1,3)	204	91,9 (1,6)	98	91,9 (-)	29	88,5 (3,7)	0,017	1,82 (1,12-2,94)
	NO*	1069	97,0 (0,5)	641	96,1 (0,7)	336	94,8 (1,0)	120	91,8 (2,3)		
Tipo ETEV	TVP*	4685	97,8 (0,2)	2772	96,7 (0,3)	1146	94,3 (0,7)	353	89,9 (1,5)	<0,001	2,76 (2,24-3,40)
	TEP	2494	92,2 (0,6)	1487	91,0 (0,6)	721	89,1 (0,9)	237	86,9 (1,4)		
	TEP+TVP	1754	95,3 (0,5)	1076	94,5 (0,6)	555	92,9 (0,9)	203	91,3 (1,3)		

*Categoría de referencia

Tabla 25 (b). Probabilidad acumulada de defunción en ETEV idiopática. Factores relacionados con la tasa de defunción.

		6 MESES		12 MESES		24 MESES		36 MESES		P	HR (IC 95%)
		N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)		
TVP localización	Superiores*	358	97,1 (0,9)	199	96,3 (1,2)	73	96,3 (-)	25	88,3 (7,8)	0,809	1,07 (0,60-1,92)
	Inferiores	6094	97,2 (0,2)	3661	96,1 (0,3)	1632	93,9 (0,6)	531	90,7 (1,1)		
TVP localización	Proximal	4819	96,9 (0,3)	2947	95,7 (0,4)	1337	93,4 (0,7)	433	90,1 (1,2)	0,002	1,85 (1,22-2,86)
	Distal*	1115	98,3 (0,4)	611	98,1 (0,4)	241	95,6 (1,6)	80	94,2 (2,1)		
TVP localización	Unilateral*	6175	97,2 (0,2)	3690	96,2 (0,3)	1616	94,1 (0,6)	528	90,8 (1,1)	0,167	1,50 (0,87-2,57)
	Bilateral	244	95,7 (1,3)	154	94,3 (1,7)	81	92,4 (2,5)	26	92,4 (-)		
Insuficiencia Renal	SÍ	7452	97,0 (0,2)	4511	96,0 (0,3)	2034	94,4 (0,5)	658	91,1 (1,0)	<0,001	3,46 (2,87-4,17)
	NO*	1362	89,0 (0,9)	737	87,0 (1,0)	331	82,6 (1,7)	111	80,4 (2,3)		
D-dímero inicio	Normal*	330	98,9 (0,7)	201	98,3 (0,9)	93	96,2 (2,2)	33	-	0,001	3,40 (1,41-8,23)
	Elevado	6310	95,8 (0,3)	3749	94,7 (0,3)	1685	93,0 (0,5)	510	90,4 (1,0)		
Recidiva	SÍ	425	92,2 (1,3)	338	89,4 (1,6)	251	88,1 (1,7)	132	-	<0,001	1,79 (1,32-2,38)
	NO*	8511	95,9 (0,2)	4997	95,0 (0,3)	2171	92,8 (0,5)	661	89,1 (1,0)		
Hemorragia	SÍ	468	86,7 (1,6)	275	84,1 (1,9)	143	80,2 (2,6)	55	76,6 (3,6)	<0,001	3,45 (2,70-4,35)
	NO*	8468	96,2 (0,2)	5060	95,2 (0,3)	2279	93,4 (0,5)	738	90,4 (0,9)		
Hemorragia	GRAVE	213	73,5 (3,1)	107	69,5 (3,4)	58	63,7 (4,5)	23	60,5 (5,3)	<0,001	9,09 (4,76-16,67)
	LEVE*	254	97,6 (1,0)	168	96,5 (1,4)	85	94,5 (2,4)	32	90,0 (5,0)		
Trombofilia	Negativa*	1162	98,9 (0,3)	862	98,6 (0,4)	427	98,4 (0,4)	119	-	0,378	0,72 (0,34-1,51)
	Positiva	933	99,5 (0,2)	733	99,2 (0,3)	430	98,2 (0,7)	180	-		
Filtro de Vena Cava	SÍ*	90	87,6 (3,5)	48	84,5 (4,6)	25	81,1 (5,5)	13	-	0,001	2,86 (1,69-5,00)
	NO	8846	95,8 (0,2)	5287	94,8 (0,3)	2397	92,7 (0,5)	780	89,6 (0,9)		
Efecto Período	2000-2002	1703	96,0 (0,5)	1118	94,8 (0,6)	449	92,2 (1,2)	164	88,5 (2,0)	0,878	0,95 (0,74-1,22)
	2003-3005	3086	95,7 (0,4)	1803	94,7 (0,5)	838	93,3 (0,7)	387	90,7 (1,1)		
	2006-2009	4141	95,8 (0,3)	2414	94,6 (0,4)	1135	92,3 (0,8)	242	89,0 (1,9)		

*Categoría de referencia

La localización de la TVP en extremidad superiores frente a inferiores, los niveles de D-dímeros tras la suspensión del tratamiento y la presencia de

trombofilia no mostraron estar asociados con la tasa de defunción, observándose en todos ellos una $p > 0,20$.

Se realizó también un análisis de un posible efecto período que tampoco mostró significación estadística ($p = 0,878$).

Los pacientes de 40-60 años y los mayores de 60 años mostraron una mayor tasa de defunción que aquellos menores de 40 años, con una HR de 3,67 (IC95% 1,29-10,42) y 13,10 (4,90-35,06), respectivamente. Las mujeres fallecieron más que los hombres con una HR de 1,50 (IC95% 1,25-1,80).

Así mismo, los pacientes con enfermedad concomitante, insuficiencia cardíaca, patología pulmonar o disfunción del ventrículo derecho tuvieron una HR de 2,38 (IC95% 1,92-3,03), 2,56 (IC95% 1,75-3,70), 1,69 (IC95% 1,16-2,50) y 1,82 (IC95% 1,12-2,94), respectivamente, frente a los que no las tenían.

Los pacientes con TEP y aquellos con TVP+TEP tuvieron mayor tasa de defunción que aquellos con TVP exclusivamente, con una HR de 2,76 (IC95% 2,24-3,40) y 1,69 (1,31-2,18), respectivamente. También se observó una mayor tasa de mortalidad en los pacientes con TVP proximal frente a distal con una HR de 1,85 (IC95% 1,22-2,86).

Los pacientes con insuficiencia renal y los que portaban un filtro de cava tuvieron una HR de 3,46 (IC95% 2,87-4,17) y 2,86 (IC95% 1,69-5,00), respectivamente, frente a los que no las tenían. La recidiva, y la hemorragia también mostraron asociación con la mortalidad con una HR de 1,79 (IC95% 1,32-2,38) y 3,45 (IC95% 2,70-4,35), respectivamente, los pacientes sin recidiva o hemorragia frente a los que sí. De los que tenían hemorragia, que la

hemorragia fuera grave, mostró mayor mortalidad que si fuera leve con una HR de 9,09 (IC95% 4,76-16,67).

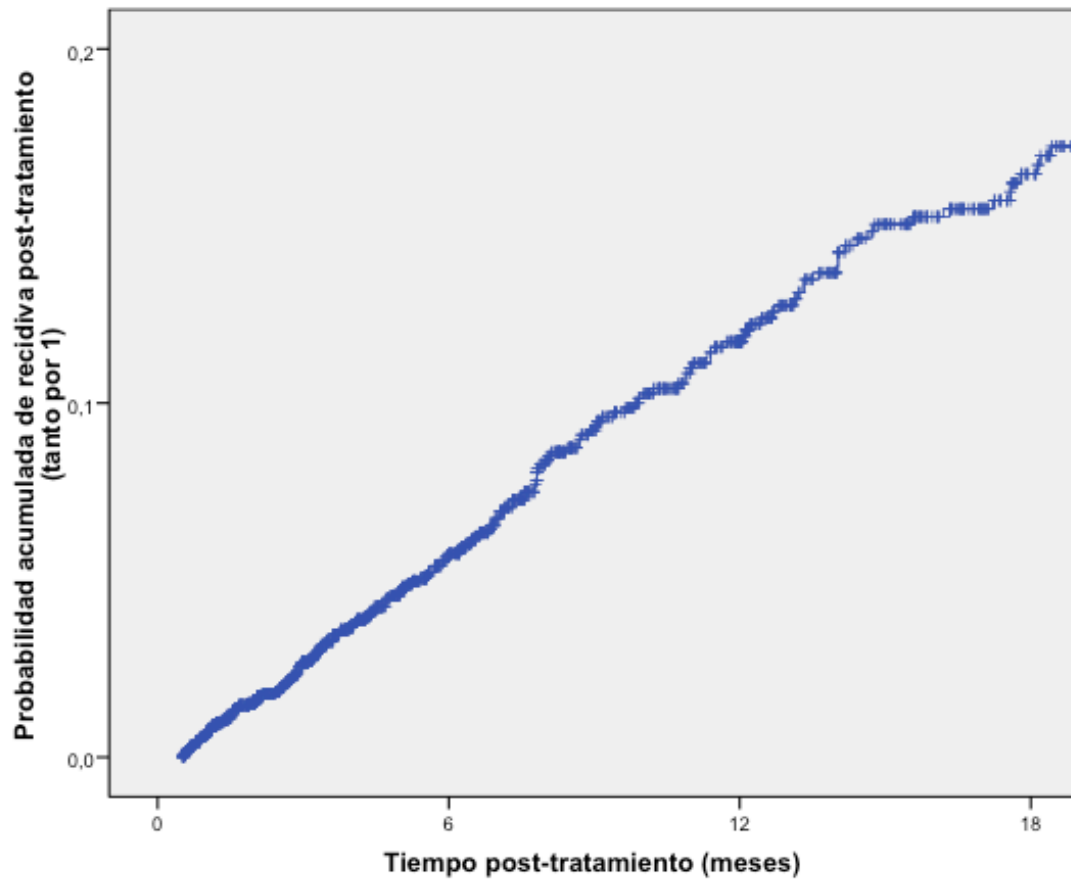
En cuanto a la procedencia del paciente y la localización de la TVP unilateral frente a bilateral, se observó que los pacientes que no requirieron ingreso y los que tuvieron TVP bilateral tuvieron un HR de recidiva de 0,85 (IC95% 0,69-1,05) y 1,50 (IC95% 0,87-2,57), respectivamente, respecto a los pacientes que requirieron ingreso ($p=0,130$) o con TVP unilateral ($p=0,167$).

Por último, los pacientes con D-dímeros elevados al diagnóstico tuvieron una HR de 3,40 (IC95% 1,41-8,23) respecto a aquellos con niveles normales al diagnóstico ($p=0,001$).

4.4. RECIDIVA TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

Para hallar la probabilidad acumulada de recidiva tromboembólica tras la suspensión de la terapia anticoagulante, en la muestra de pacientes con ETEV idiopática, se excluyeron los pacientes que habían presentado recidiva o defunción durante el tratamiento. La probabilidad acumulada de recidiva durante el seguimiento post-tratamiento fue de 5,7%, 11,7% y 16,5% a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente (tabla 26 y fig. 20).

Figura 20. Curva de probabilidad acumulada de recidiva post-tratamiento.



En el análisis de factores relacionados con una mayor tasa de recidiva los resultados se exponen en la tabla 26.

Tabla 26 (a). Probabilidad acumulada de recidiva post-tratamiento en ETEV idiopática. Factores relacionados con la tasa de recidiva post-tratamiento.

		6 MESES		12 MESES		18 MESES		P	HR (IC 95%)
		N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)		
Global		2294	94,3 (0,6)	1035	88,3 (1,0)	553	83,5 (1,3)		
Edad	<40*	233	93,0 (2,0)	100	92,0 (2,2)	49	89,3 (3,4)	0,081	0,81 (0,45-1,45)
	40-60	451	95,4 (1,2)	195	91,9 (1,8)	108	88,5 (2,6)		
	>60	1610	94,2 (0,7)	740	86,8 (1,3)	396	81,6 (1,7)		
Sexo	Hombre*	1309	94,4 (0,8)	581	88,5 (1,3)	309	83,2 (1,8)	0,899	0,98 (0,75-1,29)
	Mujer	985	94,3 (0,9)	454	88,0 (1,5)	244	84,0 (2,0)		
Procedencia	Ingresado*	467	93,9 (1,4)	197	90,4 (2,0)	109	87,0 (2,7)	0,168	1,29 (0,89-1,89)
	Ambulante	1790	94,3 (0,7)	824	87,6 (1,2)	438	82,5 (1,5)		
Enfermedad Concomitante	SÍ	1282	94,0 (0,8)	586	88,1 (1,3)	314	82,1 (1,9)	0,509	1,10 (0,83-1,47)
	NO*	884	94,5 (0,9)	391	88,2 (1,6)	210	84,8 (2,0)		
Insuficiencia Cardíaca	SÍ	102	92,0 (3,3)	44	86,0 (5,1)	24	86,0 (-)	0,377	0,71 (0,34-1,54)
	NO*	205	91,8 (2,2)	86	89,4 (2,8)	55	78,0 (5,0)		
Patología Pulmonar	SÍ	238	93,0 (2,1)	108	86,4 (3,2)	60	80,0 (4,3)	0,726	0,90 (0,51-1,59)
	NO*	177	89,6 (2,6)	74	88,3 (2,9)	47	81,5 (4,7)		
Disfunción VD	SÍ	69	92,0 (4,1)	28	88,2 (5,4)	14	88,2 (-)	0,562	1,32 (0,53-3,33)
	NO*	253	96,0 (1,4)	124	89,1 (2,9)	66	87,6 (3,2)		
Tipo ETEV	TVP*	1345	94,4 (0,8)	579	87,9 (1,4)	310	81,9 (1,9)	0,945	0,95 (0,68-1,32)
	TEP	564	94,3 (1,2)	268	89,8 (1,8)	138	85,2 (2,5)		
	TEP+TVP	385	94,2 (1,4)	188	87,3 (2,4)	105	86,2 (2,6)		
TVP localización	Superiores*	103	92,4 (3,3)	44	92,4 (-)	28	92,4 (-)	0,208	1,63 (0,72-3,68)
	Inferiores*	1629	94,3 (0,7)	724	87,2 (1,3)	386	82,1 (1,7)		
TVP localización	Proximal	1271	94,0 (0,8)	574	86,5 (1,4)	312	80,5 (2,0)	0,234	1,32 (0,83-2,08)
	Distal*	302	96,5 (1,3)	123	90,9 (2,8)	61	89,1 (3,3)		

*Categoría de referencia

Tabla 26(b). Probabilidad acumulada de recidiva post-tratamiento en ETEV idiopática. Factores relacionados con la tasa de recidiva post-tratamiento.

		6 MESES		12 MESES		18 MESES		P	HR (IC 95%)
		N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)		
TVP localización	Unilateral*	1669	94,5 (0,7)	744	88,1 (1,2)	402	83,1 (1,6)	0,072	2,06 (1,01-4,21)
	Bilateral	49	87,8 (5,1)	20	74,3 (9,8)	10	74,3 (-)		
Insuficiencia Renal	NO*	1971	94,5 (0,6)	888	88,3 (1,1)	481	83,6 (1,4)	0,388	1,20 (0,80-1,79)
	Sí	285	92,3 (1,9)	126	85,6 (3,2)	59	80,1 (4,4)		
D-dímero inicio	Normal*	108	96,8 (2,2)	51	94,6 (3,1)	28	83,8 (6,5)	0,314	1,45 (0,68-3,09)
	Elevado	1544	94,9 (0,7)	656	88,3 (1,3)	337	83,7 (1,7)		
D-dímero tras tratamiento	Normal*	210	99,0 (1,0)	93	86,6 (4,3)	36	77,7 (7,1)	0,961	1,03 (0,36-2,97)
	Elevado	112	97,7 (1,6)	48	97,7 (-)	16	78,5 (13,2)		
Trombofilia	Negativa*	507	96,1 (1,1)	215	92,2 (1,8)	118	86,1 (3,0)	0,192	1,39 (0,85-2,29)
	Positiva	318	95,7 (1,3)	161	89,3 (2,4)	96	84,0 (3,4)		
Filtro de Vena Cava	Sí	33	90,7 (6,3)	11	75,6 (14,8)	4	75,6 (-)	0,168	2,17 (0,81-5,88)
	NO*	2261	94,4 (0,6)	1024	88,4 (1,0)	548	83,6 (1,3)		
Tiempo Tratamiento	<3 mes	228	91,4 (2,5)	73	85,1 (3,9)	37	85,1 (-)	0,922	1,21 (0,66-2,22)
	3-5 mes	758	94,8 (1,0)	357	88,1 (1,8)	185	82,4 (2,4)		
	6-12 mes	1014	94,0 (0,9)	457	88,2 (1,5)	253	84,1 (1,9)		
	>12 mes*	294	96,0 (1,4)	148	90,8 (2,5)	78	83,3 (4,3)		
Efecto Periodo	2000-2002	463	94,6 (1,3)	224	89,5 (2,1)	123	82,5 (3,0)	0,106	0,68 (0,46-1,01)
	2003-3005	768	94,5 (1,0)	400	89,2 (1,5)	258	86,0 (1,8)		
	2006-2009*	1063	94,1 (0,9)	411	86,6 (1,7)	172	80,5 (2,7)		

*Categoría de referencia

El sexo, la enfermedad concomitante, la insuficiencia cardíaca, la patología pulmonar, la disfunción del ventrículo derecho, el tipo de ETEV, la localización de la TVP en extremidad superiores frente a inferiores, proximal frente a distal, la insuficiencia renal, los niveles de D-dímeros al diagnóstico y

tras la suspensión del tratamiento no mostraron estar asociados con la tasa de recidiva, observándose en todos ellos una $p > 0,20$.

Se realizó también un análisis de un posible efecto período que tampoco mostró significación estadística ($p = 0,106$).

La pacientes de 40-60 años y los mayores de 60 años mostraron una HR de 0,81 (IC95% 0,45-1,45) y 1,23 (0,75-2,00), respectivamente, frente a los menores de 40 años ($p = 0,081$).

La procedencia del paciente, se observó que los pacientes que no requirieron ingreso tuvieron una HR de recidiva de 1,29 (IC95% 0,89-1,89) respecto a los pacientes que requirieron ingreso ($p = 0,168$). Los pacientes con TVP bilateral mostraron tendencia a mayor tasa de recidiva que aquellos con TVP unilateral, con una HR de 2,06 (IC95% 1,01-4,21, $p = 0,072$).

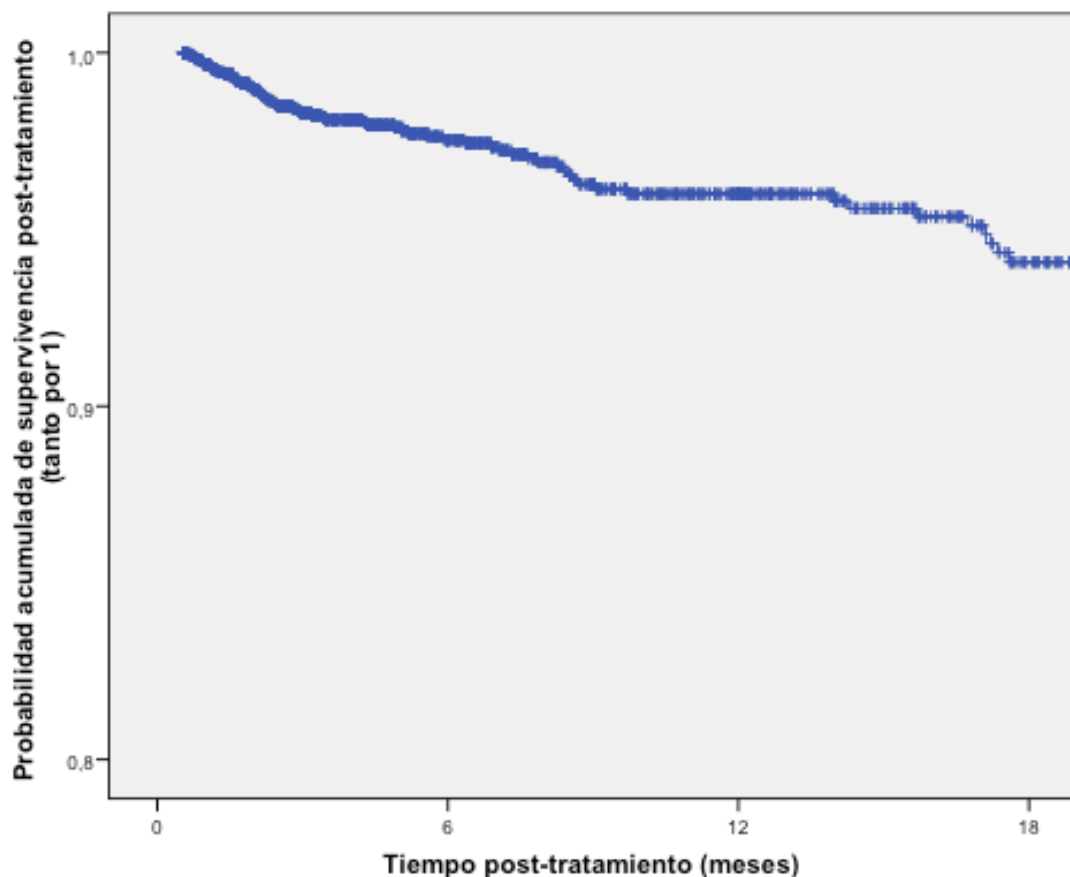
De la misma forma los pacientes con trombofilia positiva y aquellos en los que no se colocó filtro de vena cava tuvieron una HR de 1,39 (IC95% 0,85-2,29) y 2,17 (IC95% 0,81-5,88), respectivamente, respecto a aquellos sin trombofilia ($p = 0,192$) y los que tenían filtro ($p = 0,168$).

Por último, el tiempo de terapia anticoagulante recibida, no se asoció de forma significativa con la tasa de recidiva tras la suspensión de la misma ($p = 0,922$).

4.5. DEFUNCIÓN TRAS LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO

Para calcular la probabilidad acumulada de defunción tras la suspensión de la terapia anticoagulante en la muestra de pacientes con ETEV idiopática se excluyeron los pacientes que habían presentado recidiva o defunción durante el tratamiento. La probabilidad acumulada de mortalidad durante el seguimiento post-tratamiento fue de 2,5%, 4,0% y 5,9% a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente (tabla 27 y fig. 21).

Figura 21. Curva de probabilidad acumulada de supervivencia post-tratamiento.



En el análisis de factores relacionados con una mayor tasa de recidiva los resultados se exponen en la tabla 27.

Tabla 27 (a). Probabilidad acumulada de defunción post-tratamiento en ETEV idiopática. Factores relacionados con la tasa de defunción post-tratamiento.

		6 MESES		12 MESES		18 MESES		P	HR (IC 95%)
		N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)		
Global		2294	97,5 (0,4)	1058	96,0 (0,6)	577	94,1 (0,9)		
Edad	<40*	233	99,4 (0,6)	103	99,4 (-)	50	99,4 (-)	<0,00 1	2,94 (0,35-24,43)
	40-60	451	98,6 (0,7)	196	98,6 (-)	110	98,6 (-)		
	>60	1610	97,0 (0,5)	759	94,9 (0,8)	417	92,2 (1,2)		
Sexo	Hombre*	1309	98,3 (0,4)	597	97,2 (0,6)	325	95,1 (1,1)	0,032	1,61 (1,04-2,50)
	Mujer	985	96,6 (0,7)	461	94,5 (1,0)	252	92,8 (1,4)		
Procedencia	Ingresado*	467	97,1 (1,0)	201	94,6 (1,6)	114	93,3 (2,0)	0,935	1,02 (0,58-1,80)
	Ambulante	1790	97,6 (0,4)	843	96,3 (0,6)	457	94,5 (0,9)		
Enfermedad Concomitante	Sí	1282	96,7 (0,6)	602	94,6 (0,9)	328	92,6 (1,3)	<0,00 1	2,66 (1,53-4,61)
	NO*	884	98,5 (0,5)	397	97,6 (0,7)	219	96,3 (1,1)		
Insuficiencia Cardíaca	Sí	102	89,1 (3,9)	46	83,7 (5,2)	26	83,7 (-)	0,066	2,17 (0,96-4,92)
	NO*	205	97,0 (1,3)	88	95,7 (1,8)	57	93,4 (2,9)		
Patología Pulmonar	Sí	238	96,9 (1,3)	111	96,9 (-)	62	95,1 (2,1)	0,950	1,03 (0,47-2,25)
	NO*	177	93,8 (2,3)	77	92,3 (2,7)	50	89,7 (3,7)		
Disfunción VD	Sí	69	98,4 (1,6)	29	89,5 (6,3)	14	89,5 (-)	0,609	1,42 (0,38-5,27)
	NO*	253	97,0 (1,2)	124	96,1 (1,5)	67	94,3 (2,4)		
Tipo ETEV	TVP*	1345	98,1 (0,4)	596	96,6 (0,7)	325	93,5 (1,4)	0,694	1,25 (0,75-2,08)
	TEP	564	96,3 (0,9)	271	95,0 (1,2)	142	95,0 (-)		
	TEP+TVP	385	97,4 (0,9)	191	95,5 (1,4)	110	94,4 (1,8)		
TVP localización	Superiores*	103	98,4 (1,6)	45	98,4 (-)	29	98,4 (-)	0,398	1,75 (0,43-7,16)
	Inferiores	1629	97,8 (0,4)	744	96,1 (0,7)	405	93,3 (1,2)		
TVP localización	Proximal	1271	97,7 (0,5)	589	95,8 (0,8)	327	92,7 (1,4)	0,253	1,55 (0,70-3,42)
	Distal*	302	97,7 (1,2)	126	96,5 (1,7)	63	94,6 (2,5)		

*Categoría de referencia

Tabla 27(b). Probabilidad acumulada de defunción post-tratamiento en ETEV idiopática. Factores relacionados con la tasa de defunción post-tratamiento.

		6 MESES		12 MESES		18 MESES		P	HR (IC 95%)
		N	Pr (EE)	N	Pr (EE)	N	Pr (EE)		
TVP localización	Unilateral*	1669	98,0 (0,4)	762	96,4 (0,7)	420	94,0 (1,1)	0,370	1,78 (0,56-5,72)
	Bilateral	49	94,6 (3,7)	23	94,6 (-)	12	94,6 (-)		
Insuficiencia Renal	NO*	1971	98,1 (0,4)	906	96,8 (0,6)	502	94,8 (0,9)	<0,00 1	2,67 (1,62-4,40)
	SÍ	285	93,3 (1,8)	131	90,4 (2,4)	62	88,6 (2,9)		
D-dímero inicio	Normal*	108	100 (-)	40	97,6 (2,4)	29	97,6 (-)	0,091	3,85 (0,53-27,91)
	Elevado	1544	97,5 (0,5)	667	95,6 (0,7)	352	93,5 (1,2)		
Trombofilia	Negativa*	507	99,4 (0,5)	219	99,4 (-)	121	99,4 (-)	0,799	1,20 (0,30-4,84)
	Positiva	318	99,7 (0,3)	163	98,9 (0,8)	100	97,4 (1,7)		
Filtro de Vena Cava	SÍ	33	83,7 (7,5)	11	83,7 (-)	4	83,7 (-)	0,007	5,85 (2,13-16,13)
	NO*	2261	97,7 (0,4)	1047	96,2 (0,6)	571	94,2 (0,9)		
Tiempo Tratamiento	<3 mes	228	89,4 (2,4)	78	87,8 (2,8)	40	87,8 (-)	<0,00 1	2,83 (1,40-5,73)
	3-5 mes	758	97,9 (0,6)	364	95,8 (1,1)	191	92,9 (1,8)		
	6-12 mes	1014	98,7 (0,4)	472	98,0 (0,6)	268	97,5 (0,8)		
	>12 mes*	294	98,0 (0,9)	151	95,4 (1,7)	82	89,9 (3,5)		
Efecto Periodo	2000-2002	463	98,8 (0,5)	230	97,7 (1,0)	128	95,4 (1,8)	0,006	0,48 (0,26-0,90)
	2003-3005	768	98,3 (0,5)	409	97,7 (0,7)	268	96,8 (0,9)		
	2006-2009*	1063	96,3 (0,7)	419	93,5 (1,2)	181	89,9 (2,1)		
Recidiva	SÍ	207	95,9 (1,5)	138	93,4 (2,1)	88	93,4 (-)	0,342	1,35 (0,74-2,45)
	NO*	2087	97,8 (0,4)	920	96,4 (0,6)	489	94,1 (1,0)		
Hemorragia	SÍ	173	87,4 (3,1)	61	85,3 (3,6)	33	85,3 (-)	<0,00 1	5,26 (3,19-8,66)
	NO*	2121	98,3 (0,3)	997	96,8 (0,5)	544	94,8 (0,9)		
Hemorragia	GRAVE	88	76,6 (5,3)	30	76,6 (-)	16	76,6 (-)	<0,00 1	10,38 (6,17-17,47)
	LEVE	85	100 (-)	>22	95,7 (4,3)	17	95,7 (-)		
	NO*	2121	98,3 (0,3)	997	96,8 (0,5)	544	94,8 (0,9)		

*Categoría de referencia

La procedencia, la patología pulmonar, la disfunción del ventrículo derecho, el tipo de ETEV, localización de la TVP en extremidad superiores frente a inferiores, de proximal frente a distal, y de bilateral frente a unilateral, los niveles de D-dímeros tras la suspensión del tratamiento, la recidiva y la presencia de trombofilia no mostraron estar asociados con la tasa de defunción, observándose en todos ellos una $p > 0,20$.

Se realizó un análisis de un posible efecto período que mostró significación estadística ($p = 0,006$) siendo la tasa de defunción en los pacientes diagnosticados en los años 2000-2002 y 2003-2005 menor que en aquellos diagnosticados posteriormente con una HR de 0,48 (IC95% 0,26-0,90) y 0,49 (IC95% 0,26-0,76), respectivamente.

Los pacientes de 40-60 años y los mayores de 60 años mostraron una HR de 2,94 (IC95% 0,35-24,43) y 10,48 (1,46-75,48), respectivamente, respecto a los menores de 40 años. Las mujeres fallecieron más que los hombres con una HR de 1,61 (IC95% 1,04-2,50).

Así mismo, los pacientes con enfermedad concomitante o insuficiencia cardíaca tuvieron una HR de 2,66 (IC95% 1,53-4,61), 2,17 (IC95% 0,96-4,92), respectivamente, frente a los que sí las tenían, siendo la segunda no significativa ($p = 0,066$).

Los pacientes con insuficiencia renal y los que tenían filtro de cava tuvieron una HR de 2,67 (IC95% 1,62-4,40) y 5,85 (IC95% 2,13-16,13), respectivamente, frente a los que no tenían insuficiencia renal ni filtro. La hemorragia también mostró asociación con la mortalidad con una HR de 5,26 (IC95% 3,19-8,66). Si además, la hemorragia fue grave, la HR ascendió a

10,38 (IC95% 3,19-8,66, $p < 0,001$), mientras que si fue leve, la HR fue de 0,92 (IC95% 0,23-3,79), respecto a no tener hemorragia.

Los pacientes con D-dímeros elevados al diagnóstico tuvieron una HR de 3,85 (IC95% 0,53-27,91) respecto a aquellos con niveles normales al diagnóstico ($p = 0,091$).

Por último, los pacientes tratados < 3 meses tuvieron una tasa de defunción mayor que aquellos tratados > 12 meses con una HR de 2,83 (IC95% 1,40-5,73). Los que fueron tratados entre 3-6 meses y 6-12 meses, frente a los tratados > 12 meses, presentaron una HR de 0,94 (IC95% 0,48-1,84) y 0,44 (IC95% 0,21-0,92) respectivamente.

5. ANÁLISIS ESTRATIFICADO DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO POR LAS VARIABLES DE ESTUDIO (demográficas, clínicas, analíticas, terapéuticas)

5.1. RECIDIVA POST-TRATAMIENTO

En la tabla 28 se recogen las medidas de efecto del tratamiento en la tasa de recidiva, según las variables de estudio.

Tabla 28(a). Efecto del tratamiento en la tasa de recidiva

		N	HR	IC 95%	P
GLOBAL	<3 mes	228	1,21	0,66-2,22	0,922
	3-6 mes	758	1,10	0,69-1,74	
	6-12 mes	1014	1,14	0,73-1,77	
	>12 mes	294			
EDAD					
<40	<3 mes	19	2,79	0,25-31,58	0,540
	3-6 mes	85	1,47	0,17-12,77	
	6-12 mes	99	2,75	0,35-21,79	
	>12 mes	30			
40-60	<3 mes	32	3,47	0,58-20,87	0,539
	3-6 mes	157	2,30	0,51-10,28	
	6-12 mes	203	2,01	0,45-8,92	
	>12 mes	59			
>60	<3 mes	177	0,90	0,45-1,80	0,994
	3-6 mes	516	0,96	0,58-1,59	
	6-12 mes	712	0,96	0,60-1,55	
	>12 mes	205			
SEXO					
HOMBRE	<3 mes	113	1,29	0,62-2,72	0,715
	3-6 mes	443	0,88	0,50-1,56	
	6-12 mes	575	1,01	0,58-1,75	
	>12 mes	178			
MUJER	<3 mes	115	1,12	0,39-3,25	0,674
	3-6 mes	315	1,54	0,71-3,37	
	6-12 mes	439	1,38	0,65-2,94	
	>12 mes	116			
PROCEDENCIA					
INGRESADO	<3 mes	49	6,50	1,44-29,36	0,011
	3-6 mes	145	2,33	0,52-10,44	
	6-12 mes	229	1,89	0,44-8,15	
	>12 mes	44			
AMBULATORIO	<3 mes	174	2,43	1,43-4,11	0,002
	3-6 mes	597	1,04	0,65-1,67	
	6-12 mes	770	1,21	0,77-1,90	
	>12 mes	249			

Tabla 28(b). Efecto del tratamiento en la tasa de recidiva

		N	HR	IC 95%	P
ENFERMEDAD CONCOMITANTE					
SÍ	<3 mes	136	0,79	0,51-2,43	0,319
	3-6 mes	414	0,70	0,63-1,97	
	6-12 mes	546	0,62	0,67-1,98	
	>12 mes	186			
NO	<3 mes	77	0,34	0,57-5,09	0,722
	3-6 mes	300	0,57	0,53-3,17	
	6-12 mes	412	0,36	0,63-3,55	
	>12 mes	95			
INSUFICIENCIA CARDÍACA					
SÍ	<3 mes	16	-	-	0,795
	3-6 mes	31	-	-	
	6-12 mes	42	-	-	
	>12 mes	13	-	-	
NO	<3 mes	27	0,34	0,03-3,80	0,164
	3-6 mes	75	1,00	0,21-4,75	
	6-12 mes	80	1,85	0,42-8,19	
	>12 mes	23			
PATOLOGÍA PULMONAR					
SÍ	<3 mes	24	2,33	0,38-14,30	0,658
	3-6 mes	81	1,48	0,33-6,67	
	6-12 mes	101	1,05	0,23-4,91	
	>12 mes	32			
NO	<3 mes	24	1,00	0,06-16,02	0,157
	3-6 mes	66	3,22	0,40-25,80	
	6-12 mes	69	4,44	0,57-34,36	
	>12 mes	18			
DISFUNCIÓN VENTRÍCULO D					
SÍ	<3 mes	6	-	-	-
	3-6 mes	17	-	-	
	6-12 mes	27	-	-	
	>12 mes	19	-	-	
NO	<3 mes	19	2,14	0,13-34,34	0,491
	3-6 mes	61	2,90	0,32-25,95	
	6-12 mes	134	3,66	0,48-27,98	
	>12 mes	39			

Tabla 28(c). Efecto del tratamiento en la tasa de recidiva

		N	HR	IC 95%	P
TIPO ETEV					
TVP	<3 mes	159	1,14	0,51-2,55	0,990
	3-6 mes	503	1,04	0,55-1,96	
	6-12 mes	556	1,04	0,55-1,96	
	>12 mes	127			
TEP	<3 mes	43	0,75	0,16-3,63	0,473
	3-6 mes	143	1,35	0,53-3,44	
	6-12 mes	281	1,64	0,71-3,76	
	>12 mes	97			
TVP + TEP	<3 mes	26	2,36	0,66-8,39	0,467
	3-6 mes	112	0,94	0,35-2,56	
	6-12 mes	177	0,88	0,34-2,25	
	>12 mes	70			
TVP LOCALIZACIÓN					
SUPERIORES	<3 mes	16	-	-	-
	3-6 mes	51	-	-	
	6-12 mes	29	-	-	
	>12 mes	7	-	-	
INFERIORES	<3 mes	167	1,31	0,67-2,56	0,571
	3-6 mes	560	0,97	0,58-1,64	
	6-12 mes	708	0,88	0,52-1,47	
	>12 mes	194			
TVP LOCALIZACIÓN					
PROXIMAL	<3 mes	112	1,55	0,75-3,20	0,200
	3-6 mes	426	0,94	0,54-1,64	
	6-12 mes	577	0,78	0,45-1,34	
	>12 mes	156			
DISTAL	<3 mes	48	-	-	-
	3-6 mes	117	-	-	
	6-12 mes	105	-	-	
	>12 mes	32	-	-	

Tabla 28(d). Efecto del tratamiento en la tasa de recidiva

		N	HR	IC 95%	P
TVP LADO					
UNILATERAL	<3 mes	175	1,16	0,58-2,34	0,862
	3-6 mes	596	1,01	0,59-1,71	
	6-12 mes	708	0,91	0,54-1,54	
	>12 mes	190			
BILATERAL	<3 mes	7	-	-	-
	3-6 mes	12	-	-	
	6-12 mes	22	-	-	
	>12 mes	8	-	-	
INSUFICIENCIA RENAL					
NO	<3 mes	188	1,00	0,53-1,92	0,807
	3-6 mes	663	0,83	0,51-1,33	
	6-12 mes	876	0,94	0,60-1,48	
	>12 mes	244			
SÍ	<3 mes	36	4,43	0,46-42,68	0,151
	3-6 mes	87	6,27	0,82-48,08	
	6-12 mes	120	4,04	0,52-31,32	
	>12 mes	42			
D-DÍMERO INICIAL					
NORMAL	<3 mes	9	0,00	0,00-.	0,847
	3-6 mes	46	0,83	0,08-8,18	
	6-12 mes	40	1,31	0,13-13,03	
	>12 mes	13			
ELEVADO	<3 mes	144	0,94	0,43-2,04	0,747
	3-6 mes	481	1,10	0,63-1,91	
	6-12 mes	695	1,24	0,74-2,09	
	>12 mes	224			
D-DÍMERO TRAS TRATAMIENTO					
NORMAL	<3 mes	4	0,00	0,00-.	0,903
	3-6 mes	56	0,65	0,13-3,23	
	6-12 mes	101	0,75	0,18-3,17	
	>12 mes	49			
ELEVADO	<3 mes	3	0,00	0,00-.	0,637
	3-6 mes	23	0,55	0,05-6,23	
	6-12 mes	62	0,23	0,02-2,50	
	>12 mes	24			

Tabla 28(e). Efecto del tratamiento en la tasa de recidiva					
		N	HR	IC 95%	P
TROMBOFILIA					
AUSENTE	<3 mes	30	0,00	0,00-.	0,392
	3-6 mes	149	1,73	0,47-6,38	
	6-12 mes	254	1,69	0,50-5,75	
	>12 mes	74			
PRESENTE	<3 mes	25	1,02	0,26-4,02	0,716
	3-6 mes	77	0,86	0,29-2,56	
	6-12 mes	139	1,41	0,58-3,42	
	>12 mes	77			
FILTRO VENA CAVA					
SÍ	<3 mes	17	-	-	-
	3-6 mes	7	-	-	
	6-12 mes	4	-	-	
	>12 mes	5	-	-	
NO	<3 mes	211	1,07	0,56-2,04	0,914
	3-6 mes	751	1,13	0,71-1,79	
	6-12 mes	1010	1,17	0,75-1,83	
	>12 mes	289			
EFECTO PERÍODO					
2000-2002	<3 mes	52	0,93	0,21-4,17	0,998
	3-6 mes	186	0,97	0,33-2,89	
	6-12 mes	183	1,02	0,35-3,03	
	>12 mes	42			
2003-2005	<3 mes	70	0,67	0,21-2,14	0,441
	3-6 mes	268	1,21	0,58-2,51	
	6-12 mes	324	1,37	0,68-2,72	
	>12 mes	106			
2005-2009	<3 mes	106	1,82	0,79-4,20	0,347
	3-6 mes	304	1,06	0,52-2,16	
	6-12 mes	507	0,93	0,47-1,84	
	>12 mes	146			

No se ha encontrado que el sexo, la enfermedad concomitante, la insuficiencia cardíaca, la disfunción del ventrículo derecho, el tipo de ETEV, la localización de la TVP, tanto en miembros superiores frente a inferiores,

proximal frente a distal, y unilateral frente a bilateral, los niveles de d-dímeros al inicio y tras la suspensión del tratamiento, la presencia de trombofilia, el filtro de vena cava y el efecto período, modifiquen el efecto del tratamiento.

Cuando se evalúa el efecto por estratos de edad, el tratamiento de > 12 meses en pacientes con edades \leq 60 años se muestran tasas de recidiva menores ($p_{\text{interacción}} = 0,693$).

En la evaluación del efecto por estratos de procedencia, el tratamiento de > 12 meses en pacientes ingresados se observaron tasas de recidiva menores ($p_{\text{interacción}} = 0,499$).

De la misma forma, en los estratos de patología pulmonar el tratamiento de > 12 meses en pacientes sin patología pulmonar se muestran tasas de recidiva menores ($p_{\text{interacción}} = 0,211$).

Por último, al evaluar el efecto por estratos de insuficiencia renal, el tratamiento de > 12 meses en pacientes con insuficiencia renal se observaron tasas de recidiva menores ($p_{\text{interacción}} = 0,119$).

5.2. DEFUNCIÓN POST-TRATAMIENTO

En la tabla 29 se recogen las medidas de efecto del tratamiento en la tasa de mortalidad, según las variables de estudio.

Tabla 29(a). Efecto del tratamiento en la tasa de defunción

		N	HR	IC 95%	P
GLOBAL	<3 mes	228	2,83	1,40-5,73	<0,001
	3-6 mes	758	0,94	0,48-1,84	
	6-12 mes	1014	0,44	0,21-0,92	
	>12 mes	294			
EDAD					
<40	<3 mes	20	-	-	-
	3-6 mes	85	-	-	
	6-12 mes	99	-	-	
	>12 mes	30	-	-	
40-60	<3 mes	32	1,98	0,12-32,38	0,829
	3-6 mes	157	0,76	0,07-8,42	
	6-12 mes	203	0,59	0,05-6,48	
	>12 mes	59			
>60	<3 mes	177	2,71	1,30-5,65	<0,001
	3-6 mes	516	1,00	0,50-2,02	
	6-12 mes	712	0,39	0,18-0,85	
	>12 mes	205			
SEXO					
HOMBRE	<3 mes	113	2,51	0,89-7,09	0,009
	3-6 mes	443	0,81	0,31-2,14	
	6-12 mes	575	0,47	0,17-1,33	
	>12 mes	178			
MUJER	<3 mes	115	3,00	1,14-7,94	<0,001
	3-6 mes	315	1,01	0,39-2,59	
	6-12 mes	439	0,39	0,14-1,08	
	>12 mes	116			
PROCEDENCIA					
INGRESADO	<3 mes	49	1,29	0,32-5,17	0,040
	3-6 mes	145	0,21	0,04-1,13	
	6-12 mes	229	0,27	0,07-1,00	
	>12 mes	44			
AMBULATORIO	<3 mes	174	3,70	1,61-8,53	<0,001
	3-6 mes	597	1,25	0,56-2,76	
	6-12 mes	770	0,52	0,22-1,26	
	>12 mes	249			

Tabla 29(b). Efecto del tratamiento en la tasa de defunción

		N	HR	IC 95%	P
ENFERMEDAD CONCOMITANTE					
SÍ	<3 mes	136	3,02	1,27-7,21	0,001
	3-6 mes	414	1,38	0,62-3,09	
	6-12 mes	546	0,65	0,28-1,54	
	>12 mes	186			
NO	<3 mes	77	2,23	0,63-7,94	0,001
	3-6 mes	300	0,24	0,05-1,07	
	6-12 mes	412	0,17	0,04-0,75	
	>12 mes	95			
INSUFICIENCIA CARDÍACA					
SÍ	<3 mes	16	9,51	0,99-91,28	0,004
	3-6 mes	31	3,22	0,38-26,97	
	6-12 mes	42	0,35	0,02-5,54	
	>12 mes	13			
NO	<3 mes	27	-	-	-
	3-6 mes	75	-	-	
	6-12 mes	80	-	-	
	>12 mes	23	-	-	
PATOLOGÍA PULMONAR					
SÍ	<3 mes	24	-	-	-
	3-6 mes	81	-	-	
	6-12 mes	101	-	-	
	>12 mes	32	-	-	
NO	<3 mes	24	-	-	-
	3-6 mes	66	-	-	
	6-12 mes	69	-	-	
	>12 mes	18	-	-	
DISFUNCIÓN VENTRÍCULO D					
SÍ	<3 mes	6	-	-	-
	3-6 mes	17	-	-	
	6-12 mes	27	-	-	
	>12 mes	19	-	-	
NO	<3 mes	19	-	-	-
	3-6 mes	61	-	-	
	6-12 mes	134	-	-	
	>12 mes	253	-	-	

Tabla 29(c). Efecto del tratamiento en la tasa de defunción

		N	HR	IC 95%	P
TIPO ETEV					
TVP	<3 mes	159	1,17	0,45-2,99	0,004
	3-6 mes	503	0,49	0,21-1,16	
	6-12 mes	556	0,26	0,10-0,67	
	>12 mes	127			
TEP	<3 mes	43	24,90	3,09-200,47	<0,001
	3-6 mes	143	4,34	0,52-36,08	
	6-12 mes	281	2,95	0,36-24,45	
	>12 mes	97			
TVP + TEP	<3 mes	26	3,40	0,68-16,96	0,011
	3-6 mes	112	1,33	0,34-5,16	
	6-12 mes	177	0,22	0,04-1,31	
	>12 mes	70			
TVP LOCALIZACIÓN					
SUPERIORES	<3 mes	16	-	-	-
	3-6 mes	51	-	-	
	6-12 mes	29	-	-	
	>12 mes	7	-	-	
INFERIORES	<3 mes	167	1,67	0,75-3,75	<0,001
	3-6 mes	560	0,66	0,32-1,35	
	6-12 mes	708	0,26	0,11-0,59	
	>12 mes	194			
TVP LOCALIZACIÓN					
PROXIMAL	<3 mes	112	2,12	0,87-5,15	<0,001
	3-6 mes	426	0,74	0,33-1,62	
	6-12 mes	577	0,27	0,11-0,67	
	>12 mes	156			
DISTAL	<3 mes	48	0,87	0,12-6,37	0,357
	3-6 mes	117	0,32	0,05-2,26	
	6-12 mes	105	0,17	0,02-1,92	
	>12 mes	32			

Tabla 29(d). Efecto del tratamiento en la tasa de defunción

		N	HR	IC 95%	P
TVP LADO					
UNILATERAL	<3 mes	175	1,65	0,71-3,83	<0,001
	3-6 mes	596	0,72	0,34-1,51	
	6-12 mes	708	0,24	0,10-0,59	
	>12 mes	190			
BILATERAL	<3 mes	7	-	-	-
	3-6 mes	12	-	-	
	6-12 mes	22	-	-	
	>12 mes	8	-	-	
INSUFICIENCIA RENAL					
NO	<3 mes	188	2,89	1,30-6,46	<0,001
	3-6 mes	663	0,78	0,35-1,72	
	6-12 mes	876	0,38	0,16-0,90	
	>12 mes	244			
SÍ	<3 mes	36	1,91	0,43-8,57	0,380
	3-6 mes	87	1,24	0,33-4,74	
	6-12 mes	120	0,62	0,15-2,59	
	>12 mes	42			
D-DÍMERO INICIAL					
NORMAL	<3 mes	9	-	-	-
	3-6 mes	46	-	-	
	6-12 mes	40	-	-	
	>12 mes	13	-	-	
ELEVADO	<3 mes	144	2,90	1,26-6,64	<0,001
	3-6 mes	481	0,80	0,35-1,84	
	6-12 mes	695	0,48	0,21-1,12	
	>12 mes	224			
D-DÍMERO TRAS TRATAMIENTO					
NORMAL	<3 mes	4	-	-	-
	3-6 mes	56	-	-	
	6-12 mes	101	-	-	
	>12 mes	49	-	-	
ELEVADO	<3 mes	3	-	-	-
	3-6 mes	23	-	-	
	6-12 mes	62	-	-	
	>12 mes	24	-	-	

Tabla 29(e). Efecto del tratamiento en la tasa de defunción

		N	HR	IC 95%	P
TROMBOFILIA					
AUSENTE	<3 mes	30	-	-	
	3-6 mes	149	-	-	
	6-12 mes	254	-	-	-
	>12 mes	74	-	-	
PRESENTE	<3 mes	25	-	-	
	3-6 mes	77	-	-	
	6-12 mes	139	-	-	-
	>12 mes	77	-	-	
FILTRO VENA CAVA					
SÍ	<3 mes	17	-	-	
	3-6 mes	7	-	-	
	6-12 mes	4	-	-	-
	>12 mes	5	-	-	
NO	<3 mes	211	2,37	1,14-4,93	
	3-6 mes	751	0,92	0,47-1,81	
	6-12 mes	1010	0,44	0,21-0,91	<0,001
	>12 mes	289			
EFFECTO PERÍODO					
2000-2002	<3 mes	52	7,16	0,85-60,53	
	3-6 mes	186	1,76	0,22-14,14	
	6-12 mes	183	0,24	0,02-3,87	0,001
	>12 mes	42			
2003-2005	<3 mes	70	1,05	0,30-3,74	
	3-6 mes	268	0,68	0,24-1,90	
	6-12 mes	324	0,32	0,10-0,98	0,135
	>12 mes	106			
2005-2009	<3 mes	106	4,18	1,47-11,86	
	3-6 mes	304	1,15	0,41-3,26	
	6-12 mes	507	0,66	0,23-1,89	<0,001
	>12 mes	146			
RECIDIVA					
SÍ	<3 mes	18	6,71	0,74-60,83	
	3-6 mes	69	1,93	0,23-16,57	
	6-12 mes	95	0,65	0,06-7,14	0,046
	>12 mes	25			
NO	<3 mes	210	2,49	1,18-5,28	
	3-6 mes	689	0,82	0,40-1,69	
	6-12 mes	919	0,43	0,20-0,92	<0,001
	>12 mes	269			

Tabla 29(f). Efecto del tratamiento en la tasa de defunción					
		N	HR	IC 95%	P
HEMORRAGIA					
SÍ	<3 mes	56	3,83	0,50-29,54	0,016
	3-6 mes	40	1,59	0,18-14,13	
	6-12 mes	58	0,63	0,07-6,20	
	>12 mes	19			
NO	<3 mes	172	1,70	0,72-4,00	0,004
	3-6 mes	718	0,86	0,42-1,76	
	6-12 mes	956	0,41	0,19-0,89	
	>12 mes	275			
HEMORRAGIA					
GRAVE	<3 mes	39	2,99	0,38-23,31	0,051
	3-6 mes	15	1,98	0,22-18,28	
	6-12 mes	25	0,50	0,05-5,65	
	>12 mes	9			
LEVE	<3 mes	17	-	-	-
	3-6 mes	25	-	-	
	6-12 mes	33	-	-	
	>12 mes	10	-	-	

No se ha encontrado que la edad, el sexo, la enfermedad concomitante, la insuficiencia cardíaca, la patología pulmonar, la insuficiencia renal, la disfunción del ventrículo derecho, la localización de la TVP, tanto en miembros superiores frente a inferiores, como proximal frente a distal, como unilateral frente a bilateral, los niveles de d-dímeros al inicio y tras la suspensión del tratamiento, la presencia de trombofilia y el filtro de vena cava, modifiquen el efecto del tratamiento.

Cuando se evalúa el efecto por estratos de procedencia, el tratamiento de > 12 meses en pacientes ambulatorios muestra unas tasas de defunción menores ($p_{\text{interacción}} = 0,067$).

En la evaluación del efecto por estratos de tipo de ETEV, el tratamiento de > 12 meses en pacientes con TEP se observaron tasas de defunción menores ($p_{\text{interacción}} = 0,066$).

De la misma forma, en los estratos de efecto período el tratamiento de > 12 meses en pacientes diagnosticados durante el período 2000-2002 se muestran tasas de defunción menores ($p_{\text{interacción}} = 0,398$).

Por último, al evaluar el efecto por estratos de recidiva, el tratamiento de > 12 meses en pacientes con recidiva se observaron tasas de defunción menores ($p_{\text{interacción}} = 0,669$) e igualmente ocurrió en los estratos de hemorragia, observándose que en los pacientes con hemorragia el tratamiento de >12 meses la tasa de defunción era menor ($p_{\text{interacción}} = 0,875$).

6. ANÁLISIS MULTIVARIABLE

6.1. RECIDIVA

Se realizó un análisis para ajustar un modelo de Cox para encontrar las variables asociadas con la tasa de recidiva en los pacientes con ETEV idiopática. Las variables incluidas en el modelo inicial fueron el filtro de vena cava, el tipo de ETEV y los niveles de d-dímero al inicio del tratamiento.

Las variables del modelo final en el análisis multivariable fueron (tabla 30): filtro de vena cava ($p < 0,001$) y tipo de ETEV ($p = 0,057$).

Tabla 30. Variables asociadas de forma independiente con la recidiva

		HR	IC 95%	P
Filtro de Vena Cava	SÍ	4,26	2,43-7,46	<0,001
	NO*			
Tipo ETEV	TVP*	0,79	0,62-0,99	0,057
	TEP			
	TEP+TVP			

*Categoría de referencia

6.2. HEMORRAGIA

Se realizó un análisis para ajustar un modelo de Cox para encontrar las variables asociadas con la tasa de hemorragia en los pacientes con ETEV idiopática. Las variables incluidas en el modelo inicial fueron la edad, el sexo, la enfermedad concomitante, la insuficiencia cardíaca, el tipo ETEV y la insuficiencia renal.

Las variables asociadas a la tasa de hemorragia en el análisis multivariable fueron (tabla 31): edad ($p=0,021$), enfermedad concomitante ($p=0,001$), insuficiencia cardíaca ($p=0,054$), insuficiencia renal ($p<0,001$) y tipo de ETEV ($p=0,005$).

Tabla 31. Variables asociadas de forma independiente con la hemorragia

		HR	IC 95%	P
	<40*			
Edad	40-60	1,30	0,79-2,17	0,021
	>60	1,67	1,06-2,65	
Enfermedad Concomitante	SÍ	1,52	1,20-1,92	0,001
	NO*			
Insuficiencia Cardíaca	SÍ	1,19	0,80-1,77	0,054
	NO*			
Insuficiencia Renal	SÍ	1,72	1,39-2,12	<0,001
	NO*			
	TVP*			
Tipo ETEV	TEP	1,34	1,08-1,66	0,005
	TEP+TVP	1,38	1,10-1,74	

*Categoría de referencia

6.3. DEFUNCIÓN

Se realizó un análisis para ajustar un modelo de Cox para encontrar las variables asociadas con la tasa de defunción en los pacientes con ETEV idiopática. Las variables incluidas en el modelo inicial fueron la edad, el sexo, la procedencia, la enfermedad concomitante, la insuficiencia cardíaca, la patología pulmonar, la disfunción del ventrículo derecho, la insuficiencia renal, el tipo de ETEV, la TVP proximal, la TVP bilateral, los niveles de d-dímeros al inicio del tratamiento, el filtro de vena cava, la recidiva tromboembólica y la hemorragia.

Las variables asociadas a la tasa de defunción en el análisis multivariable fueron (tabla 32): edad ($p < 0,001$), sexo ($p = 0,043$), insuficiencia

cardíaca ($p<0,001$), patología pulmonar ($p<0,001$), insuficiencia renal ($p<0,001$), recidiva ($p=0,001$), hemorragia ($p<0,001$), filtro de vena cava ($p=0,049$), d-
dímeros al inicio ($p=0,005$), tipo de ETEV ($p<0,001$) y procedencia ($p=0,061$).

Tabla 32. Variables asociadas de forma independiente con la mortalidad				
		HR	IC 95%	P
Edad	<40*			
	40-60	2,98	1,05-8,49	<0,001
	>60	7,20	2,68-19,39	
Sexo	Hombre*	1,22	1,01-1,48	0,043
	Mujer			
Insuficiencia Cardíaca	SÍ	1,96	1,26-3,07	<0,001
	NO*			
Patología Pulmonar	SÍ	2,04	1,29-3,23	<0,001
	NO*			
Insuficiencia Renal	SÍ	2,48	2,04-3,02	<0,001
	NO*			
Recidiva	SÍ	1,70	1,25-2,30	0,001
	NO*			
Hemorragia	GRAVE	4,30	3,26-5,67	<0,001
	LEVE	0,61	0,33-1,15	
Filtro de Vena Cava	SÍ	1,84	1,05-3,22	0,049
	NO*			
D-dímeros inicio	SÍ	1,04	1,01-1,06	0,005
	NO*			
Tipo ETEV	TVP*			
	TEP	2,06	1,66-2,56	<0,001
	TEP+TVP	1,32	1,02-1,72	
Procedencia	Ingresado*	0,81	0,65-1,01	0,061
	Ambulatorio			

*Categoría de referencia

Se realizó un análisis descriptivo de la etiología de mortalidad según el sexo, que se presenta en la tabla 22.

Tabla 33. Análisis mortalidad según sexo en ETEV idiopática

	Hombre (4976)	Mujer (3963)
Defunción	217	252
TEP	51 (23,5)	58 (23,0)
Desconocido	22 (14,7)	48 (19,0)
Muerte súbita	9 (4,1)	3 (1,2)
Infección	31 (14,3)	34 (13,5)
Insuficiencia respiratoria	22 (10,1)	28 (11,1)
Hemorragia	17 (7,8)	25 (9,9)
Neoplasia	12 (5,5)	3 (1,2)
Insuficiencia cardíaca	11 (5,1)	16 (6,3)

6.4. RECIDIVA POST-TRATAMIENTO

Se realizó un análisis para ajustar un modelo de Cox para encontrar las variables asociadas con la tasa de recidiva post-tratamiento en los pacientes con ETEV idiopática. Las variables incluidas en el modelo inicial fueron la edad, la procedencia, el efecto período, la TVP bilateral, la presencia de trombofilia, el filtro de vena cava y el tiempo de tratamiento anticoagulante.

Ninguna variable se asoció con la tasa de recidiva post-tratamiento en el análisis multivariable.

Al evaluar el efecto del tratamiento por las potenciales variables de confusión, así como las de interacción, detectadas en el análisis univariable

($p < 0,20$) y en el análisis estratificado, las razones de tasas (HR) se aproximan al efecto nulo. La HR en < 3 meses fue 1,11 (IC95% 0,60-2,04), de 3-6 meses 1,11 (IC95% 0,69-1,78) y de 6-12 meses 1,15 (IC95% 0,74-1,80), respecto a los tratados > 12 meses, ajustado por edad, trombofilia, procedencia, efecto periodo, TVP bilateral y filtro de vena cava ($p = 0,944$) (tabla 34).

La potencia del estudio, con el tamaño muestral que se tenía, para concluir que las distintas duraciones de tratamiento son equivalentes, en cuanto a la tasa de recidiva post-tratamiento, fue del 74%.

6.5. DEFUNCIÓN POST-TRATAMIENTO

Se realizó un análisis para ajustar un modelo de Cox para encontrar las variables asociadas con la tasa de mortalidad post-tratamiento en los pacientes con ETEV idiopática. Las variables incluidas en el modelo inicial fueron la edad, el sexo, la enfermedad concomitante, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, el filtro de vena cava, la hemorragia, la recidiva, el d-dímero al inicio, el efecto período, el tiempo de tratamiento anticoagulante, la variable de interacción entre la procedencia y el tiempo de tratamiento, y la variable de interacción entre el tipo de ETEV y el tiempo de tratamiento.

Al evaluar el efecto del tratamiento por las potenciales variables de confusión, sin incluir las interacciones, detectadas en el análisis univariable ($p < 0,20$), las razones de tasas (HR) fueron de 1,73 (IC95% 0,81-3,68), 0,85 (IC95% 0,42-1,71) y 0,38 (IC95% 0,18-0,80) para los tratamientos < 3 meses, 3-6 meses y 6-12 meses, respectivamente, frente al tratamiento > 12 meses, ajustado por edad, sexo, enfermedad concomitante, insuficiencia cardíaca,

insuficiencia renal, filtro de vena cava, hemorragia, recidiva, d-dímero al inicio y efecto período ($p < 0,001$) (tabla 34).

Tabla 34. Tiempo de tratamiento ajustado por factores de confusión (NO interacción)				
		HR	IC 95%	P
Tratamiento ajustado en RECIDIVA	<3 mes	1,11	0,60-2,04	0,944
	3-5 mes	1,11	0,69-1,78	
	6-12 mes	1,15	0,74-1,80	
	>12 mes*			
Tratamiento ajustado en DEFUNCIÓN	<3 mes	1,73	0,81-3,68	<0,001
	3-5 mes	0,85	0,42-1,71	
	6-12 mes	0,38	0,18-0,80	
	>12 mes*			

*Categoría de referencia

Al incluir las interacciones, las variables asociadas a la tasa de defunción post-tratamiento en el análisis multivariable fueron (tabla 35): edad ($p < 0,001$), la insuficiencia renal ($p = 0,028$), la hemorragia ($p < 0,001$), el efecto período ($p < 0,001$) y las variables tipo de ETEV ($p = 0,057$) y tiempo de tratamiento ($p = 0,006$). Se detectó interacción entre el tipo de ETEV y el tiempo de tratamiento anticoagulante (p interacción $0,026$).

Tabla 35. Variables asociadas de forma independiente con la mortalidad post-tratamiento				
		HR	IC 95%	P
Edad	<40*			
	40-60	3,10	0,37-26,00	<0,001
	>60	9,29	1,28-67,55	
Tipo de ETEV		SEGÚN ESTRATO TIEMPO DE TRATAMIENTO (P interacción 0,026)		
> 3 meses	TVP*			
	TEP	3,09	1,24-7,71	0,063
	TEP+TVP	1,29	0,35-4,78	
3-5 meses	TVP*			
	TEP	1,07	0,40-2,83	0,346
	TEP+TVP	2,00	0,82-4,89	
6-12 meses	TVP*			
	TEP	1,60	0,59-4,30	0,368
	TEP+TVP	0,57	0,12-2,65	
> 12 meses	TVP*			
	TEP	0,13	0,02-1,07	0,057
	TEP+TVP	0,55	0,14-2,08	
Insuficiencia Renal	SÍ			
	NO*	1,83	1,09-3,05	0,028
Hemorragia	GRAVE	6,41	3,61-11,40	
	LEVE	0,66	0,16-2,77	<0,001
	NO*			
Tiempo de tratamiento		SEGÚN ESTRATO TIPO ETEV (P interacción 0,026)		
TVP	<3 mes	0,69	0,26-1,81	
	3-5 mes	0,43	0,18-1,01	0,006
	6-12 mes	0,21	0,08-0,54	
	>12 mes*			
TEP	<3 mes	15,97	1,98-128,72	
	3-5 mes	3,45	0,40-29,37	0,001
	6-12 mes	2,47	0,30-20,15	
	>12 mes*			
TVP+TEP	<3 mes	1,62	0,32-8,33	
	3-5 mes	1,57	0,40-6,14	0,025
	6-12 mes	0,22	0,04-1,30	
	>12 mes*			
Efecto Período	2000-2002	0,34	0,17-0,65	
	2003-2005	0,40	0,23-0,69	<0,001
	2006-2009*			

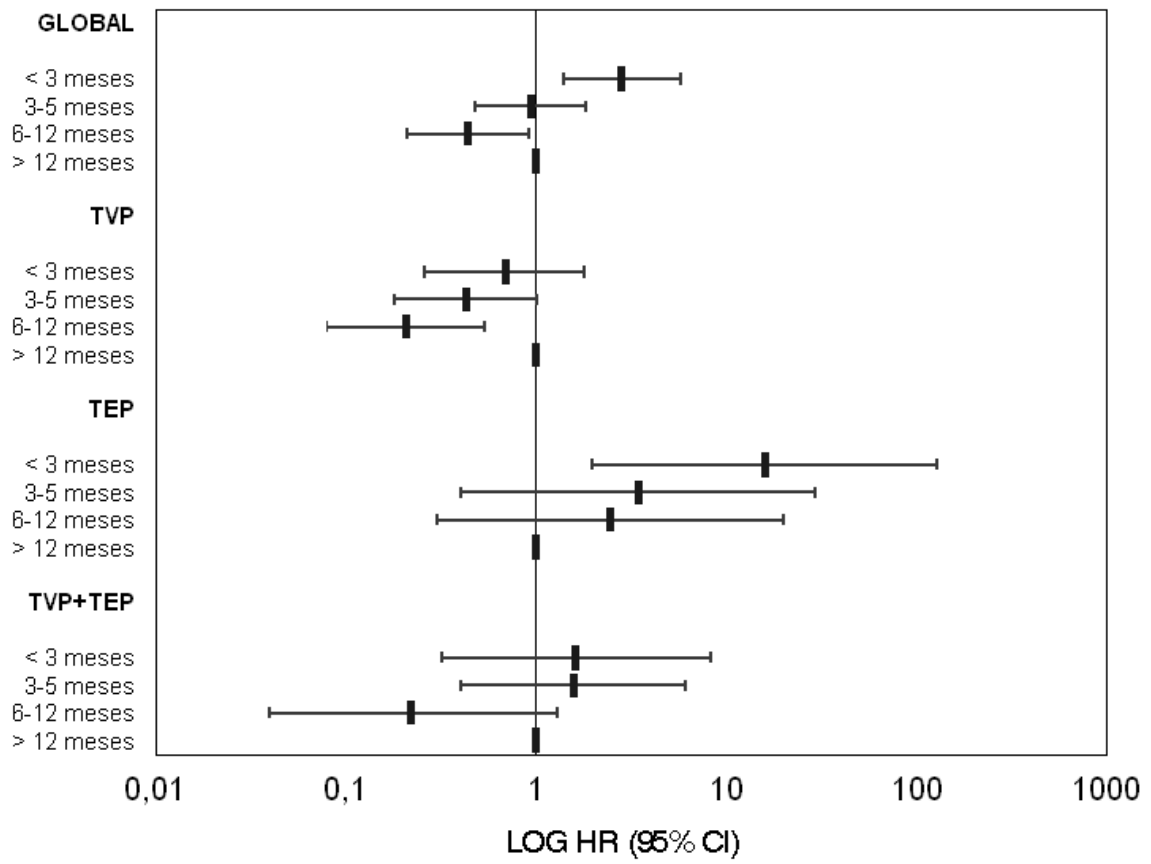
*Categoría de referencia

En los pacientes con TVP el efecto ajustado del tratamiento fue 0,69 (IC95% 0,26-1,81), 0,43 (IC95% 0,18-1,01) y 0,21 (IC95% 0,08-0,54) para los tratamientos <3 meses, 3-6 meses y 6-12 meses, respectivamente, frente al tratamiento >12 meses, ajustado por edad, insuficiencia renal, hemorragia y efecto período ($p=0,006$).

En los pacientes con TEP el efecto ajustado del tratamiento fue 15,97 (IC95% 1,98-128,72), 3,45 (IC95% 0,40-29,37) y 2,47 (IC95% 0,30-20,15) para los tratamientos <3 meses, 3-6 meses y 6-12 meses, respectivamente, frente al tratamiento >12 meses, ajustado por edad, insuficiencia renal, hemorragia y efecto período ($p=0,001$).

En los pacientes con TVP+TEP el efecto ajustado del tratamiento fue 1,62 (IC95% 0,32-8,33), 1,57 (IC95% 0,40-6,14) y 0,22 (IC95% 0,04-1,30) para los tratamientos <3 meses, 3-6 meses y 6-12 meses, respectivamente, frente al tratamiento >12 meses, ajustado por edad, insuficiencia renal, hemorragia y efecto período ($p=0,025$) (figura 28).

Figura 22. Gráfico barras de error. Efecto del tratamiento ajustado por tipo de ETEV (interacción), edad, insuficiencia renal, hemorragia y efecto período.



DISCUSIÓN

1. RECIDIVA DE ETEV

Los resultados de nuestro estudio muestran que una vez suspendida la anticoagulación, la tasa de recidiva de ETEV en pacientes con ETEV idiopática aumenta con el tiempo, alcanzando una probabilidad acumulada del 16,5 % a los 18 meses. Esta probabilidad de recidiva es similar a las publicadas previamente en estudios similares (38;116;133;166). Sin embargo, a diferencia de estos estudios previos, nuestra cohorte es exclusivamente de pacientes con ETEV idiopática, definida según criterios aceptados en las últimas guías de práctica clínica de la ACCP en 2008 (138). Los estudios que, como el nuestro, se realizaron en pacientes con ETEV idiopática, el riesgo de recidiva tras 3-6 meses de anticoagulación varía entre un 5% y un 15% en el año siguiente a la suspensión de la anticoagulación (30;33;123;166) excepto en un estudio que alcanzó un 27% de riesgo de recidiva al año (31). En nuestro estudio, concretamente, la probabilidad acumulada de recidiva al año de suspender el tratamiento anticoagulante fue del 11,7%. El único estudio prospectivo de cohortes publicado que, al igual que el nuestro, aporta información sobre el riesgo de recidiva a largo plazo en pacientes con ETEV idiopática es de un solo centro italiano conducido por Prandoni (166), y en este estudio, la incidencia acumulada de recidiva tras la suspensión del tratamiento fue del 15,0%.

Aunque fue algo insuficiente el seguimiento de la cohorte a partir de los 18 meses en la muestra seguida tras la suspensión del tratamiento y, a partir de 36 meses, en la muestra con ETEV idiopática seguida desde el evento índice de ETEV, se puede observar que la pendiente de la curva de probabilidad acumulada de recidiva se mantiene positiva, lejos de alcanzar una zona de meseta. Este hecho refuerza la idea de la ETEV idiopática como

enfermedad crónica cuyo riesgo de recidiva se mantiene presente incluso años después del evento índice, o de la suspensión del tratamiento, como también se ha evidenciado en otros estudios (38;137;166). En estos estudios, con un seguimiento mayor, se observó que el riesgo de recidiva, aunque persistentemente elevado con el paso de los años, declina con el tiempo, sin alcanzar una zona de meseta. Aunque este riesgo de recidiva parezca declinar con los años hasta un 2-3,8% por año (38;166), con un riesgo acumulado estimado del 45% a los ocho años, lo que no se sabe es, si prolongando aún más la duración del tratamiento anticoagulante se alcanzaría un punto en que al suspender el tratamiento estuviéramos en esta parte de la curva con una tasa de recidiva establemente baja y, en tal caso, cuanto tiempo sería necesario prolongarlo.

Al analizar la posible influencia del tiempo de anticoagulación recibido en la tasa de recidiva tromboembólica post-tratamiento, observamos un efecto prácticamente nulo, tanto en el análisis univariable, como en el multivariable, controlado por posibles factores de confusión e interacción. Por tanto, en contraste con el estudio de Prandoni (166), no se observó que los pacientes con tratamiento más prolongado tuvieran menor probabilidad de recidiva. El estudio LAFIT de Kearon (31), fundamentalmente, aunque también otros estudios, observaron que la tasa de recidiva de los pacientes con TVP idiopática que mantenían tratamiento anticoagulante era menor mientras estaban recibiendo dicho tratamiento, que la tasa de recidiva de los pacientes que habían suspendido la terapia anticoagulante a los tres meses. Por ello, el estudio se suspendió tempranamente y no se supo qué ocurría posteriormente al suspender también el tratamiento en los pacientes asignados a la terapia

más prolongada, es decir, si esta protección frente a la recidiva se mantenía también tras finalizar el tratamiento.

La probabilidad acumulada de recidiva, prácticamente se igualó en torno a los 18 meses en los cuatro grupos de tratamiento, aunque, bien es verdad, que no se observaron grandes diferencias en ningún momento del período de seguimiento. El fenómeno de “catch up” descrito en los estudios DURAC, WODIT y WODIT-PE (30;33;137), tras 10, algo más de 2 y algo más de 1 año de seguimiento, respectivamente, completó en cierto modo los hallazgos encontrados en el ensayo clínico de Kearon (31). Los resultados de estos estudios mostraron que el beneficio clínico obtenido durante la terapia anticoagulante oral cuando se prolongaba de 3 a 12 meses, no se mantenía tras la suspensión de la misma, alcanzando unas tasas de recidiva similares en ambos grupos a los 10 años en el caso del estudio DURAC (137), y algo más de 24 y 12 meses en los estudios WODIT Y WODIT-PE (30;33), respectivamente. En el estudio DURAC se incluyeron pacientes con ETEV idiopática y secundaria, mientras que en los estudios WODIT y WODIT-PE sólo se incluyeron pacientes con TVP idiopática y TEP idiopático, respectivamente. Nuestros hallazgos, aunque la metodología difiere de estos estudios, sugieren igualmente que prolongar la terapia anticoagulante más allá de tres meses en los pacientes con ETEV idiopática simplemente retrasa las recidivas hasta la suspensión de la anticoagulación, y no supone una reducción del riesgo de recidiva. En este sentido, Ost (170), analizó la tasa de recidiva tras la suspensión del tratamiento en pacientes con ETEV secundaria e idiopática, realizando un meta-análisis. Once estudios compararon la terapia anticoagulante corta (mediana de 1,5 meses) frente a la larga (mediana de 6

meses) con una mediana de seguimiento de 18 meses. Hubo 136 recidivas en los 2645 persona-año de seguimiento en los pacientes con terapia prolongada (5,2 eventos/100 persona-año) comparado con 192 recidivas de 2501 persona-año de seguimiento en los pacientes con terapia corta (7,2 eventos/100 persona-año) ($p=0,04$). Los autores concluyeron que, a pesar del fenómeno “catch up” en los brazos de terapia prolongada, el tratamiento más duradero redujo las recurrencias de forma significativa. Sin embargo, dado que el período de seguimiento fue de unos 18 meses, queda la duda razonable, de que si el seguimiento se hubiera prolongado a más de 8 años, estas diferencias se hubieran mantenido significativas.

La verdadera pregunta, por lo tanto, no radica en el tiempo de tratamiento, es decir, si terapia corta frente a prolongada, sino en terapia definida en un número concreto de meses frente a terapia indefinida. Esto es debido a la creciente opinión actual de que no importa cuánto se prolongue el tratamiento anticoagulante ya que, una vez suspendido, se producirá un aumento de incidencia de recidiva y el fenómeno de “catch up”.

Estos hallazgos se deben interpretar con precaución dado que, al ser un estudio observacional, las decisiones en la duración del tratamiento anticoagulante como profilaxis secundaria a largo plazo, fueron tomadas de forma individual por el médico responsable de cada paciente. Aunque estos resultados apoyan los de varios ensayos clínicos y un meta-análisis que sugieren que prolongar la anticoagulación más allá de 3-6 meses no confiere mayor ventaja sobre los períodos de anticoagulación más cortos (30;33-35;120), contrasta en cambio con los resultados obtenidos en otros ensayos clínicos (31;137;149) y con los de varios meta-análisis (126;170).

La alta incidencia de recidiva observada en nuestro estudio y en otros de mayor seguimiento, tras la suspensión de la terapia anticoagulante en pacientes con ETEV idiopática ($\approx 45\%$ a los 8 años) sugiere que todos o algunos pacientes con ETEV idiopática deberían ser tratados de forma indefinida para prevenir las recidivas y las recidivas mortales.

Se ha observado que aquellos pacientes con ETEV idiopática tienen un riesgo de recidiva tromboembólica similar a aquellos con ETEV secundaria a un factor de riesgo permanente y más del doble de riesgo que aquellos con ETEV secundaria a un factor de riesgo temporal (30;33;121;137;166). Sin embargo, muy pocos estudios han analizado las características de los pacientes con ETEV idiopática que se asocian a una mayor tasa de recidiva y, por lo tanto, ayude a seleccionar qué pacientes se beneficiarían de una anticoagulación más prolongada. Prandoni (166), observó que la presencia de trombofilia, la presentación clínica en forma de TVP primaria, el incremento de la edad y la duración corta (<6 meses) del tratamiento anticoagulante se asociaban con una mayor tasa de recidiva en pacientes con ETEV idiopática. En nuestro estudio, no encontramos asociación entre las variables del mismo y el riesgo de recidiva post-tratamiento, es decir, no se observó ninguna variable predictora de recidiva tras la suspensión del tratamiento, en contraste con lo observado en el estudio de Prandoni (166).

Por otra parte, realizamos un análisis de las posibles variables asociadas con la recidiva tras un primer episodio de ETEV idiopático, es decir, desde el momento en que el paciente presenta el evento tromboembólico índice, y no desde la suspensión de la terapia anticoagulante, de tal manera que ayude a predecir qué características del paciente se asocian a un mayor

riesgo de recidiva tras un primer evento de ETEV idiopática. En este caso únicamente encontramos asociación independiente con una mayor tasa de recidiva, la colocación del filtro de vena cava, que aumenta más de cuatro veces el riesgo, y la TVP como evento índice, que al igual que en el estudio de Prandoni (166), aumenta el riesgo de recidiva frente a los pacientes que se presentan con TEP como evento índice. El resto de variables de estudio, entre las que se encontraban la edad y la trombofilia, no se mostraron asociadas con la tasa de recidiva.

Nuestro estudio apoya el hecho de que sí el evento índice es idiopático confiere un riesgo tan importante de recidiva por sí mismo, que enmascare o, más bien, neutralice otros posibles efectos de factores de riesgo dentro del subgrupo de pacientes con ETEV idiopática, tales como la edad, la presencia de trombofilia, o las características del evento índice (bilateral, proximal). Es decir, mientras que en otros subgrupos de pacientes estos factores han demostrado aumentar el riesgo de recidiva, en los pacientes con ETEV idiopática la presencia de estos mismos factores no aumenta aún más el elevado riesgo de recidiva inherente a estos pacientes.

A pesar del uso cada vez más frecuente de los filtros de vena cava inferior, los datos clínicos sobre su eficacia y seguridad en pacientes con ETEV aguda son escasos. Existen muy pocos datos basados en población que describan la frecuencia de inserción de filtros de vena cava inferior en pacientes con ETEV, y la frecuencia de fracasos o contraindicaciones de la terapia anticoagulante, así como de la frecuencia de complicaciones asociadas al filtro. Ningún estudio, hasta donde nosotros sabemos, ha publicado estos datos en el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática. Esta escasez de datos

ha hecho que las recomendaciones en cuanto a las indicaciones de su inserción en las guías clínicas estén basadas en pocos y pequeños estudios y que probablemente haya una sobre-utilización en los pacientes con ETEV, con indicaciones que se salen de las guías clínicas (pacientes de alto riesgo respiratorio, cirugías, etc.). Tampoco se conocen las diferencias en el comportamiento en los distintos subgrupos (ETEV idiopática/secundaria), muy probables por otra parte, dadas las diferencias en cuanto a incidencia de recidiva, defunción, enfermedades concomitantes, etc., en estos subgrupos.

En nuestro estudio la colocación de filtro de vena cava inferior se realizó tan sólo en un 1% (91 pacientes) de la muestra total de ETEV idiopática. La colocación del filtro de vena cava se asoció claramente con la tasa de recidiva tromboembólica (HR 4,26; IC95%: 2,43-7,46, $p < 0,001$). Estos resultados difieren en cierto modo con los encontrados en el estudio de Spencer (2010) (178). En este estudio la inserción de filtro se realizó en un 13,1% de la muestra de pacientes con ETEV (idiopática y secundaria). A diferencia de nuestro estudio, se encontró una tendencia, aunque no significativa, a mayor incidencia de TEP en los pacientes sin filtro de vena cava (5,3%) respecto a los pacientes con filtro (1,7%) ($p = 0,18$). En cambio, al analizar la recidiva de TVP encontraron mayor incidencia en los pacientes con filtro (21,0%) que en aquellos sin filtro de vena cava (14,9%) ($p = 0,009$). En nuestra evaluación de la recidiva en los pacientes con filtro de vena cava no diferenciamos entre TEP o TVP pero la frecuencia fue similar para ambos con un 46,2% de las recidivas tras la inserción del filtro en forma de TEP y un 53,8% en forma de TVP.

Históricamente, la inserción de un filtro de vena cava en pacientes con ETEV es la última opción terapéutica para prevenir el TEP. Las guías de

práctica clínica de la ACCP recomendaban la colocación del filtro únicamente si existía alguna contraindicación o complicación por la terapia anticoagulante o en caso de recidiva de ETEV a pesar de la anticoagulación (179). La colocación del filtro nunca se ha recomendado como tratamiento primario de la ETEV. Existen riesgos asociados al uso del filtro de vena cava inferior, incluyendo la hemorragia, la trombosis local, la posición incorrecta o desplazamiento del filtro, y el doble de riesgo de recidiva de TVP en el miembro ipsilateral (180). En nuestro estudio no disponíamos de la información en los pacientes con recidiva de TVP de todos los pacientes pero la recidiva fue en el lado ipsilateral en el 100% de los que se conocía este dato. En las guías más recientes de la ACCP de 2008 (138), se han reducido aún más las indicaciones para la inserción de filtro de vena cava, limitándose a los pacientes con TVP en extremidades inferiores en que la anticoagulación no es posible debido al riesgo de sangrado.

Concretamente, en estas últimas guías se consideran tres tipos de indicaciones para la implantación del filtro de la vena cava inferior: absolutas, relativas y profilácticas. Las indicaciones absolutas son contraindicación para anticoagulación, fracaso de la misma o trombopenia asociada a la heparina. Las indicaciones relativas son embolismo pulmonar en paciente con escasa reserva cardiopulmonar, pacientes con edad avanzada y riesgo de caídas, neoplasias con potencial riesgo de sangrado y procedimientos con riesgo de sangrado. Las indicaciones profilácticas son pacientes sin ETEV con traumatismos mayores, cirugía de médula espinal o cirugía bariátrica (181-188).

El uso de los filtros de la vena cava inferior ha aumentado en las últimas dos décadas, probablemente por la mejora en la tecnología de los mismos,

liberalización en las indicaciones y aumento de la apreciación de la morbilidad potencial de la ETEV. El número absoluto de implantación de los filtros ha aumentado drásticamente desde la década de los 90; se ha observado una disminución en el uso de filtros con indicación absoluta de forma no significativa y un aumento significativo en el uso de filtros de forma profiláctica (protección en neurocirugías, cirugía bariátrica, lesiones medulares, traumatismo con múltiples fracturas o fractura de pelvis) existiendo similitud en la inserción de filtros con indicaciones relativas (189). En nuestro estudio, aproximadamente el 28% de los pacientes con filtro no tenían indicación absoluta para la colocación del filtro.

A pesar del aumento en el uso de los filtros “profilácticos”, no existe ningún ensayo de calidad que justifique estas indicaciones, esta decisión se basa en series de casos y en la opinión de expertos (187).

En el ensayo clínico randomizado PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) se evaluó la eficacia de los filtros de vena cava asociado a anticoagulación frente al tratamiento anticoagulante sólo en pacientes con TVP en miembros inferiores (180). Similar a nuestros resultados, a los dos años de seguimiento el uso de filtro de vena cava se asoció con un incremento del riesgo de recidiva de TVP en extremidades inferiores sin que ello supusiera un efecto en la mortalidad. En el seguimiento a 8 años de este mismo estudio (190) se observó que se mantenía el incremento de riesgo de TVP en los pacientes con filtro, pero, en cambio, y de forma similar al estudio de Spencer (178), la inserción del filtro de vena cava se asoció a una reducción del riesgo de TEP ($p=0,008$). No se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad y síndrome post-trombótico en ambos

grupos. En un estudio de caso-control poblacional, White (2000) (191) comparó la evolución tras ETEV aguda en 3632 pacientes en los que se había implantado un filtro de vena cava inferior, y 64333 pacientes en los que no se implantó ningún filtro. Al contrario que los resultados del estudio Spencer (178) y, de cierta manera, a diferencia de nuestro estudio, al año de seguimiento la tasa de recidiva de TEP no difirió significativamente entre los dos grupos.

Nuestro estudio encontró una asociación independiente entre el filtro de vena cava y el riesgo de recidiva, que es consistente con los resultados de otros estudios. Nosotros no evaluamos por separado la recidiva como TEP o TVP, ni realizamos un estudio exhaustivo sobre las características de los pacientes de ambos grupos, como en otros estudios previos, debido a que no era el objetivo principal del estudio, por lo que las conclusiones han de ser cautas. Sin embargo, nuestros resultados aportan información no publicada previamente sobre el comportamiento a largo plazo del subgrupo de pacientes con ETEV idiopática con filtro de vena cava. Al igual que estos pacientes tienen un comportamiento diferente respecto a otros subgrupos de pacientes (ETEV secundaria a factor permanente/transitorio), en cuanto a recidivas, hemorragias, muertes y sus asociaciones con otras variables, es importante también conocer la evolución de los pacientes en los que se inserta un filtro en este subgrupo, para que ayude en la toma de decisiones. De esta manera, las guías clínicas para el uso de filtros de vena cava inferior podrían mejorar, desarrollando indicaciones más explícitas, específicas para cada subgrupo de pacientes, identificando aquellos que más se beneficiarían de la inserción de un filtro.

El papel de la trombofilia en el riesgo de recidiva tromboembólica aunque todavía controvertido, parece que cada vez tiene más evidencia (192).

Aún así existen muchos estudios tanto a favor (168;193-195) como en contra (115;164;167;196-198) de esta asociación; sin embargo, la mayoría de estos estudios incluían grupos de pacientes con riesgos heterogéneos (ETEV idiopática/secundaria), salvo el de Prandoni (2007) (166), en el que sí encontró que en el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática la trombofilia se asociaba a un mayor riesgo de recidiva tromboembólica. En nuestro estudio, la trombofilia no se asoció con la tasa de recidiva en los pacientes con ETEV idiopática, ni tampoco con la recidiva post-tratamiento. Sin embargo, el screening de trombofilia se realizó en menos del 25% de los pacientes en la muestra total, y menos del 40% en la muestra de seguimiento post-tratamiento. Los tests de trombofilia no se centralizaron y la indicación de su realización fue tomada individualmente por el médico responsable de cada paciente. Por todo ello, en este sentido, nuestros resultados deben interpretarse con precaución.

Otra limitación de nuestro estudio, en este sentido, fue que no se analizaron individualmente las distintas alteraciones trombofílicas. De hecho, en otros estudios, como el de DURAC (137), se observó que la influencia de algunos de los factores de riesgo trombofílicos en el riesgo de recidiva variaba según el período de observación. Mientras que la presencia de anticuerpos anticardiolipina se mostraron como predictores de recidiva a los 4 años de seguimiento, posteriormente, a los 10 años no mostraron asociación con la recidiva. Inversamente ocurrió con el factor V Leiden y la elevación del PAI-1, que no mostrándose como un factor de riesgo importante tras los primeros años, posteriormente, a los 10 años emergieron como potentes factores de riesgo de recidiva. Esto fue interpretado por los autores como una posible consecuencia de las distintas propiedades de los distintos factores, según

tengan mayor impacto en la fase inicial de la trombosis o, en cambio, en el caso de los defectos genéticos, ganen importancia en un momento más a largo plazo. En el estudio de Prandoni (2007) (166), donde sí se encontró asociación entre la presencia de trombofilia y la recidiva tromboembólica, los factores que se evaluaron dentro de la trombofilia fueron los déficit de antitrombina, proteína C y proteína S, el factor V Leiden, la mutación G20210 de la protrombina y la presencia de anticoagulante lúpico.

El riesgo de recidiva no aumentó con la edad, al igual que en el estudio de Eichinger (2004) (145). Aunque esto va en contra de los resultados encontrados en el estudio de Prandoni (2007) (166), el efecto de la edad que encontraron en el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática de su estudio fue débil, con una razón de tasas de 1,09 (IC95% 1,00-1,20). Es sabido que la ETEV aumenta su incidencia con la edad y existen también otras evidencias que apoyan la teoría del aumento de la hipercoagulabilidad sanguínea con la edad, y por tanto del riesgo tromboembólico venoso (199). Por ejemplo, en el estudio PROLONG (200) los pacientes más añosos tuvieron con mayor frecuencia D-dímeros alterados tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en comparación con los pacientes más jóvenes. Sin embargo, como ya se ha comentado, es posible que la edad suponga un factor de riesgo tromboembólico en ciertos subgrupos, los de menor riesgo, mientras que en otros con mayor riesgo debido a otros factores, como la naturaleza idiopática de la ETEV, que lleva en sí misma una gran carga de hipercoagulabilidad inherente, se disipe o neutralice el efecto de la edad.

Al igual que lo publicado en algunos estudios (133;145;166) pero en desacuerdo con otros estudios (148;169;201), se encontró un riesgo similar de

recidiva en ambos sexos. La diferencia metodológica fundamental respecto a los estudios que contrastan con nuestros resultados es que nuestra cohorte es exclusivamente de pacientes con ETEV idiopática, mientras que en los otros, algunos de ellos revisiones sistemáticas, incluían grupos de pacientes con riesgos heterogéneos (ETEV idiopática/secundaria).

En contraste con el estudio de Eichinger (2004) (145) donde se observó el doble de riesgo de recidiva en los pacientes con TEP frente a aquellos con TVP como evento índice, y con el estudio DURAC (137) y un meta-análisis de 2003 (35), donde se observó un riesgo similar, en nuestro estudio los pacientes con TEP tuvieron menor tasa de recidiva que aquellos con TVP, como también se ha visto en otros estudios (166). Esta asociación, no se encontró, en cambio, entre la TVP y la tasa de recidiva post-tratamiento.

Tanto en la muestra total de ETEV idiopática, como en la seguida tras la suspensión del tratamiento, se observó que los pacientes con TVP recidivaron más a TVP que a TEP, mientras que los pacientes con TEP recidivaron más a TEP que a TVP. Los pacientes con TVP+TEP también recidivaron con más frecuencia a TEP que a TVP. Estos resultados apoyan los obtenidos en estudios previos (30;33;145;166).

La TVP proximal no mostró mayor riesgo de recidiva frente a la TVP distal. Esto contrasta con los hallazgos encontrados en otros estudios (133;137), sin embargo estos estudios no seleccionaron pacientes con ETEV idiopática, sino que incluyen también ETEV secundaria, por lo que no son comparables. Lo mismo ocurrió con los pacientes con TVP bilateral frente a

unilateral, y TVP en extremidades inferiores frente a superiores, no mostrando asociación con la tasa de recidiva.

Los pacientes con TVP que recidivaron a TVP, recidivaron con más frecuencia en el miembro ipsilateral que en el contralateral, tanto en la muestra total de ETEV idiopática (66,1/33,9), como la muestra seguida tras la suspensión del tratamiento (61,5/38,5). Si tenemos en cuenta las recidivas de estos pacientes a TEP, el resultado observado es que aproximadamente la mitad de los pacientes con TVP recidivan a TEP o a TVP en el miembro contralateral, y la otra mitad al miembro ipsilateral. Estos resultados son similares a otros estudios (38) y difieren respecto a otros donde la frecuencia de recidiva en el miembro contralateral es superior (33;129). Igualmente, la frecuencia de implicación del miembro contralateral, así como de que el evento recidivante consista en un TEP, en lugar de una TVP en el miembro ipsilateral, apoya la teoría de que la naturaleza idiopática de la ETEV supone un estado de hipercoagulabilidad subyacente persistente, más que un riesgo aumentado de recidiva resultado de una alteración anatómica. En último término, confirma el alto riesgo de recidiva en los pacientes con ETEV idiopática, cuando se suspende la terapia anticoagulante, debido a dicho estado de hipercoagulabilidad, más que a la resolución o no del problema anatómico.

La enfermedad concomitante, la insuficiencia cardíaca, la patología pulmonar, la disfunción del ventrículo derecho y la insuficiencia renal, no se mostraron asociadas en ningún caso con la tasa de recidiva tromboembólica. De la misma forma, la procedencia del paciente tampoco se asoció con la recidiva. Es decir, los pacientes que desarrollaron ETEV idiopática en el hospital, no se mostraron con mayor riesgo de recidiva en el seguimiento que

aquellos que la desarrollaron ambulatoriamente. No hay muchos estudios, respecto a este punto, publicados. RIETE publicó un estudio sobre el impacto a corto plazo de la procedencia del paciente, donde se observó una mayor mortalidad por TEP en los pacientes que desarrollaron la ETEV estando hospitalizados, frente a los ambulatorios (202).

Los niveles de D-dímeros al diagnóstico del evento tromboembólico, no se asociaron con la tasa de recidiva en ningún caso. De la misma forma, los niveles de d-dímeros medidos al mes tras la suspensión del tratamiento, tampoco se asociaron con la tasa de recidiva post-tratamiento. En el primer caso, no se ha publicado previamente ninguna evidencia sobre el poder predictivo del d-dímero al diagnóstico en la tasa de recidiva tromboembólica, aunque como veremos después, sí que puede tener relevancia en la tasa de mortalidad, es decir, como factor pronóstico. Sin embargo, son múltiples los estudios que han mostrado una asociación entre los niveles de D-dímero tras la suspensión del tratamiento (1 mes después) y el riesgo de recidiva (203). El D-dímero es un producto de la lisis del coágulo de fibrina considerado un marcador indirecto de la activación de la coagulación. Su papel en el diagnóstico de los pacientes con ETEV aguda sintomática está bien establecido, debido a su alto valor predictivo negativo (204). Primeramente en un estudio prospectivo observacional (139) se observó que la tasa de D-dímero anormal tras la suspensión de la anticoagulación aumentaba a medida que pasaban los meses, y que la tasa de recidiva tromboembólica fue significativamente mayor en los sujetos con D-dímero anormal a los tres meses de la suspensión del tratamiento anticoagulante frente a los que lo tuvieron normal. Posteriormente, estos mismos autores, encontraron que los D-dímeros

alterados al mes de la suspensión del tratamiento también se asociaban con una mayor recidiva (HR= 2,43; IC95%: 1,18-4,61), tratándose en este caso de pacientes con ETEV idiopática, siendo esta asociación aún más fuerte en los pacientes con trombofilia (HR= 8,34; IC95%: 2,72-17,43) (168).

Más tarde fue publicada una revisión sistemática que confirmó este papel del D-dímero tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en la predicción de recidivas. En 2006 los autores del estudio PROLONG, randomizado y prospectivo, evaluaron las recidivas tras un primer episodio de ETEV. Los pacientes con D-dímero normal no continuaron con la anticoagulación, mientras que los pacientes con D-dímero anormal fueron asignados a reiniciar o no el tratamiento anticoagulante. Los resultados fueron publicados para un seguimiento de 18 meses (205) y, posteriormente de 2,55 años (206). En ambos casos, el D-dímero elevado tras un mes de suspensión de la terapia anticoagulante se asoció con un mayor riesgo de recidiva. La tasa de recidiva fue mayor en los pacientes con D-dímero post-anticoagulación anormal que mantuvieron suspendida la anticoagulación (23,1%, 9,6% persona-año) que en aquellos con D-dímero anormal que reiniciaron la anticoagulación (5,0%, 2,0% personas-año, HR= 3,76; p=0,008). La tasa de recidiva fue mayor en los pacientes con D-dímero anormal que no continuaron con anticoagulación que en aquellos con D-dímero normal (13,2%, 5% personas-año; HR= 1,70; p=0,045). Estos últimos presentaron más recidiva que los pacientes que con D-dímero anormal reiniciaron la anticoagulación (HR= 2,7, p=0,042).

Otro estudio, PROLONG II, de los mismos investigadores (207), evaluó la utilidad de la repetición de la determinación del D-dímero en los pacientes

con ETEV idiopática con D-dímero normal al primer mes tras la suspensión de la anticoagulación, en los meses posteriores. Se observó que los pacientes con ETEV idiopática y con D-dímero normal al mes post-tratamiento, que al tercer mes presentaban D-dímero anormal y de forma mantenida en los siguientes meses tuvieron mayor tasa de recidiva que aquellos que mantuvieron los D-dímeros normales en las sucesivas determinaciones.

Por último, otro análisis del estudio PROLONG multicéntrico randomizado que evaluó el valor predictivo de recidiva, de la combinación del D-dímero y la obstrucción venosa residual, por ecografía-doppler, en pacientes con TVP idiopática, mostró que mientras el D-dímero sí reafirmaba su asociación con la recidiva, la obstrucción venosa residual no se asociaba con un mayor riesgo de la misma (208).

Si observamos la tasa de recidiva de los pacientes con D-dímero normal en el estudio PROLONG (205), se puede observar que aún siendo menor que en el grupo de D-dímero anormal sin tratamiento, es elevada, y significativamente mayor que en los pacientes que, aún con D-dímero anormal, reiniciaron la anticoagulación. Si a esto le sumamos que el estudio no se realizó exclusivamente en pacientes con ETEV idiopática, podemos asumir, que aún podría ser mayor. Por lo tanto, estos estudios, no resuelven la pregunta sobre la necesidad de anticoagular de forma indefinida a los pacientes con ETEV idiopática, independientemente de los niveles de D-dímero post-tratamiento, dado que aún pudiendo seleccionar pacientes con menor riesgo, éste sigue siendo elevado. En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre los pacientes con D-dímero normal o elevado post-tratamiento

pero nuestros datos están muy limitados porque en la mayoría de los casos no disponíamos de éstos.

2. HEMORRAGIA

La probabilidad acumulada de hemorragia, que incluyó hemorragias mayores y menores, durante y tras la suspensión del tratamiento, alcanzó un 9,9% (EE 0,7%) a los 3 años. Sin embargo, la pendiente de la curva de la probabilidad acumulada de hemorragia fue claramente más positiva en los primeros 6 meses de seguimiento. A los 6 meses del evento tromboembólico la probabilidad acumulada de hemorragia fue de 4,7% (EE 0,2%). Tras estos primeros 6 meses, la probabilidad acumulada aumentó cada año (segundo y tercero) tan sólo un 1,7%. La hemorragia mayor supuso algo menos de la mitad de las hemorragias. Debido a limitaciones metodológicas no se evaluó específicamente la tasa de hemorragia en los pacientes durante el tratamiento, sino que se tuvieron en cuenta también las hemorragias post-tratamiento. Sin embargo, casi el 90% de los pacientes que tuvieron hemorragia, ésta se produjo mientras el enfermo estaba con tratamiento anticoagulante, y tan solo en el 10% la hemorragia se produjo en ausencia de tratamiento anticoagulante. No se puede afirmar, en cualquier caso, debido a esta limitación, que esta disminución en la inclinación de la pendiente de la curva tras los primeros 6 meses se deba también al descenso del riesgo de hemorragia observado en estudios previos tras el período inicial de anticoagulación o sólo a que a medida que pasaba el tiempo, el número de pacientes en tratamiento anticoagulante descendía.

La extensión de la terapia anticoagulante tiene menor riesgo de hemorragia mayor comparado con el inicio de la anticoagulación. La frecuencia de hemorragia mayor tiende a disminuir con el tiempo de anticoagulación. Linkins et al. (209) observó un 2% de riesgo de hemorragia mayor en los primeros tres meses de terapia anticoagulante en pacientes con ETEV secundaria/idiopática comparado con un riesgo de hemorragia mayor de 2,7/100 paciente-año tras los tres primeros meses de anticoagulación. En nuestro estudio, al evaluar en qué momento se daban las hemorragias en los pacientes con hemorragia grave, se observó que casi el 70% de las hemorragias graves fueron en los 3 primeros meses, y el 82,2% en los 6 primeros meses. La hemorragia leve tuvo resultados similares.

Los riesgos de hemorragia mayor con el tratamiento anticoagulante probablemente son diferentes en los pacientes con ETEV secundaria/idiopática respecto a los pacientes con ETEV idiopática debido a las diferencias en las comorbilidades (especialmente enfermedad maligna). El riesgo de hemorragia mayor en los pacientes con ETEV idiopática puede estimarse de los ensayos clínicos sobre la duración de la anticoagulación, donde la hemorragia mayor en pacientes anticoagulados tras completar 3-6 meses de tratamiento se mostró entre un 0,9-3,0% por año (31-33;123;131). Cabe decir, que estas estimaciones están basadas en su mayor parte en observaciones relativamente cortas de tiempo (<3 años de anticoagulación) de los ensayos clínicos sobre la duración de la anticoagulación, excepto el estudio DURAC II (32), que comparaba la anticoagulación indefinida frente a 6 meses tras un segundo episodio de ETEV, siendo en este estudio la incidencia de hemorragia mayor de 8,6% a los 4 años de seguimiento (2,2% por año) en el grupo con

anticoagulación indefinida. En este estudio, la incidencia de hemorragia mayor en el grupo de pacientes tratado 6 meses con anticoagulantes orales fue de 2,7% a los 4 años (0,7% por año), no encontrando diferencias significativas con el grupo tratado indefinidamente (RR 0,3; IC95%: 0,1-1,1). Es muy plausible que el riesgo de hemorragia mayor anual en los años posteriores sea menor que en los primeros años, en los pacientes que mantengan la terapia anticoagulante, pero estos datos no se conocen por completo.

Es también importante destacar que la hemorragia mayor también se da en los pacientes con ETEV tras la suspensión de la terapia anticoagulante. En el estudio THRIVE III, que reclutó predominantemente pacientes con ETEV idiopática que habían completado 6 meses de tratamiento anticoagulante previamente al reclutamiento, se observó un $\approx 0,8\%$ por año aproximadamente de hemorragia mayor en el brazo placebo durante una mediana de seguimiento de 18 meses (210). Esto no fue evaluado en nuestro estudio debido a la metodología del mismo y a que no era un objetivo del trabajo. Al tratarse de un estudio observacional, no se conocía la intención de tiempo de terapia anticoagulante de cada paciente por lo que la duración de la anticoagulación dependía no sólo de la intención del médico al inicio, sino de la evolución del paciente. Debido a esto, los pacientes fueron seguidos tras la suspensión del tratamiento.

En nuestro estudio se observó que los pacientes mayores de 60 años, con enfermedad concomitante, insuficiencia renal, y los que tenían TEP o TVP+TEP tenían más riesgo de hemorragia que aquellos menores de 40 años, sin enfermedad concomitante, ni insuficiencia renal y con TVP como evento índice. De todas ellas la variable más relevante clínicamente fue la presencia

de insuficiencia renal, y por tanto es la presencia de insuficiencia renal la más importante a la hora de seleccionar los pacientes con mayor riesgo de hemorragia.

En un estudio publicado por RIETE (211) se observó que la insuficiencia renal incrementaba la incidencia de TEP mortal y hemorragia mortal a los 15 días del diagnóstico, pero que el riesgo de TEP mortal superaba al de la hemorragia mortal. Los pacientes con insuficiencia renal son habitualmente excluidos de los ensayos clínicos sobre terapia anticoagulante. La influencia de la insuficiencia renal en el riesgo de complicaciones hemorrágicas no está clara. Varios estudios han mostrado que los pacientes con ETEV que tienen insuficiencia renal tienen una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas con dosis terapéuticas de tratamiento anticoagulante con heparina (212-215). Sin embargo, en el estudio de RIETE publicado previamente, la insuficiencia renal también se asoció con el TEP mortal por lo que se concluyó que a pesar del riesgo hemorrágico, estos pacientes requieren del tratamiento anticoagulante tanto, si no más, que los pacientes sin insuficiencia renal. En nuestro estudio, como veremos a continuación, la insuficiencia renal también se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad por cualquier causa, y también con la mortalidad post-tratamiento, en los pacientes con ETEV idiopática, pero no se asoció con la recidiva, ni con la recidiva post-tratamiento.

3. MORTALIDAD A LARGO PLAZO

La pendiente de la curva de la probabilidad acumulada de muerte fue más marcadamente positiva en los primeros 6 meses. A los 6 meses del evento la probabilidad acumulada de defunción fue de 4,3%. Tras el primer año, la probabilidad acumulada aumentó cada año entre un 2% y un 3% en el segundo y tercer año, respectivamente. Tras la suspensión del tratamiento anticoagulante la curva de la probabilidad acumulada de muerte también fue algo más positiva en los primeros 6 meses tras la suspensión que en los siguientes semestres, aunque no de forma tan marcada. La mortalidad que se evaluó fue la mortalidad por cualquier causa. La probabilidad acumulada de supervivencia al año fue del 94,6% (EE= 0,3%), a los 2 años del 92,6% (EE= 0,5%) y a los 3 años 89,6 (EE= 0,9%). Estos resultados son superiores a los observados en el estudio de Prandoni (1996) (38), donde se observó una supervivencia del 83,3% al año y del 80,1% a los 2 años. Estas diferencias probablemente son debidas, entre otras causas, a que en nuestro estudio se excluyeron los pacientes con enfermedad maligna por considerarse ETEV secundaria, mientras que en el estudio de Prandoni el cáncer supuso la primera causa de mortalidad y se asoció con mayor mortalidad (HR= 8,1; IC95%: 3,6-18,1).

Al evaluar la etiología de la mortalidad en los primeros 6 meses tras el evento se observó que la causa más frecuente fue el TEP (28,2%), mientras que la hemorragia mayor sólo supuso un 9,9%. En cambio, al evaluar la etiología de la mortalidad en los primeros 6 meses tras la suspensión del tratamiento, paradójicamente fue algo superior la hemorragia mayor (14,0%) comparado con el TEP (11,6%). Sin embargo, especialmente en éstos, la

etiología desconocida fue muy frecuente (25,6%), prácticamente el doble que la hemorragia o el TEP, por lo que interpretar estos resultados es complejo, y no es un objetivo de nuestro trabajo.

Cierto es, que para ayudar en la evaluación de la duración óptima del tratamiento, lo más útil sería conocer la tasa de mortalidad por recidiva tras la suspensión del tratamiento y la tasa de mortalidad por hemorragia mayor en pacientes que están siendo tratados. Estos datos se han publicado previamente, aunque no en el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática (131;209;216). En una revisión sistemática (216) se identificaron 69 artículos (13 estudios de cohortes prospectivos y 56 ensayos clínicos controlados randomizados), que encontraron que los pacientes con ETEV sintomática que recibían tratamiento anticoagulante al menos 3 meses tenían una tasa de letalidad por hemorragia mayor del 11,3% de las hemorragias mayores (IC95% 7,5%-15,9%). Tras la suspensión de la anticoagulación tasa de letalidad por recidiva tromboembólica fue del 3,6% de las recidivas (IC95% 1,9%-5,7%). La tasa de letalidad de la hemorragia mayor parece, por lo tanto, mayor que la tasa de letalidad de la recidiva, es decir, la hemorragia mayor durante el tratamiento anticoagulante tiene mayor probabilidad de ser mortal, que la recidiva tromboembólica tras la suspensión de la anticoagulación. En nuestro estudio, de las 207 recidivas de ETEV tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en los pacientes con ETEV idiopática, 6 (2,9%) fueron mortales. En cuanto a la hemorragia, de las 420 hemorragias que hubo durante el tratamiento anticoagulante en los pacientes con ETEV idiopática (181 hemorragias mayores), 21 fueron hemorragias mortales (5% de todas las

hemorragias, y 11,6% de las hemorragias mayores). Estos resultados son muy similares a los publicados previamente.

Nuestro estudio no aporta datos precisos sobre la tasa de recidiva mortal en los pacientes con ETEV idiopática tras la suspensión del tratamiento ni de la tasa de hemorragia mayor mortal durante el mismo, pero sí sobre los factores de riesgo asociados con la recidiva y la hemorragia, de forma que se conozca qué pacientes tienen mayor riesgo de recidiva o hemorragia y, secundariamente, de recidiva mortal y hemorragia mayor mortal, respectivamente. Seleccionando los pacientes con mayor riesgo de hemorragia y menor riesgo de recidiva, estamos seleccionando aquellos que menos se beneficiarían de una terapia indefinida, y contrariamente, conociendo el subgrupo de pacientes que mayor riesgo de recidiva tienen y menor de hemorragia, estamos seleccionando aquellos pacientes que más se beneficiarían de una terapia indefinida tras un primer evento de ETEV idiopática. Conociendo por lo tanto, la probabilidad acumulada de recidiva, especialmente post-tratamiento, y la probabilidad acumulada de hemorragia, especialmente durante el tratamiento, en los distintos subgrupos de pacientes, dentro del subgrupo de ETEV idiopática, podremos conocer qué pacientes son candidatos con mayores evidencias a una terapia anticoagulante. En nuestro estudio, por la metodología, no fue posible conocer la tasa de hemorragia específicamente durante el tratamiento, sino la probabilidad acumulada de hemorragia en la cohorte durante el seguimiento, mientras estaban anticoagulados y tras la suspensión de la terapia. La decisión de un tratamiento anticoagulante indefinido no sólo tiene como complicaciones la hemorragia mayor, sino que también hay que tener en cuenta el coste, la inconveniencia de

los controles de coagulación, las restricciones en la dieta y los estilos de vida, etc., por lo que es importante que los beneficios que acompañan a la terapia superen claramente a los perjuicios.

Al evaluar las posibles variables asociadas con la mortalidad tras un primer evento de ETEV idiopática se observó que la edad, las mujeres, la insuficiencia cardíaca, la patología pulmonar, la insuficiencia renal, la recidiva tromboembólica, la hemorragia, el filtro de vena cava, los D-dímeros positivos al diagnóstico y que el tipo de ETEV sea TEP o TVP+TEP se asociaron con una mayor mortalidad en el análisis multivariable.

A medida que aumenta la edad, aumenta la mortalidad, como era de esperar. Igualmente la presencia de enfermedades concomitantes como la insuficiencia cardíaca, la patología pulmonar, la insuficiencia renal, así como la aparición de complicaciones como la recidiva o la hemorragia mayor, se asociaron a una mayor mortalidad. La hemorragia leve no se asoció con la mortalidad. También se observó que el TEP y, en menor medida la TVP+TEP, tenía mayor mortalidad que la TVP, aproximadamente el doble, corroborando los hallazgos de otros estudios (6;11;20;21;131).

El filtro de vena cava también se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad, siendo la mortalidad por cualquier causa más del doble en los pacientes con filtro (HR2,86; IC95%: 1,69-5,00, $p=0,001$). Estos resultados son consistentes con los publicados en el estudio de caso-control de Spencer (2010) (178), donde también se observó una mayor mortalidad en los pacientes en los que se había insertado un filtro ($p<0,001$). Sin embargo, en este estudio no se realizó un modelo de Cox multivariable para controlar las demás

características de los pacientes. En el estudio PREPIC, ensayo clínico randomizado, con un seguimiento a ocho años (190), no se encontraron, en cambio, diferencias significativas en cuanto a la mortalidad en los pacientes con filtro y anticoagulación, frente a aquellos con anticoagulación exclusivamente.

Como ya se ha comentado previamente, los efectos a largo plazo de la colocación de un filtro de vena cava tales como la recidiva, la hemorragia o la defunción, son poco conocidos debido a los escasos estudios publicados. Nuestro estudio es el primero, hasta donde nosotros sabemos, que aporta datos de mortalidad a largo plazo asociada al filtro de vena cava, en el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática, mostrando una asociación independiente. Ya hemos comentado su asociación también a la recidiva tromboembólica, que también se ha observado en otros estudios previamente publicados. Otros trabajos, como el de Nicholson et al (217), han encontrado un alto porcentaje de fragmentos de filtros de vena cava fracturados embolizados en pacientes a los que se realizó fluoroscopia, ecocardiograma o TC cardíaco. Se trató de un estudio transversal retrospectivo de un único centro. De los 80 pacientes con filtro de vena cava que fueron evaluados, 13 tuvieron al menos un fragmento fracturado (16%). De éstos, 5 de cada 7, tuvieron al menos un fragmento embolizado en el corazón (71%). Tres pacientes presentaron síntomas muy graves de taquicardia ventricular y/o taponamiento cardíaco que pusieron en peligro su vida, y uno presentó una muerte súbita. En el momento en el que se realizó el estudio, de los 189 pacientes a los que se les había insertado un filtro de vena cava durante los años 2004-2009, 35 habían muerto (19%), aunque no se evaluó esta

observación, ya que no era un objetivo del mismo. En nuestro estudio, a los 2 años de seguimiento, la probabilidad acumulada de defunción en los pacientes con filtro de vena cava alcanzó un 18,9%, mientras que en los pacientes sin filtro fue del 7,3%.

Otras complicaciones ampliamente reconocidas de la inserción del filtro de vena cava inferior son la erosión de la pared de la vena cava, la perforación visceral, y la trombosis, la obstrucción y la migración del filtro (218;219). Las complicaciones, por tanto, asociadas a la inserción del filtro de vena cava son múltiples y algunas de ellas de frecuencia significativa y potencialmente letales. Si a esto le sumamos los hallazgos de nuestro estudio en el que se observa una asociación independiente de la inserción del filtro con una mayor tasa de recidiva de ETEV y mortalidad por cualquier causa en los pacientes con ETEV idiopática, es imperativo que la indicación del filtro de vena cava debe restringirse a los pacientes que verdaderamente muestren beneficio a corto y largo plazo, y que por tanto se ajuste exclusivamente a las recomendaciones estrictas de las guías clínicas.

El hecho de que el sexo mostrara una asociación con la mortalidad no pudimos explicarlo, pero cabe decir que el impacto de esta asociación fue muy débil y posiblemente aumentando el tiempo de seguimiento se haría no significativo. En cualquier caso, si observamos las distintas causas de muerte en ambos grupos, en las mujeres hubo más del doble de etiología desconocida que en los hombres, y más muerte por insuficiencia cardíaca y hemorragia que en los hombres. En los hombres, en cambio, hubo más muerte por neoplasia y muerte súbita que en las mujeres. Salvo la hemorragia, las distintas etiologías

que difieren no están directamente relacionadas con la recidiva o el tratamiento anticoagulante, debido a que analizamos la mortalidad por cualquier causa.

Al evaluar las posibles variables asociadas con la mortalidad tras la suspensión del tratamiento en los pacientes con ETEV idiopática, se observó que la edad > 60 años, la insuficiencia renal y la hemorragia se asociaron con una mayor mortalidad.

El tipo de ETEV y la duración del tratamiento anticoagulante también se asociaron con la mortalidad y se observó una interacción entre estas dos variables. De tal forma que el TEP mostró tener una mayor mortalidad post-tratamiento respecto a los pacientes con TVP en aquellos pacientes que habían sido tratados durante menos de 3 meses, no encontrando esta asociación en los otros sub-grupos de distinta duración de tratamiento. En una revisión sistemática (131) se observó que los pacientes que se presentaban con TEP tenían más probabilidad de morir por recidiva tromboembólica (TEP/TVP) que aquellos pacientes que se presentaban con TVP como evento índice.

En cuanto al tiempo de tratamiento, se observó que los pacientes con un primer episodio de TEP idiopático, ser tratados menos de 3 meses se asocia con una mayor mortalidad tras la suspensión del tratamiento frente a los pacientes tratados más de 12 meses. En los pacientes con un primer episodio de TVP idiopática, en cambio, se observó una mayor mortalidad post-tratamiento en aquellos que habían recibido anticoagulación durante más de 12 meses frente a los que habían recibido entre 6-12 meses de tratamiento. Los hallazgos observados en los pacientes con TEP corroboran los de otros

estudios donde se observó que los pacientes con TEP tratados con terapias cortas (<3 meses) tienen mayor mortalidad (112). En cambio, el que los pacientes con TVP tratados con anticoagulantes durante más de 12 meses tuvieran mayor mortalidad post-tratamiento que aquellos tratados entre 6-12 meses fue un hallazgo inesperado. Aunque no pudimos demostrarlo, es probable que los pacientes con un primer episodio de TVP idiopático en los que se decidió mantener la anticoagulación más de 12 meses fueran pacientes de alto riesgo por otras comorbilidades y, por tanto con mayor mortalidad por cualquier causa.

Se observó también, en el análisis multivariable, que existía un efecto período de manera que los pacientes con diagnóstico de ETEV en el período 2006 en adelante tuvieron mayor mortalidad post-tratamiento que aquellos con diagnóstico en los periodos previos. No pudimos explicar este efecto pero llama la atención, que a pesar del paso de los años y de los avances en el conocimiento de la enfermedad tromboembólica, la mortalidad, lejos de haber disminuido, incluso se muestra superior, aunque no se conoce la verosimilitud de estos hallazgos. Como posible interpretación existe la posibilidad de que, precisamente gracias al mayor grado, conocimiento y experiencia en el manejo de pacientes con ETEV, así como de su comportamiento a corto y largo plazo, se haya producido un sesgo, por un lado se realice el diagnóstico de TEP muy grave en pacientes que antes no se diagnosticaban por una parte y por otra que cada vez es más frecuente que algunos de estos pacientes se manejen ambulatoriamente, los de bajo riesgo de complicaciones, sin llegar al hospital para hacer el diagnóstico de ETEV y que se perderían para el registro. En el “Estudio de Enfermedad Tromboembólica en España”, ya presentado en el

apartado de Epidemiología, se observó también una tendencia ligeramente al alza en las tasas de mortalidad por cualquier causa, en los pacientes con TEP, desde 10,3% en 1999 a 12,8% en 2003.

Los niveles de D-dímeros tras la suspensión del tratamiento no mostraron ninguna asociación con la mortalidad a largo plazo, ya que no hubo ningún fallecimiento en el subgrupo de pacientes en los que se había recogido este dato, probablemente porque fueron escasos. Sin embargo, los D-dímeros al diagnóstico sí mostraron asociación con la mortalidad en la muestra total de pacientes con ETEV idiopática, aunque no se asoció con la mortalidad post-tratamiento en la muestra de pacientes con ETEV idiopática seguida tras el tratamiento. A pesar de ello, el impacto de esta asociación fue muy débil (HR ajustado= 1,04; IC95%: 1,01-1,06, $p=0,005$). Esto probablemente se debe a que para el análisis utilizamos únicamente el dato cualitativo del D-dímero en lugar de los niveles cuantitativos del mismo, y de esta forma, se hubiera podido categorizar posteriormente según éstos y el impacto probablemente hubiera sido mayor. Esto es lo que realizó el grupo RIETE (220) para evaluar la correlación de los niveles de D-dímeros con la mortalidad a corto plazo (3 meses) en pacientes con TEP agudo. En este estudio de cohortes prospectivo se observó que la concentración de D-dímero es un factor predictor asociado con la mortalidad por TEP y por cualquier causa. Los pacientes con D-dímeros ≥ 5000 ng/ml mostraron una tasa de mortalidad de 2,9 veces mayor (IC95%: 1,42-6,25) frente a los que tenían D-dímeros de 500-2499 ng/ml. Otros estudios han mostrado esta posible asociación entre la concentración de los D-dímeros y un pronóstico negativo en pacientes con TEP agudo (221;222). Estos estudios mostraron que la concentración de D-dímero está fuertemente

relacionada con la extensión del TEP y que los niveles muy altos de D-dímeros se relacionan con mayor riesgo de efectos adversos a pesar de que haya estabilidad hemodinámica. Así mismo, los niveles elevados de D-dímeros en los pacientes que ingresan por neumonía adquirida en la comunidad, cáncer o paciente de cuidados intensivos se han asociado con una mayor mortalidad (223-225).

4. REFLEXIÓN FINAL

La ETEV, que incluye la TVP y el TEP, es una enfermedad común, potencialmente mortal, prevenible y tratable. La ETEV es la tercera causa de mortalidad cardiovascular y hasta una de cada veinte personas sufren un evento tromboembólico venoso durante su vida (3;20;21;226;227). La ETEV lleva asociada una morbi-mortalidad aguda así como una morbi-mortalidad a largo plazo debido a las recurrencias, la hipertensión pulmonar o el síndrome post-flebítico (38;137;228). La terapia aguda y a corto plazo con anticoagulantes es efectiva previniendo las recidivas y la muerte por recidiva tromboembólica mientras el paciente está en tratamiento, pero a costa de un riesgo de hemorragia mayor y muerte por hemorragia mayor secundario a la anticoagulación (31;33;34;170).

La ETEV puede clasificarse etiológicamente según esté presente o ausente algún factor de riesgo tromboembólico, en secundaria o idiopática. Los pacientes con ETEV secundaria a enfermedad maligna son normalmente tratados con HBPM al menos 6 meses (114) y el tratamiento anticoagulante se mantiene mientras la enfermedad está activa. Los pacientes con ETEV

secundaria a un factor de riesgo reversible transitorio tienen bajo riesgo de recidiva tras 3-6 meses de tratamiento anticoagulante y se puede suspender dado que el riesgo de hemorragia mayor supera el riesgo de recidiva tras completar este período (38;112;115-117).

La duración óptima de la terapia anticoagulante en los pacientes con ETEV idiopática no se conoce aún, las recomendaciones son controvertidas y débiles, y se ha descrito como la pregunta sin respuesta más importante en el manejo de la ETEV (118;119). El gran dilema es si los pacientes con ETEV idiopática deberían mantener el tratamiento anticoagulante de forma indefinida, de por vida, o suspenderlo tras un período definido (3-12 meses).

La ETEV idiopática tiene una importante frecuencia dentro de la ETEV, suponiendo entre un 30-50% según las series. En nuestra cohorte de 30949 pacientes, 8939 (28,9%) tuvieron ETEV idiopática. Por lo tanto, es imperativo resolver la pregunta sobre el tratamiento dado el alto porcentaje de pacientes afectados.

En la última década, múltiples estudios publicados en revistas de impacto han tratado de resolver la pregunta sobre la duración óptima de la anticoagulación en los pacientes con ETEV idiopática. Son muchos los estudios que han demostrado que la naturaleza idiopática de la ETEV supone un mayor riesgo de recidiva tromboembólica, superior al de los pacientes con ETEV secundaria en relación con un riesgo transitorio, y similar a los pacientes con ETEV secundaria a un factor de riesgo permanente. Desafortunadamente, a pesar de todos los hallazgos de estos estudios, no se ha resuelto la pregunta y esto ha quedado reflejado en los escasos cambios que ha habido en las

guías de práctica clínica durante estos años (138;179). Hace nueve años la recomendación de tratamiento anticoagulante para los pacientes con ETEV idiopática era “tratar al menos 6 meses”. En las guías más recientes la recomendación es “tratar al menos 3 meses, y en pacientes con ETEV idiopática sin factores de riesgo de hemorragia se recomienda tratamiento prolongado”. Los estudios que, como el nuestro, se han realizado exclusivamente con pacientes con ETEV idiopática, bien definida, no son tan numerosos (30;31;33;123;166;201;229-232). Dado que es la mejor manera de evaluar el comportamiento del subgrupo de pacientes con ETEV idiopática, nuestro estudio aporta valiosa información respecto al problema que estamos describiendo.

Nuestro estudio aporta información sobre la probabilidad acumulada de recidiva, mortalidad y hemorragia tras un primer episodio de ETEV idiopática, así como de la probabilidad acumulada de recidiva y mortalidad tras la suspensión del tratamiento. Así mismo, se evaluaron los factores de riesgo asociados a la recidiva, defunción y hemorragia, y recidiva y defunción post-tratamiento en el subgrupo de pacientes con ETEV idiopática. El diseño del estudio y el objetivo principal fue evaluar la probabilidad de recidiva tromboembólica post-suspensión del tratamiento, y los factores asociados, para conocer los pacientes de mayor riesgo de recidiva dentro del subgrupo de ETEV idiopática.

Nuestra conclusión principal es que el riesgo de recidiva es elevado en los pacientes con ETEV tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. No hemos encontrado ningún factor aumente aún más, o disminuya este riesgo. La naturaleza idiopática de la ETEV confiere en sí misma un riesgo de recidiva

elevado que no varía por otros factores. Por tanto, es posible que todos los pacientes con ETEV idiopática tengan un alto riesgo de recidiva sólo paliado por una terapia a largo plazo o, más bien, indefinida. Los pacientes con mayor riesgo de hemorragia son los que tienen insuficiencia renal y edad mayor de 60 años. Estos factores habrían de tenerse en cuenta en la toma de decisiones sobre el tiempo de terapia anticoagulante. Sin embargo, el mayor riesgo de hemorragia se concentra en los primeros meses de tratamiento, que por otra parte, son necesarios. Se requieren más estudios que evalúen los pacientes con mayor riesgo de hemorragia a largo plazo en un tratamiento indefinido.

La principal limitación de nuestro estudio está en su diseño. En contraste con un ensayo clínico controlado randomizado, en el RIETE, al ser observacional, no existe una intervención experimental impuesta; el manejo es determinado exclusivamente por el médico responsable. Aunque esto limita la naturaleza de las conclusiones del estudio, los datos y resultados recogidos en el estudio reflejan lo que sucede en el “mundo real”, y se aproxima a mostrar los verdaderos resultados del manejo de los pacientes en la práctica clínica (lo cual es una fortaleza del trabajo). Además, los sesgos de selección se evitaron incluyendo en el registro de forma consecutiva a los pacientes con ETEV aguda, sintomática, y confirmada de forma objetiva, que fueron referidos a los centros participantes del registro. Los criterios objetivos fueron estrictamente aplicados para el diagnóstico del evento inicial de ETEV, así como para la recidivas. Por tanto, creemos que nuestras observaciones reflejan el curso clínico real de los pacientes con ETEV idiopática durante el tratamiento y tras la suspensión del mismo. Todos los pacientes con algún factor de riesgo permanente o transitorio para ETEV, aceptados por las guías clínicas, fueron

excluidos de nuestro estudio. Y para el subgrupo de pacientes estudiados tras la suspensión del tratamiento se excluyeron aquellos que presentaron recidiva tromboembólica o muerte durante el tratamiento anticoagulante. Los pacientes fueron tratados según las guías de práctica clínica. El seguimiento se realizó desde el evento índice, de forma prospectiva en cada centro participante.

Otra limitación es la probable infraestimación de la incidencia de la tasa de TEP mortal. Las muertes de algunos pacientes podrían haber sido causadas por TEP, pero éstas no son atribuidas a dicha etiología dado que el Comité de Decisión del RIETE sólo acepta como tal los eventos que se confirman por métodos objetivos.

Debido a que RIETE se trata de un registro prospectivo y no de un ensayo clínico controlado randomizado, no existe una hipótesis única y por tanto no se ha realizado ningún cálculo de tamaño muestral requerido. Sin embargo, el gran tamaño de la cohorte de estudio, sugiere que el estudio proporciona los datos suficientes para contestar las preguntas del estudio.

Otras limitaciones se han comentado a lo largo de la discusión. Entre ellas, el estudio de trombofilia se realizó sólo en parte de los pacientes reclutados. Sin embargo, nuestro objetivo no era evaluar la prevalencia de trombofilia en la población de estudio. Lo que se evaluó fue el riesgo de recidiva en los pacientes con trombofilia positiva frente a los que no tenían trombofilia, y esto se evaluó en más de 2000 pacientes consecutivos sin sesgos de selección. Esto se confirmó por el hecho de que la tasa de recidiva tromboembólica en los pacientes en los que se realizó el estudio de trombofilia no fue diferente de la de aquellos en los que no se realizó el estudio.

Por último, es importante reseñar, que a pesar de las distintas duraciones de seguimiento de los pacientes y a que la mediana de seguimiento está en torno a 6 meses y medio, el tamaño de la muestra que alcanza un período de seguimiento de 36 y 18 meses, desde el evento índice y tras la suspensión del tratamiento, respectivamente, es suficiente para que los resultados hallados sean fiables.

CONCLUSIONES

- i. En los pacientes con ETEV idiopática, la tasa de recidiva tromboembólica tras la suspensión del tratamiento es elevada, manteniéndose la pendiente de la curva de probabilidad acumulada de recidiva positiva, sin alcanzar una meseta durante el seguimiento.
- ii. El tiempo de terapia anticoagulante no ha mostrado estar asociado con la tasa de recidiva post-tratamiento. Por tanto, aumentar el tiempo de terapia anticoagulante sólo protege de las recidivas mientras el tratamiento se alarga pero este efecto no se mantiene tras la suspensión. Únicamente retrasa la aparición de las recidivas.
- iii. La naturaleza idiopática de la ETEV confiere un riesgo de recidiva muy elevado por sí misma. No hemos encontrado ninguna variable que se asocie con un mayor o menor riesgo de recidiva tras la suspensión del tratamiento anticoagulante.
- iv. Nuestros datos han mostrado que la colocación de un filtro de vena cava inferior aumenta la tasa de recidiva y mortalidad tras un primer evento de ETEV idiopática, reafirmando el ajuste estricto a las indicaciones absolutas de este procedimiento.
- v. La TVP idiopática se ha mostrado asociada con mayor tasa de recidiva frente al TEP idiopático. Sin embargo, el TEP (o TVP+TEP) idiopático se asocia con mayor tasa de hemorragia y mortalidad que la TVP idiopática.
- vi. El riesgo de hemorragia es más elevado en los primeros meses de terapia anticoagulante descendiendo posteriormente. La edad, la presencia de enfermedad concomitante, la insuficiencia renal y la

presentación en forma TEP (o TVP+TEP) se asocian a una mayor tasa de hemorragia.

- vii. La probabilidad acumulada de mortalidad por cualquier causa observada en los pacientes con ETEV idiopática de nuestro estudio fue superior al 10% a los 3 años, siendo mayor en los primeros 6 meses, y disminuyendo en el resto del seguimiento.
- viii. Se observó asociación de una mayor tasa de mortalidad con la edad, la insuficiencia cardíaca, la patología pulmonar, la insuficiencia renal, la recidiva tromboembólica, la hemorragia, la colocación de filtro de vena cava y la presentación del evento inicial como TEP (o TVP+TEP).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. *MMWR Surveill Summ* 2003 Feb 21;52(2):1-8.
- (2) Maynard G, Stein J. Preventing hospital-acquired venous thromboembolism: a guide for effective quality improvement. Publication No. 08-0075. 2008. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality.
- (3) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998 Mar 23;158(6):585-93.
- (4) Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006 Jul;21(7):722-7.
- (5) White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost* 2005 Feb;93(2):298-305.
- (6) Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004 Jul 1;117(1):19-25.
- (7) Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med* 2004 Nov 8;164(20):2260-5.
- (8) Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr* 1998 Dec;133(6):770-6.
- (9) Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Franz F, Zerbinati P, Tognin G, et al. The incidence of venous thromboembolism in thrombophilic children: a prospective cohort study. *Blood* 2002 Oct 1;100(7):2403-5.
- (10) van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001 Nov;139(5):676-81.
- (11) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001 Jul;86(1):452-63.
- (12) Prandoni P. Acquired risk factors for venous thromboembolism in medical patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;458-61.

- (13) Hooper WC, Holman RC, Heit JA, Cobb N. Venous thromboembolism hospitalizations among American Indians and Alaska Natives. *Thromb Res* 2002 Dec 15;108(5-6):273-8.
- (14) Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *Am J Cardiol* 2000 Jun 1;85(11):1334-7.
- (15) Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med* 2004 Apr 1;116(7):435-42.
- (16) Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in American Indians and Alaskan Natives. *Arch Intern Med* 2004 Sep 13;164(16):1804-6.
- (17) White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med* 1998 May 1;128(9):737-40.
- (18) Raskob GE, Silverstein R, Bratzler DW, Heit JA, White RH. Surveillance for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: recommendations from a national workshop. *Am J Prev Med* 2010 Apr;38(4 Suppl):S502-S509.
- (19) Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España, Monreal MCGTF. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. 2006.
- (20) Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006 Feb;21(1):23-9.
- (21) White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003 Jun 17;107(23 Suppl 1):I4-I8.
- (22) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999 Mar 8;159(5):445-53.
- (23) Goldhaber SZ, Visani L, De RM. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999 Apr 24;353(9162):1386-9.
- (24) Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997 Aug 5;96(3):882-8.

- (25) Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003 Apr 1;107(12):1576-8.
- (26) Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003 Jun;123(6):1947-52.
- (27) Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002 Oct 10;347(15):1143-50.
- (28) Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004 Aug 10;110(6):744-9.
- (29) Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000 Mar 27;160(6):761-8.
- (30) Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003 Jul 1;139(1):19-25.
- (31) Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999 Mar 25;340(12):901-7.
- (32) Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997 Feb 6;336(6):393-8.
- (33) Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001 Jul 19;345(3):165-9.
- (34) Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001 May 22;103(20):2453-60.
- (35) van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003 Jun 9;163(11):1285-93.

- (36) Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD, Mohr DN, Lohse CM, Petterson TM, et al. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study. *J Vasc Surg* 2001 May;33(5):1022-7.
- (37) Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000 Dec;75(12):1249-56.
- (38) Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996 Jul 1;125(1):1-7.
- (39) Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2005 May 23;165(10):1173-8.
- (40) Dunn WF, Heit JA, Farmer SA, Petterson TM, Ballman KV. The incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): a 21-year population-based study (Abstract P2927). *European Respiratory Society 13th Annual Congress* . 2003.
- (41) Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;452-7.
- (42) Dowling NF, Austin H, Dilley A, Whitsett C, Evatt BL, Hooper WC. The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE Study. *J Thromb Haemost* 2003 Jan;1(1):80-7.
- (43) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000 Mar 27;160(6):809-15.
- (44) Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999 Apr 3;353(9159):1167-73.
- (45) Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005 Aug;3(8):1611-7.
- (46) James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009 Mar;29(3):326-31.
- (47) Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002 May 7;136(9):680-90.
- (48) Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001 Jul;86(1):112-23.

- (49) Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000 Dec 11;160(22):3415-20.
- (50) Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007 Jul 23;167(14):1471-5.
- (51) Heit JA, Melton LJ, III, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001 Nov;76(11):1102-10.
- (52) Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002 Jun 10;162(11):1245-8.
- (53) Kobbervig CE, Heit JA, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. The effect of patient age on the incidence of idiopathic vs. secondary venous thromboembolism: a population-based cohort study (abstract 3516). *Blood* 104[11], 957a. 2004.
- (54) Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):338S-400S.
- (55) White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003 Sep;90(3):446-55.
- (56) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002 May 27;162(10):1182-9.
- (57) Sharrock NE, Haas SB, Hargett MJ, Urquhart B, Insall JN, Scuderi G. Effects of epidural anesthesia on the incidence of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1991 Apr;73(4):502-6.
- (58) Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004 May 10;164(9):963-8.
- (59) Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999 Sep;78(5):285-91.

- (60) Dalen JE. Economy class syndrome: too much flying or too much sitting? *Arch Intern Med* 2003 Dec 8;163(22):2674-6.
- (61) Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT, Anderson DR, Yeo EL, Laupacis A. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2001 Jun 11;161(11):1405-10.
- (62) Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003 Apr 10;348(15):1435-41.
- (63) Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocyst(e)inemia and Thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2002 Nov;126(11):1367-75.
- (64) Tsai AW, Cushman M, Tsai MY, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N, et al. Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am J Hematol* 2003 Mar;72(3):192-200.
- (65) Heit JA, Phelps MA, Ward SA, Slusser JP, Petterson TM, De AM. Familial segregation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2004 May;2(5):731-6.
- (66) Larsen TB, Sorensen HT, Skytthe A, Johnsen SP, Vaupel JW, Christensen K. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. *Epidemiology* 2003 May;14(3):328-32.
- (67) Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Genetic Analysis of Idiopathic Thrombophilia*. *Am J Hum Genet* 2000 Dec;67(6):1452-9.
- (68) Folsom AR, Aleksic N, Wang L, Cushman M, Wu KK, White RH. Protein C, antithrombin, and venous thromboembolism incidence: a prospective population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 Jun 1;22(6):1018-22.
- (69) Sanson BJ, Simioni P, Tormene D, Moia M, Friederich PW, Huisman MV, et al. The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, or protein S: a prospective cohort study. *Blood* 1999 Dec 1;94(11):3702-6.
- (70) Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, Aleksic N, Heckbert SR, Boland LL, et al. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. *Blood* 2002 Apr 15;99(8):2720-5.
- (71) Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost* 2005 Feb;3(2):305-11.

- (72) Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med* 2004 Mar 2;140(5):330-7.
- (73) Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, Heckbert SR, Aleksic N. Prospective study of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene, plasma prothrombin concentration, and incidence of venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2002 Dec;71(4):285-90.
- (74) Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995 Jan 21;345(8943):152-5.
- (75) Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000 Mar 9;342(10):696-701.
- (76) van H, V, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000 Jun 15;95(12):3678-82.
- (77) van H, V, Rosendaal FR. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly. *J Thromb Haemost* 2003 Dec;1(12):2677-8.
- (78) Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood* 2003 Feb 15;101(4):1243-8.
- (79) Folsom AR, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N. Prospective study of fibrinolytic markers and venous thromboembolism. *J Clin Epidemiol* 2003 Jun;56(6):598-603.
- (80) Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. *Blood* 2004 Dec 1;104(12):3631-4.
- (81) Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, Rosendaal FR. Reduced plasma fibrinolytic potential is a risk factor for venous thrombosis. *Blood* 2005 Feb 1;105(3):1102-5.
- (82) Reitsma PH, Rosendaal FR. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *J Thromb Haemost* 2004 Apr;2(4):619-22.
- (83) Ariens RA, de LM, Snieder H, Boothby M, Spector TD, Grant PJ. Activation markers of coagulation and fibrinolysis in twins: heritability of the prethrombotic state. *Lancet* 2002 Feb 23;359(9307):667-71.
- (84) de LM, Snieder H, Ariens RA, Spector TD, Grant PJ. The genetics of haemostasis: a twin study. *Lancet* 2001 Jan 13;357(9250):101-5.

- (85) Souto JC, Almasy L, Borrell M, Gari M, Martinez E, Mateo J, et al. Genetic determinants of hemostasis phenotypes in Spanish families. *Circulation* 2000 Apr 4;101(13):1546-51.
- (86) Vossen CY, Hasstedt SJ, Rosendaal FR, Callas PW, Bauer KA, Broze GJ, et al. Heritability of plasma concentrations of clotting factors and measures of a prethrombotic state in a protein C-deficient family. *J Thromb Haemost* 2004 Feb;2(2):242-7.
- (87) Moll S. Thrombophilias--practical implications and testing caveats. *J Thromb Thrombolysis* 2006 Feb;21(1):7-15.
- (88) Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;1-12.
- (89) Mannucci PM. Laboratory detection of inherited thrombophilia: a historical perspective. *Semin Thromb Hemost* 2005 Feb;31(1):5-10.
- (90) van H, V, Rosendaal FR. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003 Oct;1(10):2186-90.
- (91) Martinelli I, De S, V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002 May;87(5):791-5.
- (92) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004 Oct 6;292(13):1573-80.
- (93) Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee--a prospective study. *Thromb Haemost* 1999 Jan;81(1):18-21.
- (94) Libourel EJ, Bank I, Meinardi JR, Volkers CP, Hamulyak K, Middeldorp S, et al. Co-segregation of thrombophilic disorders in factor V Leiden carriers; the contributions of factor VIII, factor XI, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and lipoprotein(a) to the absolute risk of venous thromboembolism. *Haematologica* 2002 Oct;87(10):1068-73.
- (95) Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 290[8], 1071-1074. 2003.
- (96) Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000 Aug 17;343(7):457-62.
- (97) Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele

- in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999 May;81(5):684-9.
- (98) Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyak K, et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders. *Br J Haematol* 2002 Mar;116(3):625-31.
- (99) Weltermann A, Eichinger S, Bialonczyk C, Minar E, Hirschl M, Quehenberger P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factor IX levels. *J Thromb Haemost* 2003 Jan;1(1):28-32.
- (100) Austin H, Lally C, Benson JM, Whitsett C, Hooper WC, Key NS. Hormonal contraception, sickle cell trait, and risk for venous thromboembolism among African American women. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Jun;200(6):620-3.
- (101) Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960 Jun 18;1(7138):1309-12.
- (102) Morrell MT, Truelove SC, Barr A. Pulmonary Embolism. *Br Med J* 1963 Oct 5;2(5361):830-5.
- (103) Coon WW, Willis PW, III, Symons MJ. Assessment of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *Ann Surg* 1969 Oct;170(4):559-68.
- (104) Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986 Dec 6;2(8519):1293-6.
- (105) Schulman S, Lockner D, Bergstrom K, Blomback M. Intensive initial oral anticoagulation and shorter heparin treatment in deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1984 Dec 29;52(3):276-80.
- (106) Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990 May 3;322(18):1260-4.
- (107) O'Sullivan EF. Duration of anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Med J Aust* 1972 Nov 11;2(20):1104-7.
- (108) Holmgren K, Andersson G, Fagrell B, Johnsson H, Ljungberg B, Nilsson E, et al. One-month versus six-month therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1985;218(3):279-84.
- (109) Fennerty AG, Dolben J, Thomas P, Backhouse G, Bentley DP, Campbell IA, et al. A comparison of 3 and 6 weeks' anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism. *Clin Lab Haematol* 1987;9(1):17-21.
- (110) Management of venous thromboembolism. *Lancet* 1988 Feb 6;1(8580):275-7.

- (111) Petitti DB, Strom BL, Melmon KL. Duration of warfarin anticoagulant therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med* 1986 Aug;81(2):255-9.
- (112) Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992 Oct 10;340(8824):873-6.
- (113) Roebuck DJ. Duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992 Nov 21;340(8830):1296.
- (114) 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 Jul 10;349(2):146-53.
- (115) Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003 Aug 16;362(9383):523-6.
- (116) Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000 Mar 27;160(6):761-8.
- (117) Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007 Feb 6;146(3):211-22.
- (118) Baglin T. Unprovoked deep vein thrombosis should be treated with long-term anticoagulation--no. *J Thromb Haemost* 2007 Dec;5(12):2336-9.
- (119) Kearon C. Indefinite anticoagulation after a first episode of unprovoked venous thromboembolism: yes. *J Thromb Haemost* 2007 Dec;5(12):2330-5.
- (120) Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007 Mar 31;334(7595):674.
- (121) Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995 Jun 22;332(25):1661-5.
- (122) O'Sullivan EF. Duration of anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Med J Aust* 1972 Nov 11;2(20):1104-7.
- (123) 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 Apr 10;348(15):1425-34.
- (124) Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study. *Acta Med Scand* 1985;217(5):547-52.
- (125) Fennerty A, Campbell IA, Routledge PA. Anticoagulants in venous thromboembolism. *BMJ* 1988 Nov 19;297(6659):1285-8.
- (126) Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000 May;247(5):553-62.
- (127) Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995 Aug;74(2):606-11.
- (128) Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996 Dec 12;335(24):1816-28.
- (129) Lindmarker P, Schulman S. The risk of ipsilateral versus contralateral recurrent deep vein thrombosis in the leg. The DURAC Trial Study Group. *J Intern Med* 2000 May;247(5):601-6.
- (130) Schafer AI. Venous thrombosis as a chronic disease. *N Engl J Med* 1999 Mar 25;340(12):955-6.
- (131) Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998 Feb 11;279(6):458-62.
- (132) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999 Mar 8;159(5):445-53.
- (133) Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000 Mar 27;160(6):769-74.
- (134) Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992 May 7;326(19):1240-5.
- (135) Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002 Sep;88(3):407-14.

- (136) British Thoracic Society. Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 58[470], 484. 2003.
- (137) Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006 Apr;4(4):734-42.
- (138) Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
- (139) Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002 Jan;87(1):7-12.
- (140) van den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Buller HR, Girolami A, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997 Oct 27;157(19):2227-32.
- (141) Hirsh J, Kearon C, Ginsberg J. Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997 Oct 27;157(19):2174-7.
- (142) Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD001367.
- (143) Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, Williams DO, McCabe CH, Knatterud GL, et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995 Dec;26(7):1643-50.
- (144) Wallentin L. Low-molecular-weight heparin as a bridge to timely revascularization in unstable coronary artery disease -- an update of the Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease II Trial. *Haemostasis* 2000;30 Suppl 2:108-13.
- (145) Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004 Jan 12;164(1):92-6.
- (146) Moser KM, Fedullo PF, Litlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994 Jan 19;271(3):223-5.

- (147) Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997 Sep 4;337(10):657-62.
- (148) Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004 Jun 17;350(25):2558-63.
- (149) Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr* 1999;149(2-4):66-9.
- (150) Schulman S, Lindmarker P. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial. *N Engl J Med* 2000 Jun 29;342(26):1953-8.
- (151) Bank I, Mac Gillavry MR, Brandjes DP, Buller HR. Does the location of deep venous thrombosis of the leg determine the risk of the post-thrombotic syndrome? *J Thromb Haemost* 2003 Sep;1(9):2058-9.
- (152) Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de RM, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997 Mar 15;349(9054):759-62.
- (153) Gabriel F, Labios M, Portoles O, Guillen M, Corella D, Frances F, et al. Incidence of post-thrombotic syndrome and its association with various risk factors in a cohort of Spanish patients after one year of follow-up following acute deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004 Aug;92(2):328-36.
- (154) Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE, Jr. The site of residual abnormalities in the leg veins in long-term follow-up after deep vein thrombosis and their relationship to the development of the post-thrombotic syndrome. *Int Angiol* 1996 Mar;15(1):14-9.
- (155) Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000 Dec;75(12):1249-56.
- (156) Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004 Aug 17;141(4):249-56.
- (157) Ziegler S, Schillinger M, Maca TH, Minar E. Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. *Thromb Res* 2001 Jan 15;101(2):23-33.

- (158) Janssen MC, Haenen JH, van Asten WN, Wollersheim H, Heijstraten FM, de Rooij MJ, et al. Clinical and haemodynamic sequelae of deep venous thrombosis: retrospective evaluation after 7-13 years. *Clin Sci (Lond)* 1997 Jul;93(1):7-12.
- (159) Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997 Jul;82(4):423-8.
- (160) Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998 Apr 11;351(9109):1077-80.
- (161) Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998 Apr 23;338(17):1169-73.
- (162) Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005 Jan;26(1):77-83.
- (163) Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998 Apr;104(4):332-8.
- (164) Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, Wiman B, Egberg N, Johnsson H. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999 May;81(5):684-9.
- (165) Schulman S, Wiman B. The significance of hypofibrinolysis for the risk of recurrence of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation (DURAC) Trial Study Group. *Thromb Haemost* 1996 Apr;75(4):607-11.
- (166) Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007 Feb;92(2):199-205.
- (167) Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005 May 18;293(19):2352-61.
- (168) Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdres L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003 Jul 22;108(3):313-8.

- (169) McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet* 2006 Jul 29;368(9533):371-8.
- (170) Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA* 2005 Aug 10;294(6):706-15.
- (171) Goldhaber SZ. Low intensity warfarin anticoagulation is safe and effective as a long-term venous thromboembolism prevention strategy. *J Thromb Thrombolysis* 2006 Feb;21(1):51-2.
- (172) Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A, Jr., Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990 Mar 15;112(6):423-8.
- (173) Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994 Apr 9;343(8902):886-9.
- (174) Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 Aug 14;349(7):631-9.
- (175) Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998 Aug;105(2):91-9.
- (176) Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124(11):970-9.
- (177) McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998 May;13(5):311-6.
- (178) Spencer FA, Bates SM, Goldberg RJ, Lessard D, Emery C, Glushchenko A, et al. A population-based study of inferior vena cava filters in patients with acute venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2010 Sep 13;170(16):1456-62.
- (179) Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):176S-93S.
- (180) Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998 Feb 12;338(7):409-15.

- (181) Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol* 2006 Sep;134(6):590-5.
- (182) Barral FG. Vena cava filters: why, when, what and how? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008 Feb;49(1):35-49.
- (183) Crowther MA. Inferior vena cava filters in the management of venous thromboembolism. *Am J Med* 2007 Oct;120(10 Suppl 2):S13-S17.
- (184) Imberti D, Prisco D. Retrievable vena cava filters: key considerations. *Thromb Res* 2008;122(4):442-9.
- (185) Ku GH, Billett HH. Long lives, short indications. The case for removable inferior cava filters. *Thromb Haemost* 2005 Jan;93(1):17-22.
- (186) Looby S, Given MF, Geoghegan T, McErlean A, Lee MJ. Gunther Tulip retrievable inferior vena caval filters: indications, efficacy, retrieval, and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007 Jan;30(1):59-65.
- (187) Streiff MB. Vena caval filters: a comprehensive review. *Blood* 2000 Jun 15;95(12):3669-77.
- (188) Young T, Tang H, Aukes J, Hughes R. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006212.
- (189) Yunus TE, Tariq N, Callahan RE, Niemeyer DJ, Brown OW, Zelenock GB, et al. Changes in inferior vena cava filter placement over the past decade at a large community-based academic health center. *J Vasc Surg* 2008 Jan;47(1):157-65.
- (190) Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005 Jul 19;112(3):416-22.
- (191) White RH, Zhou H, Kim J, Romano PS. A population-based study of the effectiveness of inferior vena cava filter use among patients with venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000 Jul 10;160(13):2033-41.
- (192) Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006 Apr 10;166(7):729-36.
- (193) Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jan;37(1):215-8.
- (194) Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995 Nov 15;92(10):2800-2.

- (195) Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Manfrin D, Tormene D, Gavasso S, et al. Risk for subsequent venous thromboembolic complications in carriers of the prothrombin or the factor V gene mutation with a first episode of deep-vein thrombosis. *Blood* 2000 Nov 15;96(10):3329-33.
- (196) De S, V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999 Sep 9;341(11):801-6.
- (197) Eichinger S, Pabinger I, Stumpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Schneider B, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997 Apr;77(4):624-8.
- (198) Margaglione M, D'Andrea G, Colaizzo D, Cappucci G, del PA, Brancaccio V, et al. Coexistence of factor V Leiden and Factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999 Dec;82(6):1583-7.
- (199) Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology* 1995;41(3):159-65.
- (200) Legnani C, Palareti G, Cosmi B, Cini M, Tosetto A, Tripodi A. Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica* 2008 Jun;93(6):900-7.
- (201) Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le GG, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008 Aug 26;179(5):417-26.
- (202) Maestre A, Sanchez R, Rosa V, Aujesky D, Lorenzo A, Barillari G, et al. Clinical characteristics and outcome of inpatients versus outpatients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *Eur J Intern Med* 2010 Oct;21(5):377-82.
- (203) Cosmi B, Palareti G. Update on the predictive value of D-dimer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010 Apr;125 Suppl 2:S62-S65.
- (204) Palareti G, Cosmi B, Legnani C. Diagnosis of deep vein thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2006 Oct;32(7):659-72.
- (205) Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006 Oct 26;355(17):1780-9.
- (206) Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Alatri A, et al. Use of D-dimer testing to determine duration of anticoagulation, risk of cardiovascular events and occult cancer after a first episode of idiopathic

venous thromboembolism: the extended follow-up of the PROLONG study. *J Thromb Thrombolysis* 2009 Nov;28(4):381-8.

- (207) Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010 Jan 21;115(3):481-8.
- (208) Cosmi B, Legnani C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Residual venous obstruction, alone and in combination with D-dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation withdrawal following a first idiopathic deep vein thrombosis in the prolong study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010 Mar;39(3):356-65.
- (209) 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 Dec 2;139(11):893-900.
- (210) Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, Clason SB, Eriksson H. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003 Oct 30;349(18):1713-21.
- (211) Monreal M, Falga C, Valle R, Barba R, Bosco J, Beato JL, et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry. *Am J Med* 2006 Dec;119(12):1073-9.
- (212) Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, Lamerton EH, Mitra S, Houghton JB, et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 Mar;43(3):531-7.
- (213) Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000 Jul;20(7):771-5.
- (214) Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, Goodman SG, Stringer KA, Antman EM. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from the ESSENCE and TIMI 11B studies. *Am Heart J* 2003 Jul;146(1):33-41.
- (215) Thorevska N, Amoateng-Adjepong Y, Sabahi R, Schiopescu I, Salloum A, Muralidharan V, et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin. *Chest* 2004 Mar;125(3):856-63.
- (216) Carrier M, Le GG, Wells PS, Rodger MA. Abstract: case fatality rate of recurrent venous thromboembolism and major bleeding during and following anticoagulation therapy. *J.Thromb.Haemost.* 7(s2), 1031. 2009.
- (217) Nicholson W, Nicholson WJ, Tolerico P, Taylor B, Solomon S, Schryver T, et al. Prevalence of fracture and fragment embolization of Bard retrievable

vena cava filters and clinical implications including cardiac perforation and tamponade. *Arch Intern Med* 2010 Nov 8;170(20):1827-31.

- (218) Ferris EJ, McCowan TC, Carver DK, McFarland DR. Percutaneous inferior vena caval filters: follow-up of seven designs in 320 patients. *Radiology* 1993 Sep;188(3):851-6.
- (219) Poletti PA, Becker CD, Prina L, Ruijs P, Bounameaux H, Didier D, et al. Long-term results of the Simon nitinol inferior vena cava filter. *Eur Radiol* 1998;8(2):289-94.
- (220) Grau E, Tenias JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Perez JL, et al. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med* 2007 Aug;35(8):1937-41.
- (221) Galle C, Papazyan JP, Miron MJ, Slosman D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemost* 2001 Nov;86(5):1156-60.
- (222) Kline JA, Hernandez-Nino J, Rose GA, Norton HJ, Camargo CA, Jr. Surrogate markers for adverse outcomes in normotensive patients with pulmonary embolism. *Crit Care Med* 2006 Nov;34(11):2773-80.
- (223) Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, Novotny W, Snyder S, Dewhirst M, et al. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004 Jul 1;101(1):77-82.
- (224) Kollef MH, Zahid M, Eisenberg PR. Predictive value of a rapid semiquantitative D-dimer assay in critically ill patients with suspected venous thromboembolic disease. *Crit Care Med* 2000 Feb;28(2):414-20.
- (225) Querol-Ribelles JM, Tenias JM, Grau E, Querol-Borras JM, Climent JL, Gomez E, et al. Plasma d-dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 2004 Oct;126(4):1087-92.
- (226) Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991 May;151(5):933-8.
- (227) Prins MH, Marchiori A. Risk of recurrent venous thromboembolism--expanding the frontier. *Thromb Haemost* 2002 Jan;87(1):1-3.
- (228) Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: the forgotten morbidity of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2006 Feb;21(1):41-8.

- (229) Aujesky D, Smith KJ, Roberts MS. Oral anticoagulation strategies after a first idiopathic venous thromboembolic event. *Am J Med* 2005 Jun;118(6):625-35.
- (230) Haspel J, Bauer K, Goehler A, Roberts DH. Long-term anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary embolism in the elderly: a decision analysis. *Chest* 2009 May;135(5):1243-51.
- (231) Rodger MA, Kahn SR, Le GG, Solymoss S, Chagnon I, Anderson DR, et al. Inter-observer reliability of measures to assess the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 2008 Jul;100(1):164-6.
- (232) Rodger MA, Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DR, Le GG, et al. Abstract: extended follow-up of the multi-center multi-National prospective cohort study that derived the "Men Continue and HERDOO2" Clinical Decision rule which identifies low risk patients who may be able to discontinue oral anticoagulants 5-7 months after treatment for unprovoked venous thromboembolism. *Blood* 114(22), 187. 2009.