



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR
EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ILÍACA Y/O
ILÍACOFEMORAL EN LA PRESENCIA DE SÍNDROME POST-
TROMBÓTICO**

D. Gabriel Puche Palao

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO
ENDOVASCULAR EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA
ILIACA Y/O ILÍACOFEMORAL EN LA PRESENCIA DE
SÍNDROME POST-TROMBÓTICO**

Autor: D. Gabriel Puche Palao

Directores: D. Pablo Demelo Rodríguez y D. Javier Trujillo

Santo



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. GABRIEL PUCHE PALAO

doctorando del Programa de Doctorado en

CIENCIAS DE LA SALUD

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

ESTUDIO DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ILÍACA Y/O ILÍACOFEMORAL EN LA PRESENCIA DE SÍNDROME POST-TROMBÓTICO

y dirigida por,

D./Dña. PABLO DEMELO RODRÍGUEZ

D./Dña. JAVIER TRUJILLO SANTOS

D./Dña.

DECLARO QUE:

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

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

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

En Murcia, a 22 de MAYO de 2024

Fdo.: GABRIEL PUCHE PALAO

Firmado por
PUCHE PALAO
GABRIEL -
***4495** el
día 23/05/2024
con un
certificado
emitido por AC

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

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Francisco Marín Ortuño, Profesor Titular de Universidad del Área de Murcia en el Departamento de Cardiología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "ESTUDIO DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ILIACA Y/O ILIACOFEMORAL EN LA PRESENCIA DE SÍNDROME POSTTROMBÓTICO", realizada por D. Gabriel Puche Palao, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 12 de Mayo de 2024

Firmado por MARIN ORTUÑO
FRANCISCO - ***6533** el día
16/05/2024 con un certificado
emitido por AC FNMT Usuarios

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Javier Trujillo Santos, Profesor Titular de Universidad del Área de Murcia en el Departamento de Medicina Interna, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "ESTUDIO DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ILIACA Y/O ILIACOFEMORAL EN LA PRESENCIA DE SÍNDROME POSTTROMBÓTICO", realizada por Gabriel Puche Palao, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 12 de Mayo de 2024

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'G. Puche Palao'.

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Pablo Demelo Rodríguez, Doctor de Universidad del Área de Madrid en el Departamento de Medicina, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "ESTUDIO DEL IMPACTO DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA ILIACA Y/O ILIACOFEMORAL EN LA PRESENCIA DE SÍNDROME POSTTROMBÓTICO", realizada por D. Gabriel Puche Palao, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 12 de Mayo de 2024

PABLO
DEMELO
RODRÍGUEZ
- 75772487E

Firmado
digitalmente por
PABLO DEMELO
RODRÍGUEZ -

Fecha: 2024.05.16
12:19:25 +02'00'

Mod:T-20

“Tendrás que estudiar un libro no impreso. Sus tapas son las camas de un hospital y su contenido, los cuerpos doloridos de nuestros pacientes. Tienes que acompañar a tus estudios con compasión por los enfermos y una gran sonrisa.”

San Giuseppe Moscati

Médico e investigador

ABREVIATURAS

AAF: portador asintomático de anticuerpos antifosfolípidicos

a β 2GP1: anticuerpos anti- anti-B2 glicoproteína 1

a β 2GP1-D1: a β 2GP1 contra el dominio 1 de la β 2GP1

aCL: anticuerpos anti-cardiolipinas

ACHOs: anticonceptivos hormonales orales

ACO: anticoagulación oral

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa

ADB: aspirina a dosis bajas

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADP: adenosina difosfato

aFL: anticuerpos antifosfolípidicos

AIT: ataque isquémico transitorio

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

AL: anticoagulante lúpico

AMM: asociación médica mundial

ANA: anticuerpos antinucleares

ATTRACT: The Acute venous Thrombosis: Thrombus Removal with Adjunctive Catheter directed Thrombolysis

AVK: anti-vitamina K

CACTUS: anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis

CaVenT: Catheter- Directed Venous Thrombolysis in Acute Iliofemoral Vein Thromosis

CAVA: Catheter versus Anticoagulation alone for Acute primary ilio femoral DVT

CI: cardiopatía isquémica

DE: desviación estándar

DLP: dislipemia

DM: diabetes mellitus

ECV: enfermedad cardiovascular
ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EP: embolismo pulmonar
ETE: enfermedad tromboembólica venosa
ES: esclerosis sistémica
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA: fibrilación auricular
FG: filtrado glomerular
FIX: factor IX de la coagulación
FRCV: factores de riesgo cardiovascular
FT: factor tisular
FX: factor X de la coagulación
FXI: factor XI de la coagulación
FXIa: factor XI de la coagulación activo
FXI:C: actividad coagulante del FXI
FXII: factor XII de la coagulación
FXIIa: FXII de la coagulación activo
HBPM: heparina de bajo peso molecular
HGUMM: Hospital General Universitario José María Morales Meseguer
HGURS: Hospital General Universitario Reina Sofía
HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
HGSL: Hospital General Santa Lucía
HBPM : Heparina de bajo peso molecular
HKHM: quininógeno de alto peso molecular
HNF: heparina no fraccionada
HR: *hazard ratio*
HTA: hipertensión arterial
IAM: infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza

INR: International Normalized Ratio

ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia

IVC: Insuficiencia venosa crónica

OR: Odds Ratio

OVI: Obstrucción Venosa Ilíaca

PCA: proteína C activada

PC: proteína C

RCV: riesgo cardiovascular

r-TPA: activador del plasminógeno tisular natural

RIC: rango intercuartílico

RR: riesgo relativo

SAF: síndrome antifosfolípido

SPT: síndrome postrombótico

TDC: trombolisis dirigida por catéter

TDCUS: trombolisis dirigida por catéter acelerada por ultrasonidos

TFM: trombolisis fármaco-mecánica

TEV: tromboembolia venosa

TIH: trombocitopenia inducido por heparina

TM: trombectomía mecánica

TM: trombectomía mecánica percutánea

TORPEDO: Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion

TTPA: tiempo tromboplastina parcial activada

TVP: trombosis venosa profunda

VIRTUS: Veniti Vici Venous Stent System

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Agradecimientos

“Es de bien nacido ser agradecido” es una frase que me ha acompañado en muchos momentos de mi vida. Detrás de este trabajo de investigación se encuentra un gran esfuerzo y dedicación, pero también el apoyo incondicional de muchas personas que han creído en mí y han hecho posible que este manuscrito pudiese salir a la luz.

En primer lugar, al Doctor Vladimir Salazar, responsable directo y culpable de mi llegada al mundo de la enfermedad tromboembólica venosa. Este trabajo no hubiese sido posible sin ti. Genio y maestro, fuiste capaz de transmitirme en poco tiempo toda la pasión y conocimiento que tenías por la Enfermedad Tromboembólica Venosa, sembrando en mí el fuerte deseo de querer explorar, estudiar y dedicarme a ello todos los días de mi vida. Nunca podré agradecerte lo suficiente todo lo que ha significado iniciar este proyecto de vida.

A Carla, mi tutora de residencia, amiga, compañera, apoyo y guía desde que empecé a ejercer la medicina. Fuiste clave en los inicios de mi carrera como médico, y como nadie supiste ayudarme, asesorarme, guiarme, apoyarme y sacar lo mejor de mí, y potenciarlo.

A mis compañeros de la Unidad de Corta Estancia del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (María del Mar, Sonia, Alejandro, Leticia, Miguel), por acogerme cómo a uno más en la familia que es la UCE. A Bartolo, por apostar por un desconocido joven con muchas ganas de trabajar. Mención especial a la doctora Sonia Otálora, apoyo incondicional en los últimos meses de este camino, compañera incansable en los lamentos del día a día, risas y charlas. Poca gente entenderá nuestra necesidad de actualización constante, gracias por entenderme y acompañarme. Gracias por ser una excelente mentora, referente como persona, médico y profesional del mundo de la enfermedad tromboembólica venosa.

A mis hermanos, todos y cada uno de ellos, parte de lo que soy a día de hoy es gracias a vosotros. A mis padres, ya que sin ellos no hubiese sido posible que llegase a ser médico.

A mis amigos, por haberme mostrado su apoyo e incondicionalidad en los momentos que más ha hecho falta. Vosotros sabéis cuándo y cómo hay que estar, y no tengo duda de que tengo mucha suerte de que forméis parte de mi vida.

A Jessica, por aguantar mis lamentos y apoyarme en todas mis decisiones personales y profesionales. Perdona por llenarte el correo con todos los borradores de esta tesis, espero no haberte dejado sin memoria. Siempre serás mi compañera de vida y de estudios, desde 2012 y hasta el final.

A Carlos, compañero de residencia, amigo y referente de tenacidad y del trabajo bien hecho. Sabes que la residencia no hubiese sido la misma si no hubiésemos coincidido. Donde otros vieron competitividad, nosotros vimos estímulo para trabajar, investigar y luchar por nuestros objetivos.

A mis directores de tesis, referentes en el mundo de la enfermedad tromboembólica venosa. Sois ejemplo de perseverancia y de cómo hacer un buen trabajo.

A Aslan, mi fiel compañero felino, que me ha acompañado en todas y cada una de las horas que me he sentado delante del ordenador.

A todos los pacientes que participando en este estudio han permitido que la medicina pueda avanzar un poco más en el campo de la enfermedad tromboembólica venosa. Gracias a vosotros, día a día, aprendo algo nuevo. Sois una fuente inagotable de conocimiento.

Y, por último, y por ello el más importante, a Javier. Este trabajo no sería lo mismo sin tu ayuda, compromiso, dedicación, paciencia y amor. No concibo otro mejor compañero de vida. Gracias por apoyarme, confiar plenamente en mí, y sobrellevar de una forma tan magnífica mis obsesiones con los plazos, el tiempo y el orden. Te admiro como médico, investigador, y sobre todo como persona, nunca serás consciente de todo lo que me enseñas cada día, y de lo mucho que me ayudas a ser mejor persona cada día. No me cabe la menor duda de que esta tesis es sólo un avance de lo que podemos construir juntos.

ÍNDICE

1. RESUMEN	37
2. ABSTRACT	41
3. INTRODUCCIÓN	45
3.1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	45
3.1.1. Características generales	45
3.1.2. Breve reseña histórica.....	45
3.1.3. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa.....	48
3.1.4. Patogénesis de la enfermedad tromboembólica venosa.....	50
3.1.5. ETEV e infección por SARS-CoV2	55
3.1.6. Manifestaciones clínicas	57
3.1.7. Abordaje diagnóstico de la ETEV.....	59
3.2. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	64
3.2.1. Características generales	64
3.2.2. TVP miembros inferiores distal.....	66
3.2.3. Trombosis venosa profunda proximal de miembros inferiores	67
3.3. TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA CON AFECTACIÓN ILÍACA	74
3.3.1. Generalidades.....	74
3.3.2. Tratamiento anticoagulante parenteral	77
3.3.3. Tratamiento anticoagulante oral	78
3.3.4. Tratamientos endovasculares	80
3.3.5. Uso de stents u otros dispositivos intravasculares.....	98
3.3.6. Expectativas de futuro: nuevos abordajes terapéuticos.....	101

3.4. COMPLICACIONES VASCULARES DE LA ETEV.....	101
3.4.1. Síndrome post-trombótico o síndrome post-flebítico	101
3.4.2. Escalas de calidad de vida en patología venosa.	117
4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	121
5. HIPÓTESIS	125
6. OBJETIVOS	129
6.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	129
6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	129
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	133
7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	133
7.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	133
7.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	133
7.4. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	134
7.4.1. Pacientes con trombosis venosa profunda ilíaca o ilíaco-femoral	134
7.5. VARIABLES DEL ESTUDIO	137
7.5.1. Variables principales o dependientes.....	137
7.6.2. Variables generales o independientes.....	137
7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.....	142
7.8.1. Análisis estadístico bivariado.....	142
7.8.2. Análisis estadístico multivariado	142
8. RESULTADOS.....	147
8.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	147
8.2. PREVALENCIA Y ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ETEV EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.	152

8.3. DESCRIPCIÓN DEL TERRITORIO VASCULAR AFECTADO POR EL EVENTO TROMBÓTICO EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO.	154
8.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO QUE RECIBIERON LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.....	156
8.5. DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS ENDOVASCULARES REALIZADAS..	158
8.5.1. Descripción de la cohorte de casos en los que se colocó un stent endovascular venoso	159
8.6. ANÁLISIS DE LA TROMBOSIS RESIDUAL PRESENTE EN ECOGRAFÍA CON MODO DOPPLER DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	162
8.6.1. Análisis de los factores de riesgo asociados a la presencia de trombosis residual.....	164
8.6.2. Análisis multivariado de los factores de riesgo asociados a la presencia de trombosis residual.	183
8.7. ANÁLISIS DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL SÍNDROME POSTROMBÓTICO.....	184
8.7.1. Análisis de la prevalencia de factores de riesgo relacionados con el desarrollo de SPT.	184
8.7.2 Análisis comparativo del territorio afectado por el evento trombótico y la presencia de síndrome posttrombótico durante el seguimiento.	186
8.7.3. Análisis comparativo entre nuestros dos grupos de estudio sobre la prevalencia de signos y síntomas relacionados con el síndrome posttrombótico a los 12 y 24 meses de seguimiento.....	186
8.8. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS COMPLICACIONES TROMBÓTICAS Y HEMORRÁGICAS ENTRE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TÉCNICAS ENDOVASCULARES Y LOS PACIENTES QUE RECIBIERON ANTICOAGULACIÓN AISLADA.	191
8.9. ANÁLISIS DEL SUBGRUPO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE MAY THURNER.	193

8.9.1 Características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes con Síndrome de May Thurner.....	193
8.9.2. Análisis comparativo del tratamiento antitrombótico en el grupo de pacientes con Síndrome de May Thurner.	196
8.9.3. Prevalencia de trombosis residual de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de May Thurner.....	200
8.9.4. Prevalencia de los signos y síntomas relacionados con el síndrome postrombótico en la cohorte de pacientes con diagnóstico de Síndrome de May Thurner.	202
9. DISCUSIÓN	209
9.1. BREVE INTRODUCCIÓN	209
9.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO	210
9.3. FACTORES DE RIESGO DE ETEV.	212
9.4. TERRITORIO VASCULAR AFECTADO.	214
9.5. TRATAMIENTO A LARGO PLAZO	215
9.6. EVALUACIÓN DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS ENDOVASCULARES ...	217
9.7. TÉCNICAS ENDOVASCULARES y TROMBOSIS RESIDUAL.....	218
9.8. FACTORES RELACIONADOS CON LA RECANALIZACIÓN INCOMPLETA DEL VASO: TROMBOSIS RESIDUAL	220
9.8.1. Trombosis residual y síndrome postrombótico	221
9.9. FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE SÍNDROME POSTROMBÓTICO	222
9.9.1. Relación entre técnicas endovasculares y el síndrome postrombótico.	223
9.10. TÉCNICAS VASCULARES Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO	226
9.11. USO DE STENT ENDOVASCULAR.....	227
9.12. SÍNDROME DE MAY THURNER.....	229

10. LIMITACIONES, PUNTOS FUERTES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	235
10.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	235
10.2. PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO.....	236
10.3. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	237
11. CONCLUSIONES	241
12. BIBLIOGRAFÍA	245

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Cascada de la coagulación y evaluación de laboratorio del déficit de factores de coagulación

Figura 2. Cascada de la coagulación actualizada

Figura 3. Distribución anatómica vascular de los miembros inferiores

Figura 4. Representación anatómica de Síndrome de May Thurner

Figura 5. Propuesta algoritmo manejo Síndrome May-Thurner

Figura 6. Algoritmo recomendado de manejo anticoagulación y/o antiagregación tras la colocación de un stent venoso

Figura 7. Fisiopatología síndrome postrombótico

Figura 8. Prevalencia de factores de riesgo de ETEV en los dos grupos de nuestra cohorte

Figura 9. Prevalencia de los territorios venosos afectados en los dos grupos del estudio

Figura 10. Prevalencia de los territorios ilíacos afectados en los dos grupos del estudio

Figura 11. Prevalencia de los territorios afectados en toda la población estudiada

Figura 12. Diagrama de barras. Descripción del uso de ACOD como tratamiento anticoagulante a largo plazo en casa grupo del estudio

Figura 13. Clasificación de los pacientes según el tipo de técnicas endovasculares

Figura 14. Clasificación de los pacientes según la localización del stent (%)

Figura 15. Gráfico representativo del estudio de trombosis residual mediante ecografía Doppler durante el seguimiento en el grupo de pacientes con anticoagulación aislada

Figura 16. Gráfico representativo del estudio de trombosis residual mediante ecografía Doppler durante el seguimiento en el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares

Figura 17. Análisis comparativo del tratamiento antitrombótico a largo plazo en función de la presencia de trombosis residual al final del seguimiento

Figura 18. Prevalencia de territorio venoso afectado por el evento trombótico, comparando ambos grupos de estudio en función de la presencia de trombosis residual al final del seguimiento

Figura 19. Diagrama de barras laterales. Diferencias en las técnicas endovasculares empleadas entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento

Figura 20. Diagrama de barras. Diferencias en las complicaciones a largo plazo entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento

Figura 21. Diferencias signos síntomas SPT a los 12 meses de seguimiento

Figura 22. Diferencias signos síntomas SPT a los 24 meses de seguimiento

Figura 23. Diagrama de columnas. Prevalencia de síndrome posttrombótico a los 12 y 24 meses

Figura 24. Diagrama de barras agrupado. Análisis comparativo de la prevalencia de signos y síntomas de síndrome posttrombótico en el seguimiento a los 12 meses entre el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares frente a los que recibieron anticoagulación aislada

Figura 25. Diagrama de barras agrupado. Análisis comparativo de la prevalencia de signos y síntomas de síndrome posttrombótico en el seguimiento a los 12 meses entre el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares frente a los que recibieron anticoagulación aislada

Figura 26. Diagrama de columnas. Prevalencia de síndrome postrombótico a los 12 y 24 meses

Figura 27. Prevalencia del tratamiento endovascular antitrombótico empleado en la cohorte de pacientes con SMT

Figura 28. Prevalencia de trombosis residual en la cohorte de pacientes con diagnóstico de Síndrome de May-Thurner

Figura 29. Diagrama de barras agrupado. Análisis comparativo de la prevalencia de signos y síntomas de síndrome postrombótico en el seguimiento a los 12 meses en el grupo de pacientes con síndrome de May Thurner

Figura 30. Diagrama de barras agrupado. Análisis comparativo de la prevalencia de signos y síntomas de síndrome postrombótico en el seguimiento a los 24 meses en el grupo de pacientes con síndrome de May Thurner

TABLAS

Tabla 1. Escala probabilidad preclínica de Wells para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

Tabla 2. Sistema de clasificación de diferentes tipos de obstrucción venosa ilíaca

Tabla 3. Resumen de principales ensayos clínicos (ATTRACT, CaVenT, CAVA)

Tabla 4. Escala Villalta para el síndrome posttrombótico para la estratificación de la gravedad del síndrome posttrombótico en la TVP de las extremidades inferiores

Tabla 5. Tabla clasificación CEAP (Clinical – Etiological – Anatomical - Pathophysiological) para enfermedad venosa crónica

Tabla 6. Características clínicas y socio-demográficas basales de los grupos que forman nuestra cohorte

Tabla 7. Características analíticas y terapéuticas de nuestra cohorte al momento del diagnóstico del evento trombótico

Tabla 8. Análisis descriptivo sobre la prevalencia de los factores de riesgo de ETEV entre los pacientes que fueron sometidos a técnicas endovasculares y el grupo de pacientes que recibieron anticoagulación aislada

Tabla 9. Descripción y análisis de las diferentes estrategias terapéuticas de los grupos que forman nuestra cohorte

Tabla 10. Tratamiento antitrombótico a largo plazo en el grupo de pacientes con stent venoso

Tabla 11. Análisis comparativo de la presencia de trombosis residual a los 3-6 meses, 12 meses y 24 meses de seguimiento entre los dos grupos del estudio

Tabla 12. Análisis comparativo de las características sociodemográficas y analíticas de nuestra población y su relación con la presencia de trombosis residual

Tabla 13. Análisis comparativo de los factores de riesgo ETEV relacionado con la presencia de trombosis residual al final del seguimiento

Tabla 14. Análisis comparativo del territorio afectado por el evento trombotico entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso residual al final del seguimiento

Tabla 15. Análisis comparativo del tipo de técnica endovascular empleada en el tratamiento del evento trombotico entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento

Tabla 16. Análisis comparativo de las recurrencias tromboticas entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento

Tabla 17. Prevalencia signos y síntomas de SPT en el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa a los 12 y a los 24 meses

Tabla 18. Modelo multivariable de regresión logística binaria con los factores de riesgo independientes de trombosis residual al final del seguimiento

Tabla 19. Análisis univariante de los factores de riesgo relacionados con síndrome posttrombotico (SPT) entre pacientes con y sin diagnóstico de SPT a los 12 meses de seguimiento

Tabla 20. Modelo multivariable de regresión logística binaria con los factores de riesgo independientes de síndrome posttrombotico a los 12 meses de seguimiento

Tabla 21. Análisis univariante de la prevalencia de eventos adversos durante el seguimiento a largo plazo entre el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares frente la cohorte de pacientes que recibieron anticoagulación

aislada

Tabla 22. Análisis univariante de las características clínicas, analíticas y socio-demográficas en los pacientes con Síndrome de May-Thurner

Tabla 23. Análisis univariante del tratamiento antitrombótico pautado en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de May-Thurner

Tabla 24. Análisis univariante del tratamiento endovascular antitrombótico pautado en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de May-Thurner

Tabla 25. Análisis comparativo de la prevalencia de trombosis residual en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de May-Thurner a los que se les colocó un stent venoso

Tabla 27. Análisis univariante de los signos y síntomas de síndrome posttrombótico en la cohorte de pacientes con diagnóstico de Síndrome de May-Thurner

Tabla 28. Tabla comparativa de resultados a largo plazo tras realización de diferentes técnicas endovasculares

1. RESUMEN

1. RESUMEN

Antecedentes y objetivos: Una de las complicaciones a largo plazo de la trombosis venosa profunda es el síndrome posttrombótico. Clásicamente el tratamiento anticoagulante ha sido el paradigma del manejo de los pacientes con ETEV, sin embargo las técnicas endovasculares (trombectomía/trombolisis) han ido ganando terreno en algunos escenarios. Nuestra hipótesis fue que las técnicas endovasculares suponen una estrategia de eliminación directa del trombo, restaurando la luz vascular lo más precoz posible y evitando así la disfunción valvular venosa, pudiendo disminuir así la prevalencia de SPT a largo plazo. Los objetivos de este estudio fueron: evaluar la presencia de SPT, mediante el empleo de la escala de Villalta, en pacientes sometidos a técnicas endovasculares (trombolisis y/o trombectomía) frente a anticoagulación aislada, tras presentar una TVP ilíaca o ilíaco-femoral; analizar y comparar la prevalencia de complicaciones hemorrágicas y recurrencias; estudiar posibles variables demográficas, clínicas y analíticas asociadas con el desarrollo de SPT; e identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de SPT.

Material y métodos: estudio multicéntrico, transversal y descriptivo, con componente analítico, sobre una base de datos retrospectiva. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, con diagnóstico de TVP con afectación ilíaca, atendidos en diferentes áreas de salud del Servicio Murciano de Salud (área I de salud, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA); área II, Hospital General Universitario Santa Lucía; área VI, Hospital General Universitario José María Morales Meseguer; área VII, Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS)). Se analizaron variables clínicas, analíticas y epidemiológicas. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS v26. Las variables cuantitativas se presentaron como media (DE) y las cualitativas como n(%). Para evaluar la asociación entre las variables cualitativas y cuantitativas se usó la prueba de T de Student si la distribución era normal o la U de MannWhitney si no lo era. Para evaluar la asociación entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de la Chi cuadrado. Realizamos un análisis de regresión logística binaria.

Resultados: se analizaron 176 pacientes que cumplieron los criterios de selección, de los cuales 55 se sometieron a técnicas endovasculares (TDC, trombectomía o ambos) y 121 recibieron anticoagulación aislada.

Encontramos en el seguimiento a largo plazo, que aquellos pacientes sometidos a técnicas endovasculares no presentaban menos tasas de SPT a los 24 meses, (7.27% frente a 9.09%; p valor=0.635). En el análisis por separado de signos y síntomas de SPT, aquellos pacientes que no recibían técnicas endovasculares, presentaban a los 12 meses mayor prevalencia de edema e hiperpigmentación. A

los 24 meses los signos y síntomas compatibles con SPT no fueron menos prevalentes en el grupo sometido a técnicas endovasculares, a excepción de la induración cutánea. No encontramos diferencias significativas en las complicaciones en el seguimiento, con similares tasas de recurrencias trombóticas (7.3% frente a 10.7%; p valor = 0.424) y de hemorragias (1.9% frente a 4.95%; p valor = 0.348). Nuestro estudio es el primero que muestra los efectos de las técnicas endovasculares en base a signos y síntomas compatible de SPT analizados de forma individual.

En el análisis multivariado se confirmaron como factores de riesgo independientes para desarrollar SPT a 12 meses, la trombosis residual (OR 6.3; IC95 2.74 – 14.5), la elevación persistente del Dímero D (OR 3.26; IC95 1.1 – 9.7) y la edad (OR 1.02; IC95 1.003 – 1.042). Encontramos mayores tasas de TR en el grupo de pacientes no sometido a técnicas, en todos los momentos del seguimiento (50.9% a 3-6 meses, 30.9% a 12 meses y 9.1% a 24 meses) siendo significativamente menores en comparación con el grupo de anticoagulación aislada. Aquellos pacientes con TR presentaron mayores tasas de SPT, con más frecuencia dolor, prurito, parestesias, edema, induración cutánea, hiperpigmentación, circulación colateral y dolor en la pantorrilla.

Conclusiones: en nuestra población de pacientes con TVP con afectación ilíaca, la realización de técnicas endovasculares no se asoció a una menor proporción de SPT, aunque sí una menor presencia de signos / síntomas de gravedad de SPT a los 12 meses de seguimiento. No hubo diferencias en cuanto a complicaciones a largo plazo.

Palabras clave: trombosis venosa profunda; trombolisis; trombectomía; endovascular; anticoagulación; síndrome posttrombótico; trombosis residual.

2. ABSTRACT

2. ABSTRACT

Background and Objectives: One of the long-term complications of deep vein thrombosis (DVT) is post-thrombotic syndrome (PTS). Traditionally, anticoagulant therapy has been the mainstay in the management of patients with venous thromboembolism (VTE). However, endovascular techniques (thrombectomy/thrombolysis) have gained traction in certain scenarios. Our hypothesis was that endovascular techniques provide a strategy for direct thrombus removal, restoring vascular lumen as early as possible, thus preventing venous valve dysfunction and potentially reducing the long-term prevalence of PTS. The objectives of this study were: to evaluate the presence of PTS using the Villalta scale in patients undergoing endovascular techniques (thrombolysis and/or thrombectomy) versus isolated anticoagulation after experiencing iliac or iliofemoral DVT; to analyze and compare the prevalence of hemorrhagic complications and recurrences; to study possible demographic, clinical, and analytical variables associated with the development of PTS; and to identify subgroups of patients at higher risk of PTS.

Materials and Methods: This is a multicenter, cross-sectional, descriptive study with an analytical component, based on a retrospective database. Patients over 16 years of age with a diagnosis of DVT with iliac involvement, treated in different health areas of the Murcian Health Service (health area I, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA); area II, Hospital General Universitario Santa Lucía; area VI, Hospital General Universitario José María Morales Meseguer; area VII, Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS)) were included. Clinical, analytical, and epidemiological variables were analyzed. Statistical analysis was performed using SPSS software v26. Quantitative variables were presented as mean (SD) and qualitative variables as n (%). To evaluate the association between qualitative and quantitative variables, the Student's t-test was used if the distribution was normal, or the Mann-Whitney U test if it was not. To evaluate the association between qualitative variables, the Chi-square test was used. Binary logistic regression analysis was performed.

Results: A total of 176 patients who met the selection criteria were analyzed, of whom 55 underwent endovascular techniques (thrombolysis, thrombectomy, or both) and 121 received isolated anticoagulation. We found in the long-term follow-up that patients undergoing endovascular techniques did not have lower rates of PTS at 24 months (7.27% vs. 9.09%; p-value = 0.635). In the separate analysis of PTS signs and symptoms, patients who did not undergo endovascular techniques had a higher prevalence of edema and hyperpigmentation at 12 months. At 24 months, PTS-compatible signs and symptoms were not less prevalent in the endovascular group, except for skin induration. We found no significant differences in complications during follow-up, with similar rates of thrombotic recurrences (7.3% vs. 10.7%; p-value = 0.424) and hemorrhages (1.9% vs. 4.95%; p-value = 0.348). Our study is the first to show the effects of endovascular techniques based on individually analyzed PTS signs and symptoms. In multivariate analysis, residual thrombosis (OR 6.3; 95% CI 2.74 – 14.5), persistent elevation of D-dimer (OR 3.26; 95% CI 1.1 – 9.7), and age (OR 1.02; 95% CI 1.003 – 1.042) were confirmed as independent risk factors for developing PTS at 12 months. We found higher rates of residual thrombosis in the non-endovascular group at all follow-up points (50.9% at 3-6 months, 30.9% at 12 months, and 9.1% at 24 months), which were significantly lower compared to the isolated anticoagulation group. Patients with residual thrombosis had higher rates of PTS, with more frequent pain, pruritus, paresthesia, edema, skin induration, hyperpigmentation, collateral circulation, and calf pain.

Conclusions: In our population of patients with DVT with iliac involvement, the use of endovascular techniques was not associated with a lower proportion of PTS, although there was a lower presence of severe PTS signs/symptoms at 12 months follow-up. There were no differences in long-term complications.

Keywords: deep venous thrombosis; thrombolysis; thrombectomy; endovascular; anticoagulation; post-thrombotic syndrome; residual thrombosis.

3. INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

3.1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

3.1.1. Características generales

La trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia de pulmón (EP), que forman parte de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), constituyen una importante causa de morbilidad en el mundo, afectando a casi 10 millones de personas por año(1). La ETE es un trastorno común que se produce cuando se forma un trombo en el territorio venoso, ocasionando una obstrucción parcial o total del flujo sanguíneo. Puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, pero las venas de los miembros inferiores son las más frecuentemente afectadas.

La hemostasia es un proceso fisiológico que se activa cuando se produce una lesión en un vaso sanguíneo con el objetivo de detener el sangrado. Este proceso es complejo y se lleva a cabo mediante la interacción de diferentes componentes sanguíneos, como las plaquetas, los factores de coagulación y los inhibidores de la coagulación (2). En el caso de la ETE, se produce una activación anormal de la hemostasia, lo que resulta en la formación de un trombo. La formación de este coágulo se debe a una combinación de factores de riesgo, como la inmovilización prolongada, la cirugía reciente, la obesidad, el tabaquismo, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la ETE son fundamentales para prevenir complicaciones graves, como la EP y el síndrome posttrombótico. El pilar del tratamiento de la ETE es la anticoagulación.

3.1.2. Breve reseña histórica

A pesar de la elevada frecuencia de la ETE en la población, y de los muchos trabajos de los que disponemos de los grandes estudiosos de Grecia y Roma, del antiguo Egipto, Persia o América del Sur, el primer caso de TVP bien documentado data del siglo XV, en el manuscrito de Guillaume de Saint Pathus titulado 'La vida y los milagros de San Luis', actualmente conservado en París en

la Bibliothèque Nationale. En él se relataba como Raoul, un zapatero de 20 años, presentó un edema unilateral en el tobillo extendiéndose posteriormente a la pierna (3). A partir de dicha publicación el número de casos de TVP notificados aumentó considerablemente, sobre todo en mujeres embarazadas y durante el postparto.

En el renacimiento, se planteó como hipótesis etiológica de la ETEV la retención de “humores malignos” o a la retención de leche (4), por lo que a finales de 1700 se alentaba a la lactancia materna para prevenir la TVP. Durante los siglos XVII-XIX, debido a las hipótesis planteadas como causa etiológica de la ETEV se realizaron sangrías como remedio terapéutico ante las sospechas de TVP (5).

Fue en el año 1793 cuando Hunter planteó la hipótesis de que la ETEV se producía por la oclusión de venas por coágulos de sangre, planteando la ligadura de venas (a nivel femoral superficial, femoral común, ilíaca y vena cava inferior) por encima de la localización de la trombosis para evitar su migración a terrenos venosos más proximales. Sin embargo, dichos procedimientos tenían una alta tasa de mortalidad (14%)(6). Además, por miedo a la migración de los trombos presentes en el lecho venoso, hasta el siglo XX se recomendaba el reposo estricto en cama como un pilar básico del tratamiento para la ETEV.

No sería hasta casi 70 años después, en 1856, cuando Virchow demostrara la relación entre la TVP y la EP mortal. Sin embargo, los mecanismos patogénicos de la ETEV (estasis, daño de la pared del vaso e hipercoagulabilidad) ya habían sido teorizados previamente por Gabriel Andral en 1833. La hipótesis de Andral sobre la coagulación sanguínea fue una de las primeras teorías científicas sobre el proceso de coagulación, y sentó las bases para el desarrollo de la hemostasia moderna(7). Aunque esta hipótesis ha sido modificada y completada con el tiempo, sigue siendo una de las teorías más importantes en el campo de la hematología y la patología.

Adentrándonos en el siglo XIX, empezó a asociarse la ETEV con fenómenos inflamatorios del vaso y a relacionarse con procesos infecciosos (8), por lo que a las sangrías se sumaron el empleo de agentes antisépticos generales como cloruro

de zinc o medicamentos dirigidos a diferentes infecciones (quinina para la malaria, mercurio para sífilis, azafrán para la gota).

En conclusión, podríamos decir que hasta principios de siglo XX los pilares del tratamiento de la ETEV eran el reposo en cama, la elevación de la extremidad afectada y aplicar calor.

El primer agente anticoagulante que se empleó de forma efectiva en pacientes con ETEV fue la heparina, descubierta en 1916 por McLean, mientras estudiaba efectos procoagulantes de extractos de cerebro, hígado y corazón(9). Sin embargo, la aparición del primer anticoagulante ocurriría en el año 1884 con la hirudina, extraído de la saliva de las sanguijuelas, pero esta no se empleó como anticoagulante hasta casi 100 años después (10). En 1933, Charles y Scott producen la primera heparina cristalina pura y pasa a estar disponible para humanos en 1935. Inicialmente se usó como profilaxis en pacientes quirúrgicos y posteriormente como remedio terapéutico. En 1950 se publica uno de los primeros estudios con heparina, donde se evidenció que el uso de heparina reducía la mortalidad por EP tras sufrir una TVP, de 18 al 0,4% (11).

Posteriormente, entrarían en escena los fármacos anti-vitamina k (AVK), con su origen en extractos de cumarina, que tras oxidarse a dicumarol, tenía efectos anticoagulantes. En 1948 se emplearon por primera vez las cumarinas como raticidas, sin llegar a ser tóxico para humanos, y en 1954 empezó a usarse como tratamiento anticoagulante (12).

Paralelamente, en 1947 se produce por primera vez la estreptoquinasa, un agente trombolítico(13). En 1953, de la mano de Clifton, se empleó por primera vez la plasmina intravenosa para el tratamiento de TVP aisladas(14). Inicialmente la trombolisis se empleó para diversas afecciones neumológicas, como el enfisema crónico o desbridamiento de espacios tisulares tabicados e infectados (15). Pasaron muchos años para que se perfeccionaran las técnicas de trombolisis, pasando de ser sistémicas a ser dirigidas por catéter, así como para perfilar sus indicaciones en la actualidad, como es el caso de la TVP proximal de miembros inferiores con afectación del territorio ilíaco.

Sin embargo, no todas las líneas terapéuticas estaban dirigidas a estrategias con fármacos, ya que en 1938, Lawën realiza la primera trombectomía venosa (16). Años después se mejoraría la técnica por parte de Mahorner y Fontaine, empleando tratamiento anticoagulante después del intervencionismo(17,18). El objetivo final de estas técnicas no era mejorar la supervivencia, sino disminuir la comorbilidad asociada a la trombosis, planteando como hipótesis que la disminución de carga trombotica tendría relación con la tasa de aparición de síndrome post-trombótico (SPT)(19). A pesar de que las técnicas quirúrgicas se fueron perfeccionando con el paso de los años, actualmente sigue sin recomendarse la trombectomía quirúrgica de forma rutinaria para la ETEV y se relegan este tipo de técnicas a los casos de ETEV grave.

Finalmente, es importante mencionar que, en los últimos 10 años, se han introducido en el mercado los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), como una alternativa más segura en comparación con los AVK. Fueron 4 los fármacos aprobados de manera progresiva por la FDA (acrónimo del inglés, *Food and Drug Administration*) para su uso en la práctica clínica: dabigatrán (2008), rivaroxabán (2011), apixabán (2012) y edoxabán (2015) (20).

3.1.3. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa

La ETEV es la tercera causa de muerte de origen cardiovascular, precedida por el infarto agudo de miocardio y los accidentes cerebrovasculares (21).

La tasa de incidencia anual promedio estimada de ETEV general en la población europea se encuentra entre 104 y 183 por 100.000 años-persona y en población española unos 124 casos por 100.000 personas año, con 55.000 casos nuevos anuales (22)(23). De manera que se calcula que, en regiones occidentales, 1 de cada 12 personas será diagnosticada de ETEV a lo largo de su vida. En el marco de la población general, se trata de una patología con una incidencia que varía según diversos factores, como el sexo, la raza, e incluso la época del año.

3. INTRODUCCIÓN

En lo que respecta al sexo, la tasa global de ETEV ajustadas por edad es superior en hombres frente a mujeres, 130 y 110 casos por cada 100.000 personas, respectivamente, con una ratio de 1.2:1. Sin embargo la incidencia es algo superior en las mujeres en edad fértil, ya sea por el embarazo, puerperio o fármacos anticonceptivos, pero a partir de los 45 años la incidencia de ETEV en hombres vuelve a ser superior (24).

En cuanto a la raza, el orden de mayor a menor de la incidencia general de ETEV es: afroamericanos, asiáticos y nativos americanos. De esta manera los pacientes afroamericanos presentan una incidencia cinco veces mayor que las poblaciones de ascendencia asiática, mientras que la población europea e hispana tiene un riesgo intermedio para ETEV(25). Existen diferentes hipótesis para explicar estas diferencias, como la existencia de factores de riesgo ambientales (obesidad) o factores genéticos; por ejemplo, los caucásicos presentan mayor tasa de mutación del factor V Leiden y mayores niveles de factor II, y los pacientes de raza negra presentan mayor prevalencia de niveles elevados de factor VII, factor Von Willebrand y disminución de niveles de proteína C (26). Sin embargo, ni los factores ambientales ni los diferentes polimorfismos genéticos asociados con la trombosis explican esta diferencia de riesgo de ETEV de forma concluyente.

Por otro lado, la edad avanzada juega un papel fundamental. La ETEV es más prevalente en población mayor de 65 años, y se prevé que la incidencia global de ETEV aumente asociado al envejecimiento progresivo de la población.

La época del año también parece tener relación con la incidencia de ETEV, ya que según datos publicados por R. Guijarro et al. existe un aumento de casos de EP durante los meses de invierno, en concreto durante el mes de febrero, y una disminución de los casos durante los meses de verano (27).

Además si analizamos la incidencia temporal de la ETEV, podemos ver como la incidencia se mantuvo estable entre los años 1980 – 2000, con un aumento significativo entre los años 2001 y 2009, probablemente debido a un incremento en el empleo y calidad de las técnicas de imagen empleadas en el proceso diagnóstico de esta enfermedad(28) .

En cuanto a las tasas de mortalidad, se atribuyen entre 60.000 y 80.000 muertes cada año a la ETEV, estimándose que el 30% de los pacientes mueren dentro de los primeros 30 días tras el diagnóstico y un 12-15% presentan una muerte súbita por EP. Además, un 30% desarrollará un episodio de ETEV recurrente en los siguientes 10 años del evento índice (2). En el año 1999, con datos del registro ICOPER, uno de los primeros registros en ETEV que han existido, se informó de un 17% de mortalidad global a los 3 meses de sufrir un evento tromboembólico venoso, siendo un 27% producida por EP (29). En los datos aportados en el año 2013 por RIETE (Registro informático de pacientes con enfermedad tromboembólica), se obtuvo una mortalidad de 8,6 % global a los 3 meses del evento (30), por lo que sigue siendo una causa importante de mortalidad. En este mismo análisis de los datos de RIETE, se presentaron aquellos factores asociados a dicha mortalidad, como la edad por encima de los 70 años, el cáncer (factor de riesgo independiente más fuerte para la mortalidad por todas las causas), insuficiencia cardíaca crónica, patología cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), inmovilidad o incluso el ingreso hospitalario en fin de semana (30).

Por otro lado, la OMS en el año 2020 publicó en *Lancet* un análisis de las tendencias de mortalidad asociadas a la EP, mostrando cómo entre los años 2000-2015 se produjeron un promedio de 38.929 muertes al año por EP, siendo más frecuente en mujeres (9-13 por 1000 muertes) en comparación con los hombres (2 a 7 por 1000 muertes) (31). Además mostraba datos cercanos a los ofrecidos por RIETE, con una tasa de mortalidad anual por embolia de pulmón de 6,5 (5,3-7,7) muertes por cada 100.000 pacientes, sin diferencias sustanciales específicas por sexo, y presentando una disminución lineal con los años (31).

3.1.4. Patogénesis de la enfermedad tromboembólica venosa

La hemostasia es un proceso complejo, a través del cual se logra un equilibrio en el organismo entre factores procoagulantes y anticoagulantes, por lo que alteraciones en dicho sistema podrían incurrir en la producción de eventos trombóticos.

3. INTRODUCCIÓN

Las proteínas que participan en el sistema de la coagulación o factores de coagulación son serinproteasas que circulan en el torrente sanguíneo en sus formas inactivas o proenzimas. Su activación da lugar a la forma activa, que a través de la denominada cascada de la coagulación (Figura 1), dan lugar a la formación de trombina. La trombina, o factor II de la coagulación, da lugar a la formación de fibrina por escisión del fibrinógeno, formando una malla que conformará el tapón hemostático o coágulo sanguíneo(32).

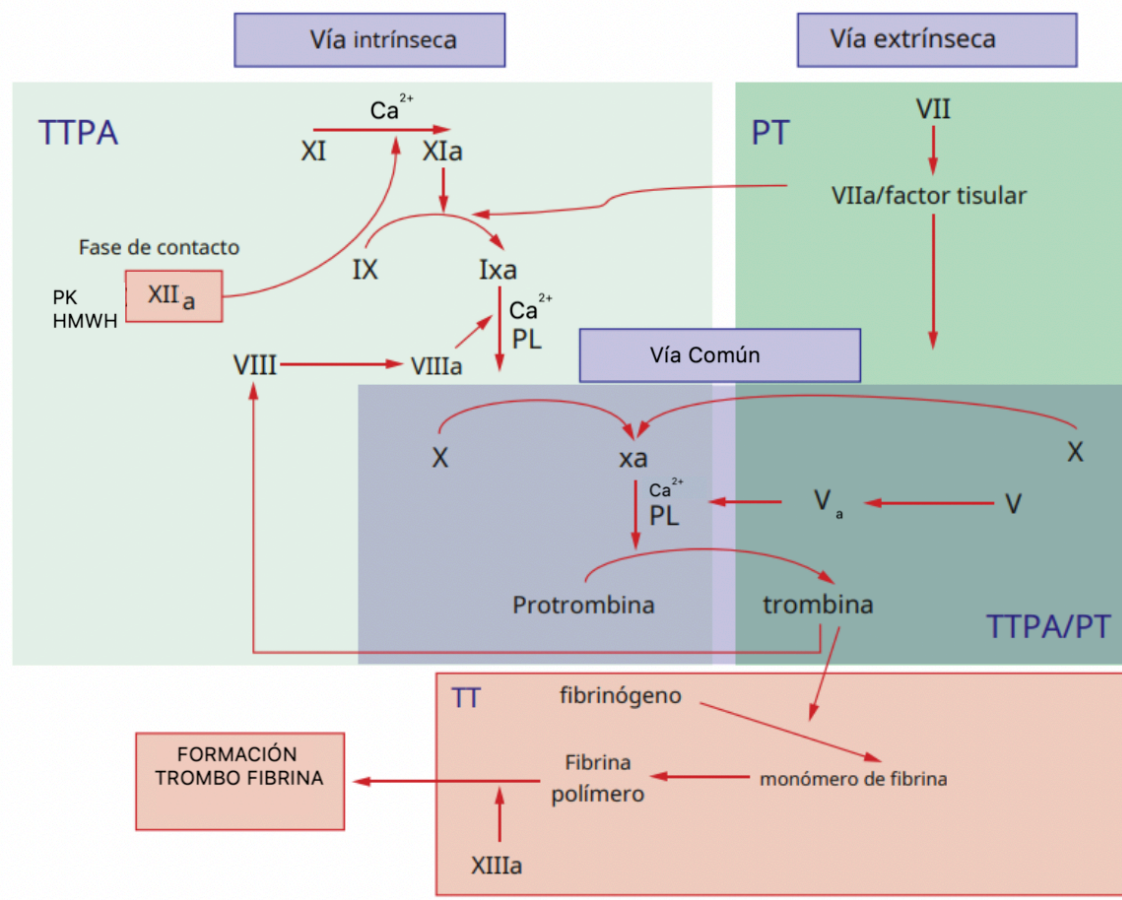


Figura 1. Cascada de la coagulación y evaluación de laboratorio del déficit de factores de coagulación. Modificada de “Capítulo 116. Desordenes de la coagulación”. Harrison Ed. 21. HMWH, cininógeno de alto peso molecular (del inglés “*High-molecular-weight kininogen*”); TTPA, tiempo protrombina parcial activada; TP, tiempo protrombina; TT, tiempo trombina; PK, precalicreína ; PL, fosfolípidos.

La hemostasia, definida como un conjunto de procesos biológicos con la finalidad de evitar o detener las pérdidas sanguíneas, se ha diferenciado clásicamente como primaria y secundaria. La hemostasia primaria y secundaria no ocurre de forma secuencial, sino que ambos procesos están interrelacionados y se retroalimentan.

La hemostasia primaria conlleva numerosas interacciones entre las plaquetas y proteínas de membrana del endotelio vascular, con el fin de generar un tapón hemostático o trombo blanco rico en plaquetas. El endotelio de los vasos sanguíneos produce sustancias que inhiben la formación de trombos. Sin embargo, cuando el endotelio sufre algún tipo de lesión externa, estas sustancias cambian de antitrombóticas a protrombóticas. Esto se debe a la liberación de factores que activan las plaquetas, la exposición de fosfolípidos que promueven la coagulación y la liberación de inhibidores de la fibrinólisis. Además, la superficie subendotelial expuesta después de una lesión contiene componentes altamente propensos a la formación de trombos, como el colágeno, el factor Von Willebrand y otras moléculas que facilitan la adherencia plaquetaria(33,34) . De manera que, ante un daño endotelial, inicialmente se produce una contracción miógena de la pared vascular. Inmediatamente después se produce una adhesión plaquetaria al vaso por la exposición del colágeno subendotelial, mediante la interacción de la proteína de membrana plaquetaria GP Ib al factor de Von Willebrand endotelial. Seguidamente, se produce la activación plaquetaria por diferentes mecanismos, ya sea por un cambio conformacional de la plaqueta, secreción de gránulos cargados de ADP, PDGF (acrónimo del inglés, *Platelet-Derived Growth Factor*, o factor de crecimiento derivado de las plaquetas), serotonina o calcio, formación de tromboxano A₂, que favorece a su vez la vasoconstricción y la agregación plaquetaria. Tras la activación plaquetaria, las plaquetas expresan en su membrana la glucoproteína GP IIb/IIIa, que permitirá la unión entre plaquetas y formar así un trombo blanco plaquetario.

En cuanto a la hemostasia secundaria, en la mayoría de trabajos se describe como dos vías, la vía intrínseca, donde participan factores XII, XI, IX, VIII y V; y la vía extrínseca o del factor tisular (FT), donde participan el factor tisular y el factor

VII, que confluyen en la formación de trombina. Esta hipótesis es más un planteamiento teórico que real, ya que hoy sabemos que la hemostasia es un complejo mecanismo con participación de componentes humorales y celulares que podemos dividir en 3 fases superpuestas entre sí: iniciación, amplificación y propagación. En la fase de iniciación se activan el factor IX y X a través del complejo factor tisular – factor VII, tras la exposición del FT en el endotelio dañado, generando trombina en pequeñas cantidades. En la fase de amplificación, la trombina producida interviene en la activación de los factores V, VII, IX y XI, así como en la activación plaquetaria, que intervendrá de forma definitiva en la formación de trombina y fibrina. En esta fase, la trombina a baja concentración, tienen la capacidad de activar las plaquetas adheridas al endotelio dañado, liberando factor V, retroalimentando de forma positiva la producción de más trombina. Finalmente, en la fase de propagación, se producirán niveles más elevados de factor Xa a través del complejo protrombinasa (FVa-FXa) con gran capacidad de generar trombina suficiente para completar la formación de fibrina y en última instancia la formación del trombo (Figura 2)(35,36).

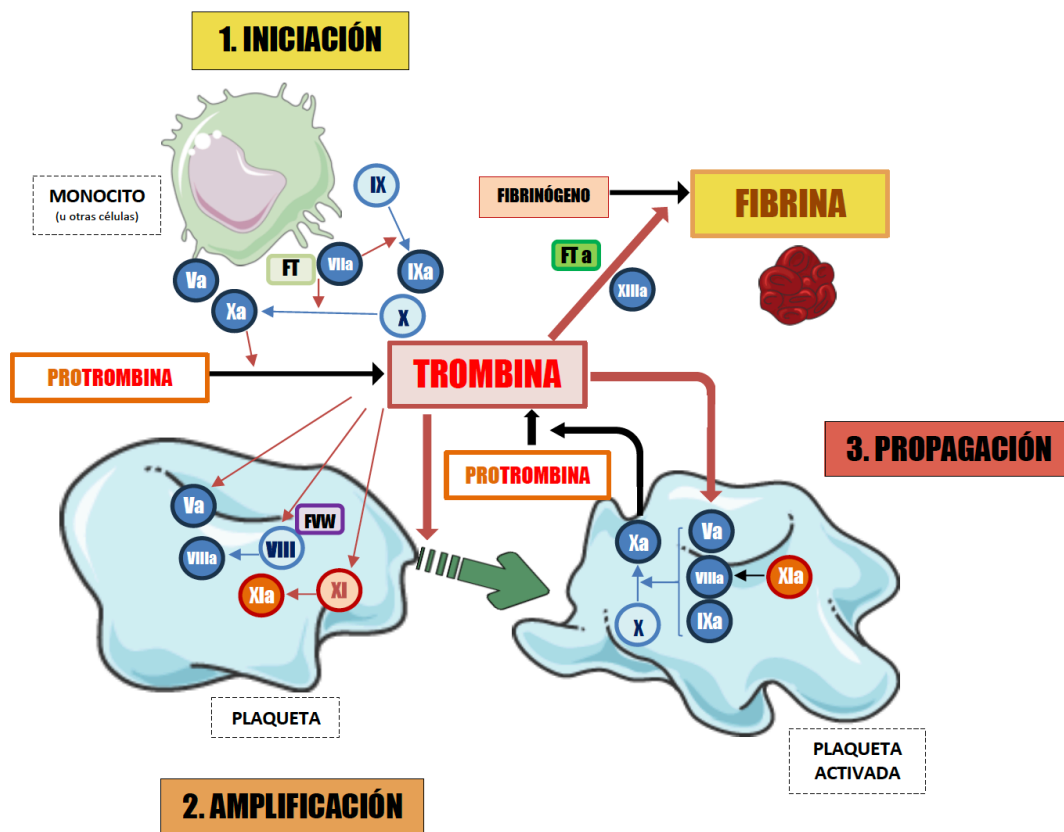


Figura 2. Cascada de la coagulación actualizada. Fases de la coagulación según la nueva cascada. (los números romanos representan los factores de coagulación); FT, factor tisular; FVW, factor Von Willebrand. Imagen modificada del libro “Manejo avanzado de la enfermedad tromboembólica venosa y la anticoagulación en la fibrilación auricular”. Iconografía tomada de www.smart.servier.com.

Como parte del equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes, existen diferentes inhibidores naturales de la coagulación (antitrombina, proteína C, proteína S, inhibidores de la vía del factor tisular, alfa 2 macroglobulina, alfa 1 antitripsina, cofactor II de la heparina y C1- inhibidor), que juegan un papel crucial en la hemostasia mediante la inactivación de factores y cofactores procoagulantes (Figura 1) .

En cuanto al flujo sanguíneo, la pérdida del flujo laminar produce un daño en el endotelio, así como la estasis sanguínea favorece la acumulación de plaquetas que entran en contacto con el endotelio (37). El principal “trigger” de

la coagulación va a ser la lesión endotelial, dando lugar a una exposición al torrente sanguíneo de FT, expresado en superficie de células endoteliales, células musculares lisas y fibroblastos, o bien circulando en micropartículas desprendidas de plaquetas y monocitos (38). Estas micropartículas contienen mediadores proinflamatorios que estimularán a los neutrófilos, liberando su material nuclear y dará lugar a la formación de redes extracelulares o trampas extracelulares de neutrófilos (NETs)(39). A su vez, estas redes protrombóticas contienen histonas que propiciarán la agregación plaquetaria y favorecerán la generación de trombina dependiente de plaquetas.

Por lo tanto, la aparición de fenómenos trombóticos se producirá como resultado de múltiples factores: daño endotelial, estasis y turbulencias del flujo sanguíneo, estados de hipercoagulabilidad sanguínea, regulación positiva de genes proinflamatorios y alteración del equilibrio hemostático (40)

En los últimos años se ha producido un cambio en el paradigma sobre la patogénesis de la ETEV, pues cómo hemos comentado antes, se ha demostrado una importante participación del sistema inmune y de la inflamación en el frágil equilibrio hemostático, empleando en los últimos años el concepto de tromboinflamación o inmunotrombosis(41). Algunas condiciones inflamatorias que pueden desencadenar la ETEV son: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, psoriasis, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia, neumonía, síndrome coronario agudo, tabaquismo, sepsis, transfusiones sanguíneas, cáncer... (42)

3.1.5. ETEV e infección por SARS-CoV2

A finales del año 2019, apareció en la ciudad Wuhan, China, un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), que da lugar a una enfermedad que se denominó COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), convirtiéndose a los pocos meses en una de las mayores pandemias de la historia reciente de la humanidad. A fecha de agosto de 2022 habían sido registrados hasta 582.914.621 casos de infección por SARS-

CoV2, con un total de 6.415.551 fallecimientos, según datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(43). La principal complicación asociada a la infección por este virus es el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), con elevadas tasas de mortalidad en la era previa al desarrollo de vacunas frente a la COVID-19(44).

Entre las complicaciones asociadas encontramos un estado de hipercoagulabilidad, con aumento de casos de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), y eventos trombóticos arteriales, aunque estos últimos han sido menos frecuentes. Los casos de trombosis asociados a la infección por coronavirus son frecuentes, de ahí que se hayan desarrollados numerosos estudios enfocados en conocer la patogenia implicada, estrategias para un diagnóstico precoz y las mejores opciones terapéuticas.

Según diferentes estudios, la tasa de ETEV asociada a COVID-19 oscila entre un 20% y un 40%, a pesar del uso de tromboprofilaxis (45). Si se analiza por episodio índice, la prevalencia de EP se encuentra entre un 8-15% de los pacientes y en el caso de la TVP entre 0-69%, incrementándose el número de casos en aquellos que ingresan en UCI o que presentan ingresos muy prolongados(46). En el meta-análisis más extenso realizado hasta la fecha, con más de 18.000 pacientes, la tasa la incidencia de ETEV asociada a COVID-19 en pacientes hospitalizados fue del 17%. Como podemos observar, los datos son muy discordantes según las series revisadas, pero en todas se concluye que existe una clara asociación entre la COVID-19 y la ETEV.

La ETEV asociada al COVID-19 comparte procesos fisiopatológicos similares con la ETEV general, aunque el mecanismo exacto por el cual la infección por el SARS-CoV2 desencadena la trombosis no se conoce con exactitud(47). Cada vez existe más evidencia de que la ETEV asociada a la COVID-19 es resultado de un proceso multifactorial y complejo, que aúna daño endotelial, alteración de la hemostasia produciendo un estado de hipercoagulabilidad, con implicación del sistema de la inflamación; forjándose en este contexto el concepto de tromboinflamación (48).

El SARS-CoV2, al igual que otros coronavirus, se une a las células endoteliales del huésped mediante la proteína de superficie *spike*, bloqueando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) e inhibe la actividad de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), dando lugar a disfunción endotelial, con la consecuente hipoxia tisular, aumento de viscosidad sanguínea y aumento de señales de activación de la cascada de coagulación (49). También se ha descrito la activación de numerosas citocinas asociada a la infección por SARS-COV2, generando un estado de inflamación sistémica acompañado de la elevación del dímero D, fibrinógeno y otros productos de degradación de la coagulación, dando lugar a daño tisular y microangiopatía. A pesar de los múltiples mecanismos descritos, el único factor que se ha asociado claramente a la ETEV en pacientes con COVID-19 es el Dímero D(50).

3.1.6. Manifestaciones clínicas

Dentro del espectro clínico de la ETEV, vamos a diferenciar entre la TVP de extremidades y la EP.

La TVP de extremidades puede manifestarse como edema, dolor, calor y eritema a nivel del miembro afecto, tanto superior como inferior, de forma unilateral en la gran mayoría de pacientes. En el caso de la TVP de miembros inferiores, según la localización sea proximal o distal, el grado de afectación será distinto; de este modo, aquellos pacientes con afectación de vena ilíaca van a presentar típicamente inflamación, aumento del perímetro y empastamiento de todo el miembro inferior (51). Existen signos clínicos característicos, no patognomónicos, de la TVP, como son el signo de Homans (dolor en la pantorrilla con la flexión dorsal pasiva del pie ipsilateral con la rodilla flexionada en un ángulo de 30°) y el signo de Olow (dolor a la compresión de la masa muscular contra el plano óseo)(52), aunque ambos tienen escaso valor predictivo positivo.

Una forma de presentación poco frecuente de la TVP de extremidades inferiores es la flegmasía dolens (tanto en su forma cerúlea como alba), que se asocia con mayor gravedad (53). En el caso de la flegmasía alba dolens el miembro

afecto estará pálido mientras que en el caso de la flegmasía cerúlea dolens, esta se manifestará como una coloración violácea-azulada de todo el miembro, debido a la dificultad que presenta el retorno venoso, asociado a un compromiso circulatorio de la extremidad (54). Ambos hallazgos sugieren la existencia de una TVP proximal extensa con riesgo de viabilidad del miembro afecto. Es importante identificar con la mayor rapidez posible este escenario clínico, ya que estos pacientes son los principales candidatos en los que valorar la realización de técnicas endovasculares, trombolisis y/o trombectomía, según las últimas actualizaciones de las recomendaciones de la 9ª edición del American College of Chest Physicians (ACCP), publicadas en 2021 (55). En el caso de los pacientes con TVP con afectación del territorio ilíaco-femoral, que no presentan datos clínicos de flegmasía, hay que hacer un seguimiento estrecho los primeros días del diagnóstico, y en caso de empeoramiento y/o no mejoría clínica valorar también la realización de técnicas endovasculares.

Es importante hacer una mención especial a los casos de dolor, eritema y edema unilateral recurrente a nivel de miembro inferior izquierdo, sobre todo en mujeres jóvenes, ya que en estos casos pueden estar asociados con la existencia de un síndrome de May-Thurner (SMT) (56).

En cuanto al cuadro clínico de la EP, las principales manifestaciones son la disnea de instauración brusca que no se explica por otras causas, tos, taquipnea, taquicardia, fiebre y dolor precordial de características isquémicas o bien pleuríticas por irritación pleural (42). En aquellos casos en los que se producen reducciones graves de la reserva hemodinámica, puede aparecer hipotensión y síncope (57)(58). Sin embargo, en un porcentaje nada desdeñable nos encontramos ante episodios de TVP y/o EP (tromboembolia pulmonar) asintomáticos. Se conoce que se detecta EP de forma incidental en un 1,1% de TC de coronarias y hasta en el 3,6% de TC realizados en pacientes oncológicos (59). Por otro lado, según Krutman et al. hasta un 70% de las TVP, presentan de forma concomitante una embolia pulmonar asintomática, aunque su implicación pronóstica no está clara (60).

3.1.7. Abordaje diagnóstico de la ETEV

La ETEV es considerada un reto diagnóstico, dado que los síntomas y signos que la caracterizan son muy inespecíficos, lo que hace necesario un alto nivel de sospecha clínica para poder llevar a cabo un diagnóstico precoz (2).

El diagnóstico de la ETEV se sustentará en tres pilares fundamentales: la probabilidad pretest (PPT) en base a escalas de probabilidad clínica de ETEV, la determinación del dímero D y el uso de pruebas de imagen, como la ultrasonografía de compresión venosa o la angiografía pulmonar por tomografía computarizada.

3.1.7.1 Escalas para la determinación de la probabilidad pre-test de ETEV

En 1997, Wells presentó un modelo predictivo de diagnóstico que incluía síntomas, signos y factores de riesgo de ETEV. Este modelo, que ha sido validado extensamente y es aplicable tanto en paciente ambulatorio como hospitalizado, nos dará información sobre la prevalencia esperada de ETEV en cada paciente. Hoy en día disponemos de escalas principales para determinar la PPT de ETEV: la escala de Ginebra y la escala de Wells. La determinación de la PPT nos ayuda a determinar la necesidad de realizar pruebas complementarias y a interpretar el resultado de pruebas solicitadas como la determinación del dímero D, e iniciar la anticoagulación si es preciso.

La escala de Wells, validada en numerosos estudios, clasifica la probabilidad de TVP en tres categorías (baja, moderada o alta) y la de EP en probable o improbable (61,62) (Tabla 1). No debemos olvidar que existe una tasa de falsos negativos de hasta el 5% en el grupo clasificado como de bajo riesgo empleando la escala de Wells, por lo que no debe utilizarse el score de forma aislada para descartar o confirmar la presencia de un episodio de ETEV(63).

La escala de Ginebra también ha sido validada tanto externa como internamente, aunque sólo en población ambulatoria (64). También estratifica la probabilidad de EP en baja, intermedia o alta.

En base a la determinación de la PPT podremos adecuar el resto de las pruebas orientadas al diagnóstico de la ETEV.

Tabla 1. Escala probabilidad preclínica de Wells para trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Trombosis Venosa Profunda	Pt	Embolia pulmonar	Pt
Cáncer activo (tratamiento en curso, en los últimos 6 meses o paliativo)	1	Cáncer activo (tratamiento en curso, en los últimos 6 meses o paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con férula de yeso en la pierna.	1		
Inmovilización reciente > 3 días , o cirugía mayor en las últimas 12 semanas.	1	Inmovilización reciente > 3 días , o cirugía mayor en las últimas 4 semanas.	1.5
Hiperestesia a lo largo del sistema venoso profundo	1		
Edema de toda la pierna	1		
Edema en la pantorrilla (>3 cm en relación con la pierna contralateral, medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1		
Edema con fovea en la pierna sintomática	1		
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1		
		Signos o síntomas de Trombosis Venosa Profunda	3
		Hemoptisis	1
		Frecuencia Cardíaca mayor o igual que 100 latidos/minuto	1.5
TVP previa	1	Diagnóstico previo objetivo de TEP o TVP	1.5
Diagnóstico alternativo igual o más probable que TVP	-2	Diagnóstico de EP es más probable que cualquier otra alternativa	3
< 2 puntos = PROBABILIDAD BAJA		≤4 = EP IMPROBABLE	
≥2 puntos = PROBABILIDAD INTERMEDIA/ALTA		< 4 = EP PROBABLE	

3.1.7.1 El dímero D

El Dímero D (DD) es un producto de degradación de la fibrina resultante de la degradación de la malla de fibrina existente en un trombo fresco por el sistema fibrinolítico del cuerpo humano(65). Presenta dos utilidades fundamentales: descartar un episodio de ETEV en los casos que tengan una PPT

intermedia-baja, y el seguimiento de los pacientes con episodios de ETEV para realizar estimaciones de una posible recurrencia trombótica (66). El DD tiene una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, 95% y 99-100%, respectivamente, pero una baja especificidad, 35-55% (67). Por lo tanto, debemos tener en cuenta que la tasa de falsos positivos no es despreciable. Procesos infecciosos, neoplasias, traumatismos, cirugías, gestación, hepatopatías, enfermedades cardiovasculares... podrían elevar los niveles de DD (68).

Esto hace que la determinación del DD no sea diagnóstica, sino más bien excluyente; por ejemplo, en los casos con una PPT baja, un DD negativo podría descartar la existencia de una TVP sin necesidad de realizar más pruebas, con un riesgo de ETEV a los 3 meses <1% sin tratamiento (69,70). De hecho está demostrado que un DD negativo determinado por técnica rápida de ELISA cuantitativo, es tan útil como una gammagrafía pulmonar o un ecodoppler negativo para excluir TVP (71). Clásicamente se ha empleado de forma conjunta con el score de Wells, de manera que se recomienda realizar una prueba de imagen en el proceso diagnóstico de ETEV si la PPT por Wells es baja, pero presenta un DD >1000 ng/mL, o bien > 500 ng/mL si la PPT por Wells es moderada (68).

En los últimos años se han investigado los puntos de corte para el DD. En pacientes con sospecha de EP y una probabilidad pretest baja, el uso de un punto de corte de DD ajustado por edad, con un nivel de DD <500 ng/mL en menores de 50 años y $DD < (edad \text{ en años} \times 10) \text{ ng/mL}$, en mayores de 50 años, reduce la necesidad de una angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angio-TC) y ayuda a descartar con mayor seguridad la EP, con una importante reducción de radiación derivada de las pruebas de imagen, posibles efectos adversos, y disminuyendo el gasto sanitario (72). Por otro lado, disponemos de la estrategia YEARS, que combina 3 ítems: síntomas o signos de TVP, hemoptisis y EP como diagnóstico más probable. Esta herramienta nos permite descartar un EP si no cumple ningún criterio y tiene DD <1000 ng/ml o bien si tiene alguno de ellos pero DD <500 ng/mL (73).

Por último cabe destacar que el DD elevado se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de ETEV incidental, ETEV recurrente y mortalidad; y existe un vínculo directo entre el nivel plasmático del DD y malignidad subyacente (65,74).

3.1.7.1 Pruebas de imagen en el diagnóstico de la ETEV

Por último, el tercer pilar que sustenta el diagnóstico de la ETEV es el empleo de técnicas de imagen, con un papel principal de la ultrasonografía doppler en la TVP de extremidades y la angiografía pulmonar por tomografía computarizada en la EP.

Para el diagnóstico de la TVP la ultrasonografía doppler de miembros inferiores (US) es la técnica de elección. Según las recomendaciones del colegio americanos de radiólogos (ACR), la ecografía de miembros inferiores debe incluir ecografía doppler de compresión, color y espectral con evaluación del flujo y modificación del mismo con Valsalva (75). La US tiene una sensibilidad general del 94,2% para TVP proximal y del 63,5% para TVP distal aislada, con una especificidad general del 93,8% (76) Se calcula que la tasa de ETEV a los 3 meses de haber realizado una exploración completa con resultado negativo es del 0,57% (77).

La falta de compresibilidad de la luz venosa es el criterio diagnóstico principal, mientras que la presencia de contenido ecogénico en la luz de la vena, enlentecimiento del flujo y la pérdida de respuesta al Valsalva son criterios diagnósticos secundarios(78).

Existen dos formas de evaluar la existencia de TVP. Podemos hacer un estudio de TVP mediante la compresión (CUS *-compression ultrasound scanning*) de 2 ó 3 puntos a nivel miembro inferior (vena femoral común, vena poplítea +/- vena femoral superficial y profunda), o mediante la exploración de todo el miembro afecto (WLUS *-whole leg ultrasound-*), técnica que emplea más tiempo y precisa de un radiólogo experimentado(79). Ambas técnicas tienen sus

limitaciones, y una de las principales del CUS es que no descarta la presencia de TVP distal y puede ser necesaria la reevaluación a los 5-7 días(80). Ante dichas diferencias, en el estudio Palladio se presentó un algoritmo, no validado hoy en día, para apoyar el uso de una u otra técnica. Se definieron tres grupos: DD negativo y probabilidad pretest baja excluía TVP, probabilidad pre test alta para TVP o DD elevado recomienda CUS; y en casos de probabilidad pretest alta para TVP y DD elevado recomienda WLUS(81).

También disponemos de la venografía por tomografía computarizada (VTC), de elevada utilidad en TVP de venas pélvicas o vena cava inferior, difíciles de valorar por US (82). Además de ser un excelente recurso diagnóstico, también ayuda a planificar posibles técnicas endovasculares como colocación de stents o prótesis, ya que permite tomar medidas del vaso afecto. Como ventajas, la VTC supone una gran ayuda para valorar masas o tumores a nivel abdominal difíciles de valorar a veces por ecografía, presenta una sensibilidad del 71-100% y una especificidad del 93 al 100% para TVP proximal, es menos operador dependiente y la composición corporal del paciente no supone una limitación(83).

Como limitaciones cuenta con la radiación administrada, la necesidad de contraste yodado (más cantidad que para angioTC), realces venosos pobres, o dispositivos ortopédicos que artefacten la imagen(84).

Otras técnicas como la resonancia magnética de miembros inferiores (RMN) tienen menos relevancia en el momento inicial del diagnóstico, por sus costos, tiempo de la técnica, claustrofobia...(85,86). Sampson et al desarrollaron un metaanálisis en 2007, poniendo de manifiesto que la sensibilidad y especificidad eran similares al US, 91,5% y 94,8% respectivamente, pero los estudios analizados eran muy heterogéneos (87).

Sin embargo, existen estudios con RMN dirigida a miembros inferiores para diferenciar las recurrencias trombóticas de la trombosis residual, ya que por US es muy complicado diferenciar un trombo agudo de uno crónico, con una sensibilidad del 95% y especificidad del 100% (88). La forma que tiene para diferenciarlo radica en que la hemoglobina se transforma en metahemoglobina en

el caso de una recurrencia trombótica y produce acortamiento de T1, pero requiere un tiempo. Tras el estudio Theia, que incluyó 119 pacientes con sospecha de recurrencia trombótica, se hizo la recomendación de que en aquellos casos en los que se sospecha de recurrencia trombótica y la US es no concluyente, la RMN podría ayudarnos a tomar decisiones(89).

Actualmente, la RMN debería considerarse cuando exista una sospecha elevada de TVP de vena cava o ilíacas y no haya posibilidad de hacer TC de venas pélvicas, y en mujeres jóvenes con sospecha de EP y radiografía tórax anormal, a las que no podemos realizarle una gammagrafía ventilación perfusión (90).

3.2. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

3.2.1. Características generales

La TVP es una de las manifestaciones más comunes de las enfermedades vasculares venosas de los miembros inferiores, caracterizada por la formación de trombos a nivel del lecho vascular venoso. La ETEV de miembros inferiores se puede clasificar en función de la localización del trombo. Se considera trombosis venosa superficial (TVS) si afecta a vena safena mayor o menor, TVP proximal si afecte a venas proximales (vena cava, ilíacas, femoral común, femoral superficial, poplítea) o TVP distal si afecta a venas profundas distales (venas gemelares, tibial anterior y posterior y ramas) (Figura 3)

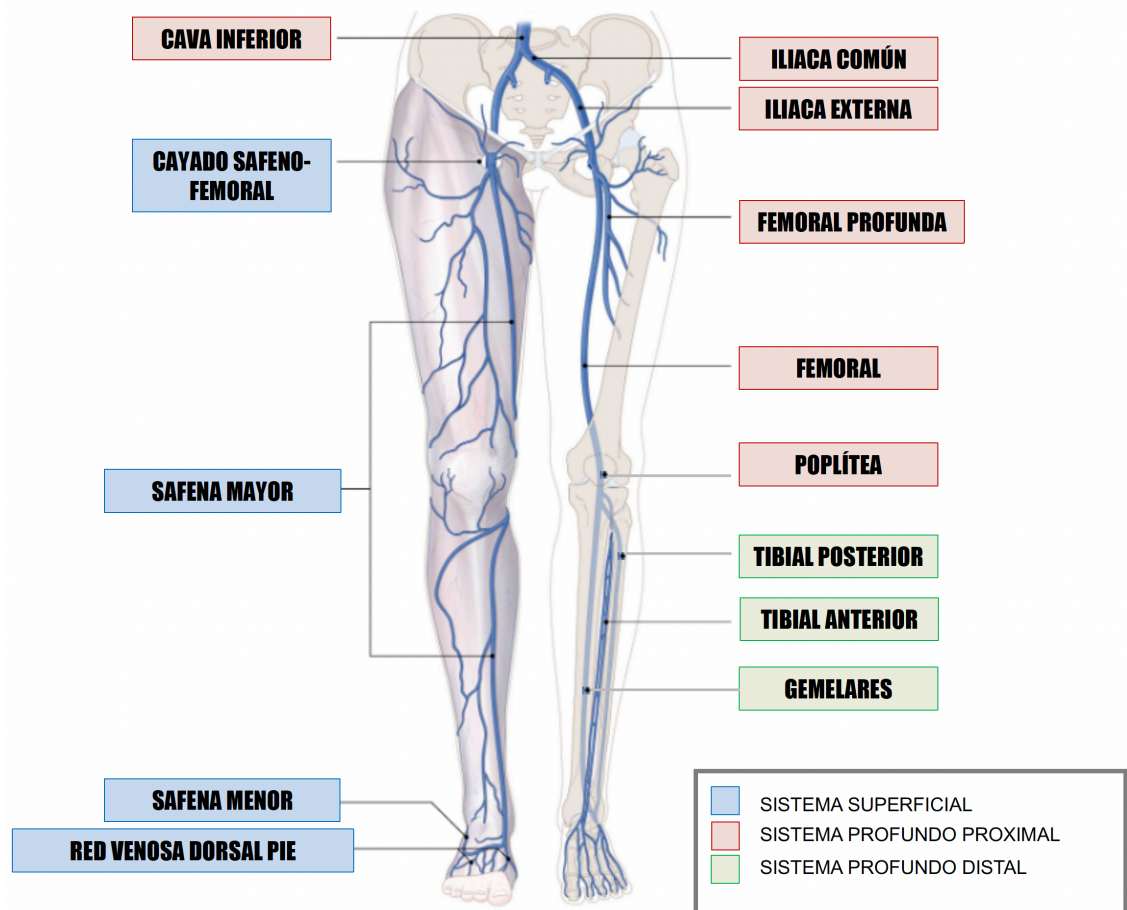


Figura 3. Distribución anatómica vascular de los miembros inferiores. Iconografía tomada de www.amboss.com.

Casi dos tercios de casos de ETEV son TVP aisladas, y el 80% serán proximales (91). La presentación de ETEV en forma de TVP conlleva una mortalidad menor (7,3%) en comparación con la EP, aunque se han descrito tasas mayores en pacientes con ETEV asociada a cáncer (92).

A pesar de los avances recientes en la medicina, la TVP sigue teniendo una alta prevalencia, con un importante costo sanitario y un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes. Hasta un 50% de las TVP son impredecibles, y no se pueden prevenir con profilaxis farmacológica.

Algunos factores de riesgo para TVP son la edad avanzada, cáncer, obesidad, situaciones de hipercoagulabilidad (adquiridas o congénitas),

inmovilización prolongada, cirugía mayor, vuelos prolongados, toma de anticonceptivos orales, antipsicóticos o algunos antidepresivos, etc.

3.2.2. TVP miembros inferiores distal

Se desconoce la prevalencia real de este tipo de trombosis y se calcula que entre un 10-15% de las TVP distales no tratadas se extienden a territorio proximal(93). Una revisión identificó 15 artículos mostrando que la tasa de extensión a vena poplítea o más proximal era del 9%, y la tasa de EP del 1,5%(94). Por tanto, no hay que subestimar el impacto de las trombosis en territorio distal, por su riesgo de progresión, así como por el desarrollo de SPT hasta en un 20% de pacientes (95). Sin embargo, los datos existentes hoy en día sobre TVP distal son escasos y muy heterogéneos, en parte explicado porque en numerosas ocasiones el US realizado para el diagnóstico no evalúa dicho territorio y por la ausencia de consenso sobre el manejo terapéutico en las guías de práctica clínica.

Las guías americanas de la ASH o las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) no hacen ninguna referencia a las TVP distales(96,97). Sin embargo, las guías del ACCP en su segunda actualización recomiendan tratamiento durante mínimo 3 meses en TVP proximal, y en el caso de las TVP distales la anticoagulación queda supeditada al riesgo de recurrencia (55). Plantean que en aquellos pacientes sin síntomas graves ni factores de riesgo de extensión (DD positivo, trombosis de > 5 cm longitud, múltiples venas, > 7 mm diámetro máximo, cerca de venas proximales, no factores desencadenantes de TVP, cáncer activo, antecedentes de ETEV, ingreso hospitalario, Coronavirus disease (COVID-19), síntomas marcados, preferencia del paciente) se realice un seguimiento ecográfico a las 2 semanas, pero con un nivel de recomendación débil. En caso de realizar seguimiento ecográfico, si no existen modificaciones del trombo a las 2 semanas se recomienda no anticoagular, mientras que si existe extensión al territorio proximal o dentro del territorio distal se recomienda anticoagular. La estrategia de seriar ecográficamente a estos pacientes quizá tenga cabida únicamente en aquellos pacientes con alto riesgo hemorrágico o que se

muestran reacios a tomar anticoagulantes, o bien en aquellos en que la trombosis esté limitada a las venas musculares de la pantorrilla (venas gemelares). En caso de decidir anticoagulación se recomienda anticoagular con el mismo régimen que las TVP proximales.

Un ensayo clínico (107 pacientes) comparó la anticoagulación (heparina de bajo peso molecular durante 10 días a dosis terapéuticas junto con terapia compresiva durante tres meses) frente a la no anticoagulación. Sólo hubo 2 TVP en el grupo de no anticoagulación, sin embolias pulmonares ni muerte ni sangrados en ningún grupo. Además la recanalización a los 3 meses no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos (98).

Respecto a la duración del tratamiento, un metaanálisis identificó 20 estudios (2936 pacientes) que evaluaron el beneficio clínico la anticoagulación versus no anticoagulación; y el tratamiento anticoagulante durante 6 semanas versus >6 semanas. Comparando con la anticoagulación se observó una reducción en la tasa de ETEV recurrente (propagación proximal, recurrencia de TVP y EP) de casi el 50% (OR 0,50, IC 95% 0,31-0,79) en comparación con los no anticoagulados, sin implicar mayor riesgo hemorrágico (OR 0,64, IC 95% 0,15-2,73). Por otro lado, se observaron tasas más bajas de ETEV recurrente en pacientes que recibieron anticoagulación durante más de 6 semanas (4 estudios, 1136 pacientes) que en aquellos que recibieron 6 semanas de terapia anticoagulante (OR 0,39, IC del 95% 0,17-0,90). (99)

3.2.3. Trombosis venosa profunda proximal de miembros inferiores

Se considera TVP proximal, aquella trombosis que afecta al territorio venoso proximal a la vena poplítea (vena cava, ilíacas, femoral común, femoral superficial y poplítea). La TVP ilíaca o femoral común sintomática presenta un alto riesgo de recurrencia trombótica y de embolización a pulmón(100). Dado que la afectación del territorio cavo-ilíaco implica mayor tasa de complicaciones a largo plazo, y puesto que precisa en ocasiones de tratamiento endovascular,

además de la anticoagulación convencional, nos centraremos en analizar la obstrucción del territorio ilíaco de origen trombótico y no trombótico.

3.2.3.1. Obstrucción venosa ilíaca trombótica

La obstrucción venosa ilíaca (OVI) puede ser secundaria a una TVP ilíaca o a lesiones no trombóticas de la vena ilíaca (clásicamente denominadas SMT). La OVI contribuye de forma significativa a la presencia de insuficiencia venosa crónica, con la repercusión en la calidad de vida que ello conlleva.

La TVP ilíaco-femoral, es aquella TVP que afecta a las venas ilíacas acompañada de la afectación de vena femoral en la gran mayoría de casos, y de la vena cava inferior en un porcentaje menor de pacientes. Representa hasta un 25% de todos los casos de TVP (101).

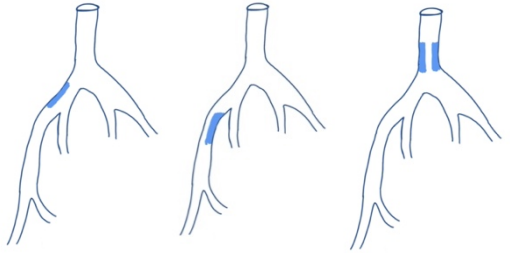
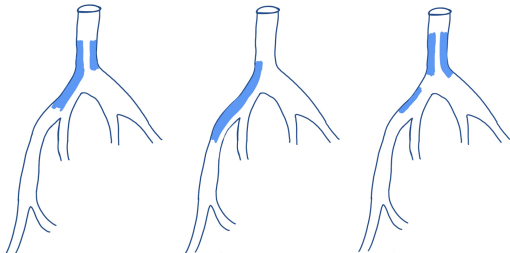
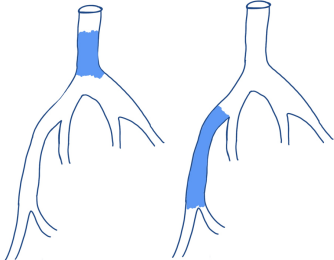
El patrón de obstrucción no trombótica de la vena ilíaca se clasifica según la afectación anatómica del tracto de salida venoso ilíacocava: estenosis de un solo segmento venoso (tipo I); estenosis de múltiples segmentos venosos (tipo II); oclusión de un solo segmento venoso (tipo III); oclusión de múltiples segmentos venosos (tipo IV) (102) (**Tabla 2**).

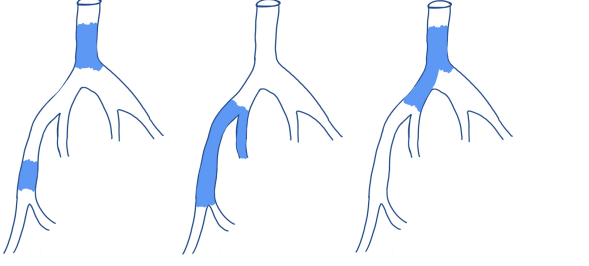
Puede haber una gran variedad de síntomas, que incluyen dolor en la pierna afectada, edema, pesadez, eritema y aumento de temperatura en la piel, así como disminución del pulso femoral. En casos más graves, la obstrucción venosa ilíaca puede llevar a la formación de coágulos de sangre en las venas profundas de la pierna (TVP). Los síntomas de la TVP pueden incluir dolor, edema y eritema de la pierna afectada, así como fiebre y una sensación de calor en el área afectada. En algunos casos, la TVP puede ser asintomática y diagnosticarse solo después de una complicación grave, como una EP.

Existen diferentes técnicas de imagen para llegar al diagnóstico, como la venografía por TC, la ecografía intravascular (IVUS), la venografía por resonancia magnética y la venografía multiplanar. El US quizá sea insuficiente como técnica aislada por las diferentes estructuras anatómicas que se interponen a nivel pélvico,

que artefactarían la imagen. Existen criterios para definir una estenosis clínicamente significativa, como la reducción del diámetro venoso $>50\%$ en el punto de compresión y una relación de velocidad máxima $> 2,5$ en el área de compresión en la vena ílica interna(103).

Tabla 2. Sistema de clasificación de diferentes tipos de obstrucción venosa ílica. Adaptada y traducida de “Crown J, Marston W, Almeida J, McLafferty R, Passman M. Classification of anatomic involvement of the ilio caval venous outflow tract and its relationship to outcomes after ilio caval venous stenting. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2014;2(3):241-5.”.

Tipo	Características	Ejemplos
Tipo I	Estenosis de un solo segmento	
Tipo II	Múltiples segmentos estenosados	
Tipo III	Obstrucción de un solo segmento	

Tipo IV	Obstrucción de múltiples segmentos	
----------------	------------------------------------	--

En comparación con TVP en otras localizaciones, la afectación ilíaca se asocia a alta tasa de eventos adversos como dolor e inflamación intensa en miembro inferior afectado, isquemia y mayor riesgo de SPT y recurrencia trombótica. En el estudio VETO, se puso de manifiesto como la TVP proximal extensa presentaba el doble de puntuación en el Score de Vilalta para SPT, en comparación con la ubicación distal de la TVP (104,105).

Todas las TVP proximales (ilíaco-femoral y fémoro-poplíteas) tienen mayor riesgo de SPT que las distales. Las trombosis con afectación ilíaco-femoral presentan mayores tasas de SPT que las fémoro-poplíteas debido a que la obstrucción se encuentra por encima de la entrada de la vena femoral profunda, lo que dificulta el desarrollo de venas colaterales (106).

3.2.3.2. Obstrucción venosa ilíacas no trombóticas - Síndrome de May Thurner o síndrome de compresión de la vena ilíaca.

En 1957, R. May y J. Thurner analizaron un total de 430 personas fallecidas tras una TVP extensa de miembros inferiores, encontrando una hiperplasia de la capa íntima del endotelio de la vena ilíaca izquierda en un 22% de ellos, concluyendo que la trombosis de venas pélvicas era 8 veces superior en el lado izquierdo por esta razón (107). Atribuyeron dicho engrosamiento a un daño continuo por pulsación de la arteria suprayacente.

Más tarde se identificarían cuadros venosos similares en otros lugares como a nivel hipogástrico o en el ligamento inguinal. Se definía así el síndrome de May Thurner o síndrome de compresión de la vena ilíaca o síndrome de Cockett, como

un síndrome de compresión venosa en el que la vena ilíaca común izquierda es comprimida por la arteria ilíaca común derecha y la quinta vertebra lumbar (56) (Figura 4)

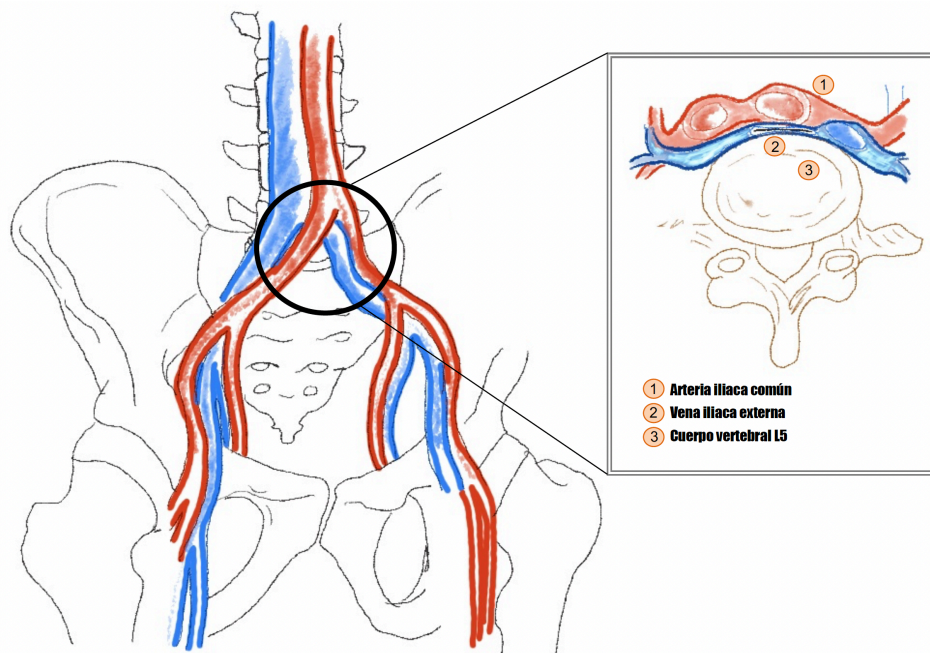


Figura 4. Representación anatómica de Síndrome de May Thurner. Muestra compresión de la vena ilíaca externa por la vena ilíaca común y el cuerpo vertebral de L5.

Los síntomas pueden ser por compresión anatómica (obstrucción primaria) como dolor pélvico crónico o síntomas de insuficiencia venosa crónica como claudicación venosa (dolor y opresión en el muslo o la pierna que ocurre con el ejercicio y desaparece con el reposo) y edema, o bien desarrollar síntomas secundarios a una obstrucción post-trombótica (obstrucción secundaria) tras una TVP ilíaca o cava. La mayoría de los casos son asintomáticos. Suele aparecer entre la 3^a – 5^a década de la vida, y es más frecuente en mujeres(108).

Para el diagnóstico, el estándar de oro sigue siendo la venografía con catéter, pero debido a su carácter invasivo, hoy en día se reserva para situaciones en las que se vaya a hacer un intervencionismo vascular o cuando hay dudas con otras técnicas diagnósticas. El diagnóstico por tanto se realiza con una venografía

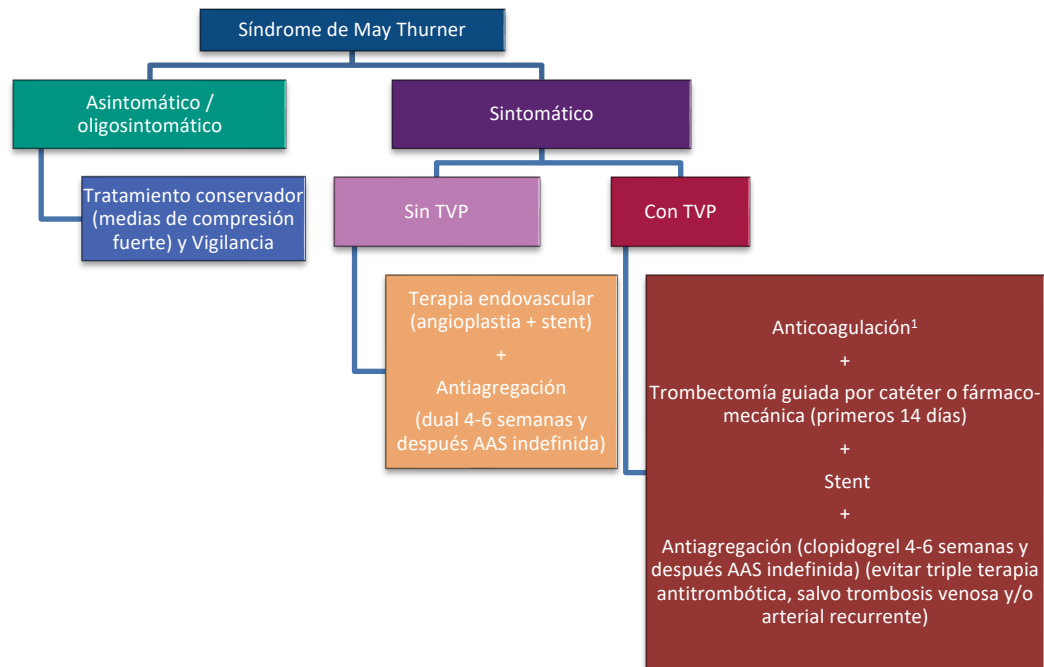
por tomografía computarizada o por resonancia magnética, ya que la ecografía doppler puede resultar insuficiente para estudiar las venas pélvicas, sobre todo las de la región ilíaco-cava. Tanto el TC como la RMN tienen una sensibilidad superior al 95% y ayudan a valorar además del territorio venoso, posibles anomalías vasculares, óseas o de otras estructuras pélvicas, así como la existencia de venas colaterales (100,109). Es importante hidratar adecuadamente al paciente previo a realizar la prueba, ya que el volumen circulante del paciente influye en el grado de compresión de la vena ilíaca (110). Hay que interpretar con precaución los hallazgos de las pruebas de imagen, y ayudarse de datos indirectos de la compresión como la aparición de venas colaterales pélvicas o la presencia de espolones o excrecencias óseas a nivel lumbar.

Dado que el abordaje terapéutico de una TVP proximal asociada a SMT difiere de una TVP sin SMT, es importante sospecharlo sobre todo en mujeres jóvenes, con TVP aguda proximal, con antecedente de toma de anticonceptivos y afectación de miembro inferior izquierdo (111).

El tratamiento del síndrome de May-Thurner puede incluir la realización de trombólisis/trombectomía acompañado de angioplastia y colocación de stent en la zona obstruida, junto con anticoagulación durante mínimo 3 meses (112). La anticoagulación por si sola, aun realizando TDC, es insuficiente para mejorar la calidad de vida en estos pacientes (113,114).

Actualmente, no existen unas claras recomendaciones por parte de las diferentes sociedades científicas o consenso de expertos sobre el manejo del SMT, de hecho en la mayoría de guías de práctica clínica no especifica este síndrome dentro de las TVP con afectación ilíaca (figura 5). Por lo tanto, el tratamiento inicial del SMT es la anticoagulación sistémica y tras confirmar la obstrucción, su grado y localización se planificará el tratamiento endovascular. El acceso venoso será comúnmente por vía poplítea, ya que lo más común es que cuando existe una TVP, está presente afectación simultánea de vena ilíaca, femoral y poplítea. Una vez que se recanaliza la vena, se valora nuevamente el grado de estenosis por flebografía, se realiza angioplastia y posteriormente se coloca el stent. No se

recomienda realizar únicamente angioplastia, ya que las tasas de retrombosis son considerablemente elevadas (115).



1 La duración e intensidad de la anticoagulación a largo plazo tras presentar una TVP en relación a un SMT dependerá de otros factores de riesgo de ETEV. De manera que si sólo encontramos el SMT como factor de riesgo podría plantearse monoterapia con antiagregación tras un periodo de 3-6 meses de anticoagulación, mientras que si existen otros factores de riesgo de ETEV persistente se valoraría anticoagulación indefinida.

Figura 5. Propuesta algoritmo manejo Síndrome May-Thurner (elaboración propia).

Una vez finalizado el procedimiento, las recomendaciones de la duración de la anticoagulación difieren según la bibliografía, pero parece haber consenso en anticoagular como mínimo 3-6 meses y valorar anticoagulación indefinida si el riesgo de sangrado es bajo. El papel de la antiagregación en los stent venosos es controvertido, de forma que en algunos centros se usa de forma rutinaria añadida

a la anticoagulación, mientras que en otros se utiliza solo tras suspender la anticoagulación (116). En 2018, Padrnos et al llevaron a cabo una revisión sistemática para evaluar el tratamiento óptimo tras colocar un stent, pero tan sólo se lograron incluir 61 pacientes, todos procedentes de estudios retrospectivos sin grupo de comparación, por lo que los datos obtenidos eran muy limitados (108).

Las guías de práctica clínica no hacen recomendaciones específicas sobre el SMT, ni existen ensayos clínicos que comparen diferentes pautas de anticoagulación o antiagregación, y dada la escasa prevalencia conocida de este síndrome, el tipo de intervencionismo vascular dependerá de la experiencia del radiólogo o cirujano vascular responsable del procedimiento (55,96). De cara al seguimiento, es muy importante valorar la permeabilidad del stent de forma periódica, sobre todo durante el primer año.

Aquellos pacientes con datos de insuficiencia venosa crónica secundaria a la compresión de la vena ilíaca, aunque no presenten TVP, también podrían beneficiarse de la realización de angioplastia y colocación de stent (117).

3.3. TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA CON AFECTACIÓN ILÍACA

3.3.1. Generalidades

El pilar del tratamiento de la ETEV es la terapia anticoagulante, acompañado de modificaciones de estilo de vida, y el uso de medias de compresión.

El tratamiento general de la ETEV consta de tres fases: inicial (5-21 días tras el diagnóstico), a largo plazo (de 3 a 6 meses) y extendida (más allá de los 3-6 meses)(118).

En la fase inicial se pueden emplear diferentes opciones terapéuticas: apixabán 10 mg cada 12 horas 7 días, rivaroxabán 15 mg cada 12 horas 21 días, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux (y en situaciones muy específicas la heparina no fraccionada), dabigatrán 150 mg cada 12 horas o

edoxabán 60 mg cada 24 horas precedidos de 5-10 días de HBPM, o bien anti-vitamina K (warfarina o acenocumarol) precedido de 5-10 días de HBPM y hasta lograr un INR 2-3.

En la fase a largo plazo se pueden emplear los mismos recursos terapéuticos: HBPM, fondaparinux, anti-vitamina K, anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) ajustando las dosis (edoxabán 60 mg cada 24 h, dabigatrán 150 mg cada 12 h, apixabán 5 mg cada 12 h y rivaroxabán 20 mg cada 24 h), y en la fase extendida se puede mantener el anti-vitamina K a su dosis estándar, edoxabán o dabigatrán a dosis estándar o bien emplear ACOD con dosis de tratamiento extendido (apixabán 2,5 mg cada 12 h y rivaroxabán 10 mg cada 24 h).

En los casos de contraindicación de la anticoagulación, se puede recurrir a la colocación de un filtro transitorio de vena cava inferior vía percutánea.

El tratamiento anticoagulante tiene una eficacia (capacidad de evitar recurrencias tromboembólicas venosas) del 90% frente a placebo, pero no está exento de complicaciones, sobre todo de tipo hemorrágico (119).

En 2015, un grupo de investigadores canadienses liderados por David Liu publicaban unas guías sobre diagnóstico y manejo de la TVP ilíaco-femoral (120). En ellas indicaban la importancia de descartar flegmasía cerúlea dolens y recomendaban la realización de ecografía doppler de entrada seguida de TC de venas pélvicas si no era concluyente. Las recomendaciones terapéuticas que plantean no difieren mucho de las TVP sin afectación ilíaca, salvo que recomiendan la realización de tratamiento endovascular (trombectomía) urgente en casos de flegmasía cerúlea dolens, aunque con niveles de evidencia bajos. Además, ya planteaban la realización de trombolisis local en pacientes con inicio de síntomas en los 21 días previos, buen estado funcional, expectativa de vida razonable y bajo riesgo de sangrado.

Existen estudios en marcha para valorar pautas anticoagulantes alternativas para TVP con afectación ilíaca, como el estudio TILE, presentado en

el congreso nacional de la Sociedad internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) en 2020 (121). El objetivo principal de dicho estudio fue valorar el uso de tinzaparina durante las tres primeras semanas, seguido de rivaroxabán, encontrando que esta pauta era superior al rivaroxabán solo para resolver los síntomas agudos y prevenir el SPT en pacientes con TVP de alto riesgo.

En 2016, la ACCP recomendó analizar individualmente el riesgo beneficio de cada paciente antes de realizar cualquier técnica endovascular y se mostró en contra de la trombolisis sistémica para la trombosis venosa profunda (TVP) (122). Aunque en 2016 había más estudios publicados con resultados favorables en lo que a la prevención del síndrome posttrombótico se refiere, además de ser técnicas costo-efectivas, no se modificaron las recomendaciones. Aun así, se señalaron aquellos pacientes que serían candidatos ideales para tratamientos endovasculares como los que presentasen TVP con afectación ilíaco-femoral, síntomas menores de 14 días, buen estado funcional, bajo riesgo de hemorragia y expectativa de vida superior a 1 año).

La actualización más recientes hasta la fecha del American College of Chest Physicians (ACCP), publicada en 2021, sigue recomendando como primera línea de tratamiento de las TVP con afectación ilíaca, la terapia anticoagulante únicamente sobre tratamientos intervencionistas endovasculares, ya sea trombolisis mecánica o farmacomecánica, con un nivel de recomendación débil y evidencia moderada (55).

Por otro lado, las guías NICE de 2020 sugieren considerar la trombectomía dirigida por catéter (TDC) en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) ilíaco-femoral y condición clínica similar a la recomendada por la ACCP en 2016 (123). En estas guías también se menciona el uso de trombólisis dirigida por catéter mejorada con ultrasonido para reducir las complicaciones hemorrágicas de la trombolisis / trombectomía aisladas.

En conclusión, según la evidencia presentada, la trombolisis puede tener ventajas potenciales en comparación con el tratamiento anticoagulante convencional para la trombosis venosa profunda (TVP). Sin embargo, es crucial

seleccionar cuidadosamente a los pacientes para los tratamientos endovasculares para evitar complicaciones.

3.3.2. Tratamiento anticoagulante parenteral

A nivel intravenoso disponemos de la heparina no fraccionada (HNF), que es un mucopolisacárido encargado de interactuar con la antitrombina (AT), aumentando su eficacia como inhibidora de serin proteasas de la coagulación, inactivando de forma indirecta el factor IIa (trombina) y el factor Xa principalmente, además del factor IXa, XIa y XIIa. De esta manera logra prevenir la formación de fibrina y la activación de plaquetas inducido por la trombina. Se puede administrar en infusión continua, pero precisa de control de dosis mediante controles de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Uno de sus principales efectos adversos es la hemorragia, pero gracias a su vida media de 2 horas y a la existencia de un antídoto (sulfato de protamina), se puede administrar en situaciones de inestabilidad o con alta posibilidad de hemorragia grave.

A nivel subcutáneo disponemos de las heparinas de bajo peso molecular y del fondaparinux.

Las heparinas de bajo peso molecular (bemiparina, enoxaparina, dalteparina, tinzaparina, entre otras) se forman a partir de la despolimerización de las heparina no fraccionada, presentando un efecto más específico frente al factor Xa, con un ratio de inhibición Xa/Trombina mayor, siendo más específica cuanto menor es el tamaño. Su biodisponibilidad vía subcutánea ronda el 90%, y al tener menor carga negativa presentan menos afinidad por proteínas plasmáticas, por lo que su efecto es más predecible (124). Tienen una vida media menor, y por su unión al receptor factor plaquetario 4 de las plaquetas hay menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) que con las HNF. Además, dan menos activación de osteoclastos, induciendo menor sarcopenia. La principal limitación que tienen las HBPM es su eliminación renal, lo que condiciona que con disminución de aclaramientos de creatinina, podría alargarse excesivamente su vida media, y producir complicaciones hemorrágicas (125).

Por otro lado, fondaparinux es un análogo sintético de los sacáridos presentes en las heparinas, con una especificidad elevada de acción anti-Xa(126). Presenta una respuesta anticoagulante rápida y predecible, con unión a proteínas plasmáticas y eliminación fundamentalmente renal, lo que la contraindica si el aclaramiento creatinina es inferior a 30 ml/min. Tiene una vida media de 17 horas, por lo que se administra solo una vez al día. Es especialmente útil en pacientes con antecedente de TIH, ya que apenas existen datos de formación de anticuerpos anti heparina y no hay reactividad cruzada con los anticuerpos generados por otras heparinas(127).

Existen además inhibidores directos de la trombina parenterales (hirudinas como desirudina y lepirudina, bivalirudina y argatrobán), con actividad intrínseca frente a la trombina, bloqueando su actividad enzimática. Su indicación queda relegada a los casos de TIH, especialmente el argatrobán en caso de insuficiencia renal, ya que su principal fuente de eliminación es hepática (128).

Además de la anticoagulación parenteral estándar se ha empleado la fibrinólisis sistémica en TVP, pero debido a su alto riesgo hemorrágico y escasa utilidad terapéutica, no tiene indicación en casos de TVP actualmente. Sin embargo, numerosos estudios han ido dirigidos a disminuir la dosis de fármaco fibrinolítico y facilitar su llegada a la zona afectada por la trombosis, dando lugar a técnicas novedosas y seguras como la infusión directa del fármaco en el trombo mediante un catéter multiperforado (trombolisis directa mediante catéter o TDC) que se discutirá más adelante.

3.3.3. Tratamiento anticoagulante oral

El tratamiento estándar de la ETEV han sido los anticoagulantes orales anti-vitamina K (AVK), entre los que destacan warfarina y acenocumarol. Son inhibidores de la enzima vitamina K epóxido reductasa, que regula la carboxilación de los factores IIa (trombina), VII, IX y X (factores coagulantes vitamina k dependientes). Tanto warfarina como acenocumarol se absorben rápidamente en el tracto digestivo, están compuestos por dos isómeros y se

metabolizan por enzimas de la familia del citocromo p450 (sobre todo CYP2C9), de ahí sus potenciales múltiples interacciones con otros fármacos y alimentos. La máxima actividad de la warfarina se obtiene a las 72-96 horas, durante 5 días, mientras que con acenocumarol se obtiene a las 36-48 horas, con una duración de entre 2 y 5 días(2).

En los últimos 15 años han surgido los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), que pueden ser inhibidores directos de la trombina (dabigatrán etexilato) o del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) como opciones válidas para el tratamiento de la ETEV (129). Son igual de eficaces que los AVK en lo que a capacidad de evitar recurrencias trombóticas se refiere. En el metaanálisis realizado por Nick Van Es et al, los ACOD demostraron ser más seguros, al disminuir de forma significativa el riesgo de sangrado mayor (RR: 0,61), sangrado intracraneal (RR: 0,37), sangrado mortal (RR: 0,36) y el sangrado no mayor clínicamente relevante (RR: 0,73)(130). La principal ventaja que muestran los ACOD sobre los AVK es su menor tasa de hemorragias, no requieren monitorización rutinaria de laboratorio de su efecto anticoagulante, presentan menos interacciones con los alimentos y con fármacos, tienen un inicio y fin de acción más rápido que los AVK, se absorben rápido y tienen una vida media relativamente corta (8-18 horas)(131).

Aunque no existen ensayos que comparen unos ACOD con otros, en 2022 se publicaba un estudio desarrollado en Taiwán, donde se evaluaron los resultados compuestos de ETEV recurrente y hemorragia mayor para los cuatro ACOD. No se observaron diferencias significativas en el análisis compuesto de ETEV recurrente y hemorragia mayor entre los diferentes ACOD (Edoxabán 8,61 %; Apixabán 9,06 %; Dabigatrán 9,80 %; Rivaroxabán 10,86 %). Sin embargo, al analizarlo por subgrupos según el filtrado glomerular (FG), se vio como aquellos pacientes con un FG menor a 50 ml/min/1,73 m², presentaban menos riesgo de eventos combinados con apixabán (132).

Por último, es importante destacar que en la última década se han publicado numerosos estudios sobre la implicación del factor XI (FXI) de la

coagulación en la patogenia de la ETEV, así como diana terapéutica del tratamiento antitrombótico. El factor XIa actúa en la fase de propagación y estabilización del coágulo, mediante su participación en la producción de trombina (42). Parece que la inhibición del Factor XIa podría tener un poder antitrombótico, sin apenas riesgo hemorrágico. Se conoce que pacientes con deficiencia congénita de FXI tienen tasas más bajas de eventos embólicos sin aumentar las tasas de hemorragias espontáneas (133).

A raíz de estudios con animales “*knockout*” o silenciamiento génico, se ha visto como la activación de la vía intrínseca (factor XI, FXII y precalicreína) de la coagulación contribuye a la patogenia de la ETEV (134). En estudios preclínicos con fármacos inhibidores de FXI, se ha evidenciado que tratamientos frente a este factor logran reducir la incidencia de ETEV, sin aumentar el riesgo de sangrado en comparación con otros anticoagulantes. Un estudio reciente con un inhibidor de FXI, Milvexian, administrado vía oral, parece ser efectivo en la profilaxis de ETEV en pacientes intervenidos de artoplastia de rodilla con escaso riesgo hemorrágico (135). En conclusión, la inhibición de FXI/XIa podría prevenir la ETEV, preservando la capacidad de coagulación del paciente en respuesta a una hemorragia o un traumatismo.

3.3.4. Tratamientos endovasculares

El tratamiento endovascular para la trombosis venosa profunda (TVP) es un procedimiento médico que implica el uso de dispositivos intravasculares para tratar de forma dirigida el coágulo formado en la vena, abarcando cualquier modalidad en la que se elimine o reduzca el trombo utilizando medios endovasculares. Durante el procedimiento, se inserta un catéter o tubo delgado a través de una pequeña incisión en la piel y se dirige hacia el lugar de la obstrucción de la vena. El catéter puede estar equipado con dispositivos de aspiración, dispositivos de fragmentación del coágulo o dispositivos de liberación de stents para ayudar a eliminar el coágulo y restaurar el flujo sanguíneo normal. Este procedimiento es menos invasivo que la cirugía abierta y puede tener menos

riesgos y complicaciones. Además, se puede realizar como un procedimiento ambulatorio o con una hospitalización breve.

La anticoagulación previene las recurrencias trombóticas y la progresión de la TVP, pero no acelera la resolución del trombo. Sin embargo, el tratamiento endovascular sí logra reducir la trombosis y permite reestablecer de forma precoz el flujo sanguíneo. El tratamiento endovascular para la TVP implica la colocación de un catéter en la vena afectada a través de una incisión en la piel para administrar un fármaco trombolítico que disuelve el coágulo de sangre (trombolisis dirigida por catéter) o bien para aspirar el trombo (trombectomía mecánica).

Dichas técnicas surgen con la finalidad de optimizar el manejo de la TVP, impedir las complicaciones locales del trombo residual, mejorar la calidad de vida de los pacientes disminuyendo sus secuelas a corto y largo plazo, así como para abaratar los costes de las complicaciones asociadas durante el seguimiento. Se sabe que la heparina junto con terapias trombolíticas alcanza niveles más altos de permeabilidad vascular, con menor reflujo valvular posterior, que la heparina sola (136).

Actualmente, disponemos de diferentes técnicas endovasculares (137):

- **Trombectomía mecánica** (TM): emplea dispositivo mecánico basado en un catéter para fragmentar, macerar y/o aspirar el trombo.
- **Trombólisis dirigida por catéter** (TDC): se administra un fármaco fibrinolítico, a través de un catéter o alambre de infusión incrustado dentro de la vena trombosada.
- **Trombólisis dirigida por catéter farmacomecánica** (TFM): combinación de TDC y TM, donde se administra de forma directa el agente fibrinolítico, llevando a cabo al mismo tiempo la fragmentación mecánica del trombo y la aspiración.
- **Trombolisis dirigida por catéter acelerada por ultrasonidos** (TDCUS): es un tipo de trombolisis fármaco-mecánica novedosa que combina la infusión de

fármaco trombolítico a nivel local junto con la emisión de ondas ultrasónicas que ayudan a fragmentar el trombo.

Según las recomendaciones de numerosas guías de práctica clínica (55,96,122,138–140), el tratamiento principal de la TVP con afectación ilíaca es la anticoagulación, pero en determinadas circunstancias podría ser preciso realizar diferentes técnicas endovasculares.

El tratamiento endovascular más empleado hoy en día es la TFM, acompañado a veces de la colocación de un stent venoso o de la realización de venoplastias si se muestran zonas estenóticas a nivel del territorio venoso, que pudiesen haber contribuido a la existencia de la trombosis.

En pacientes con TVP con signos de gravedad, como aquellos que podrían indicar riesgo de viabilidad del miembro afecto (*flegmasía alba dolens* o *flegmasía cerúlea dolens*), los beneficios de realizar una disolución más rápida del trombo mediante técnicas endovasculares podría superar los potenciales riesgos de dicha intervención (54).

En las guías de Canadá hacen referencia al término “TVP masiva”, definiéndola como aquella TVP con afectación ilíaco-femoral con síntomas graves como la *flegmasia cerulea dolens*. Si bien es cierto, no existe una definición clara ni escalas que nos ayuden a definir de forma objetiva la gravedad de la TVP. En aquellas TVP con alto riesgo de SPT se recomienda la TDC o TFM dentro de los 14 días posteriores al inicio de los síntomas, siempre que tengan bajo riesgo de hemorragia y más de 1 año de esperanza de vida (141). Al igual que con los pacientes que no reciben la TDC, la anticoagulación está indicada durante al menos 3 meses.

En 2021, la ACCP presentaba una actualización de su novena edición de la guía de práctica clínica en ETEV, en la que se planteaba la cuestión de si debían considerarse intervenciones endovasculares (trombolisis o trombectomía) en lugar de la anticoagulación sola en pacientes con trombosis venosa profunda aguda (TVP aguda). Finalmente, las guías recomendaron solo la anticoagulación

para pacientes con TVP aguda en lugar de un enfoque intervencionista (TM, TDC o TFM), con un nivel de recomendación débil y evidencia moderada. No obstante, se destacó que aquellos pacientes con afectación grave, como *flegmasia* o datos de gangrena venosa, podrían beneficiarse de una resolución más rápida de la trombosis mediante técnicas endovasculares (55).

En las guías de la Asociación Americana de Hematología (ASH) de 2020 se sugiere anticoagulación estándar sola sobre trombolisis, con un nivel de recomendación basado en baja evidencia (96). Sin embargo, matizan que es razonable considerar la trombólisis en pacientes con TVP que amenaza las extremidades (*flegmasia cerulea dolens*) y en pacientes más jóvenes con bajo riesgo de sangrado con TVP sintomática de venas ilíaca y femoral común, por el mayor riesgo de SPT que conlleva(142). Además, especifican la escasa rentabilidad del empleo de la trombólisis sobre venas distales a la vena femoral común.

Por tanto, la evidencia publicada hasta la fecha actual concluye que la terapia endovascular puede influir favorablemente en el manejo de los pacientes con TVP aguda, pero sin llegar a producir claros beneficios a largo plazo lo suficientemente significativos como para justificar el uso de primera línea de rutina(143).

3.3.4.1. Trombolisis dirigida por catéter (TDC), trombolisis farmacomecánica (TFM) y trombolisis dirigida por catéter acelerada por ultrasonidos (TDCUS).

La TDC es una técnica mediante la cual se inserta un catéter percutáneo por vía intravascular a nivel poplíteo o femoral hasta llegar a la zona del trombo y se infunde un agente trombolítico (activador del plasminógeno tisular natural o r-TPA, uroquinasa, estreptoquinasa...). En pacientes con embolia de pulmón esta técnica dispone de una recomendación de clase 2C en casos de inestabilidad hemodinámica con contraindicación para fibrinólisis, ausencia de respuesta a la fibrinólisis o shock sin poder esperar a que la fibrinólisis haga efecto (55).

La trombólisis es una técnica que tiene el fin de descomponer el coágulo de sangre mediante la administración de fármacos fibrinolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa y activador tisular del plasminógeno). La vía de administración puede ser directamente en el sitio del coágulo dirigido por un catéter seguido de un control de rayos X, o bien vía sistémica. Nos centraremos en el uso de la trombolisis local, ya que actualmente no se considera la fibrinólisis sistémica en el manejo de la TVP, por los elevados riesgos de sangrado que implica.

Dado que la TDC conlleva diferentes medicamentos, dispositivos y métodos de uso con resultados muy variables, no se ha determinado cual es la estrategia óptima a utilizar.

Dentro de los ensayos clínicos más relevantes de los que disponemos en los últimos años, sobre uso de TDC vs anticoagulación estándar en trombosis ilíaco-femoral, destacaremos cuatro de ellos: Elsharawy et al., CaVenT, ATTRACT y CAVA y (144, 260,113,152).

Uno de los primeros estudios realizados con TDC fue el realizado por Elsharawy en 2002, donde se aleatorizó a 17 pacientes a recibir anticoagulación frente a 18 sometidos a TDC (mediante *Jet Lysis Catheter*® (Angiomed, Bard, Karlsruhe, Germany)) con infusión de estreptoquinasa. Se analizaron resultados a los 6 meses de la intervención, observando que la tasa de repermeabilización vascular era mayor en los pacientes sometidos a trombolisis (72% vs 12%, $p < 0.001$) y que la tasa de reflujo venoso y obstrucción venosa grave también eran menores en el grupo de trombolisis (11% vs 41%, $p 0.042$; 6% vs 59%, $p 0.001$ respectivamente) (144).

En segundo lugar, disponemos del ensayo CaVenT (Catheter- Directed Venous Thrombolysis in Acute Iliofemoral Vein Thromosis o estudio de trombólisis venosa dirigida por catéter en la trombosis aguda del segmento ilíaco-femoral) (260). Era un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado, realizado en Noruega, donde se evaluaron resultados a corto plazo de permeabilidad venosa y sangrado, pero no resultados a largo plazo. El ensayo CaVenT aleatorizó 103 pacientes con TVP con afectación ilíaca de menos de 21

días de evolución, a recibir anticoagulantes (50 pacientes) asociado a medias de compresión o a recibir rTPA dirigida por catéter (53 pacientes), así como venoplastia y colocación de stent si era considerado oportuno, asociado a anticoagulación estándar. El catéter empleado fue el *Uni*Fuse Infusion Catheter*® (Angiodynamics, Latham, NY) y el fármaco fibrinolítico empleado fue alteplasa. El resultado primario fue la permeabilidad del eje venoso ilíaco-femoral a los 6 meses, valorada por ecografía y pletismografía, así como la presencia de SPT a los 24 meses. Inicialmente concluyó que se mejoraba la permeabilización vascular a los 6 meses (35,8% grupo anticoagulación vs 64% TDC) lo que suponía una disminución del riesgo de 27,2%. En el grupo TDC, se logró una lisis del 50% al 90% (lisis de grado II) en 20 pacientes y una lisis completa (grado III) en 24 pacientes. También se llevó a cabo un análisis del riesgo absoluto de SPT, el cual reveló una disminución del 14,4% y un número necesario de tratamientos de 7 en el grupo de TDC después de 2 años. Sin embargo, no hubo diferencias al analizar el reflujo a nivel de válvulas venosas (aproximadamente 60% en ambos grupos).

Más tarde, en el año 2012, se presentaron los resultados del mismo estudio a los 24 meses, los cuales revelaron que el porcentaje de pacientes que experimentaron SPT fue del 41% en el grupo tratado con TDC, en comparación con el 55,6% en el grupo que recibió anticoagulación estándar (p 0,047). En ese mismo año los resultados del Ensayo TORPEDO (Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion) mostraban que la intervención endovenosa percutánea junto con anticoagulación era superior a la anticoagulación sola, hasta por lo menos 2 años y medio del evento agudo, en lo que a tasas de reducción de ETEV recurrente (4,5 % vs 16%) y SPT (6,8% vs 29,6%) se refiere (145).

En el año 2016, tras 5 años de seguimiento, se vio como la tasa de SPT era del 43% (37 pacientes) en el grupo de TDC vs 71% (63 pacientes) grupo control, lo que implicaba una reducción del riesgo del 28% y un número necesario a tratar de 4. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias en la calidad de vida, valoradas mediante cuestionarios de calidad de vida (EQ-5D, VEINES-QOL, VEINES-Sym) en ningún momento del estudio (146).

Con todos estos resultados, el Ensayo CaVenT concluía que la realización de TDC podía mejorar la permeabilidad venosa ilíaco-femoral mínimo durante el periodo de los primeros 6-24 meses. Además, se observó que los pacientes que experimentaron una mayor repermeabilización venosa presentaron tasas más bajas de SPT durante al menos cinco años de seguimiento, y si llegaban a presentar esta complicación, su gravedad era menor. En conclusión, la TDC supone un procedimiento costo-eficiente, lograría una mayor repermeabilización vascular, una disminución del riesgo absoluto de SPT de 14% a los dos años y del 28% a los 5 años. Sin embargo, no logra mejorar la calidad de vida.

En tercer lugar está el ensayo ATTRACT (*The Acute venous Thrombosis: Thrombus Removal with Adjunctive Catheter directed Thrombolysis*), un ensayo multicéntrico, aleatorizado y prospectivo, que aleatorizó a 692 pacientes con TVP proximal (vena femoral, femoral común o ilíaca) de menos de 14 días de duración a recibir fibrinólisis farmacomecánica (TFM) junto con colocación de stent si era preciso, asociado a tratamiento estándar, frente a tratamiento estándar (grupo control) (113). La TFM fue realizada mediante un sistema de infusión periférico (Covidien, Mansfield, MA) o la Trombectomía Reolítica por sistema *Angiojet*® (MEDRAD Intervencionista – Bayer, Mineápolis, MN) y se administró alteplasa. Del grupo de pacientes sometidos a TFM, un 58% (195/336) tenían extensión de la TVP a la vena femoral común o a la ilíaca, o a ambas, mientras que en el grupo de tratamiento anticoagulante estándar un 55% (196/355). El resultado primario fue el desarrollo de SPT entre los 6 y 24 meses de seguimiento, y no se cumplió, ya que se registraron datos de SPT en el 47% del grupo de TFM frente el 48% del grupo control (p 0.56). Además, la TFM estuvo asociada a mayor tasa de hemorragias en los primeros 10 días, 1,7% frente al 0,3% (p 0.049). En el análisis por subgrupos se vio como aquellos pacientes por encima de 65 años parecían beneficiarse más de la TFM que los pacientes más jóvenes. Al analizar los “*endpoints* secundarios”, se vio que la tasa de SPT moderado – grave era menor en el grupo de TFM (18% vs 24%, p 0.04, pero no significativo dado que se consideró $P \leq 0,01$ para significación estadística en los análisis de resultados secundarios de eficacia). Por tanto, aunque el ensayo ATTRACT no logró cumplir sus *endpoints*

primarios, sus resultados sentaron una base para investigar más en el área de los tratamientos endovasculares.

La principal diferencia del ensayo ATTRACT frente al CaVenT, fue el tamaño muestral (692 vs 209 pacientes) y el mayor uso en el ensayo ATTRACT de terapias mecánicas frente infusiones de rTPA más prolongadas.

Sin embargo, el ensayo ATTRACT cuenta con dos limitaciones destacables. La primera es que, de los 692 pacientes incluidos en el ensayo, un 43% (300) presentaban TVP femoropoplítea y un 57% TVP ilíaco-femoral (391), lo que podría subestimar las tasas de SPT, ya que la TVP femoropoplítea se asocia con un riesgo más bajo de desarrollar SPT, mientras que los pacientes con TVP ilíaco-femoral presentan un riesgo mucho mayor de desarrollar SPT a largo plazo. Según los resultados ofrecidos por este ensayo, se estaban realizando terapias endovasculares a pacientes sin indicación según las guías de práctica clínica publicadas hasta entonces, ya que algunos pacientes incluidos en el ensayo no tenían afectación de la vena ilíaca. Debido a esta controversia, se realizó un análisis por subgrupos, donde tampoco se encontraron diferencias en la aparición de SPT, pero sí se encontraron, de forma significativa, tasas menores de SPT moderado o grave en el grupo de intervencionismo, sobre todo en pacientes menores de 65 años y aquellos con factores de riesgo importantes para TVP. Acompañando a estos resultados, también se evidenció que los pacientes sometidos a TFM, presentaban una circunferencia de la pierna menor, menos dolor y mejor calidad de vida evaluada por la escala VEINES-QOL. En conclusión, en el subanálisis realizado por Anthony J. Comerota et al se indicaba que, aunque no había diferencias en la aparición de SPT entre los dos grupos, la TDC logró reducir la gravedad del SPT y había menos cantidad de pacientes con SPT moderado o grave, durante un periodo mínimo de 24 meses. Todo ello se acompañaba de menos dolor e inflamación desde el principio, así como mejor calidad de vida específica por enfermedad venosa. (147)

Más tarde, Felix Rinfret et al. desarrollaron un estudio post-hoc del ensayo ATTRACT con el fin de analizar nuevos predictores de SPT en la población del

ensayo (148). Tras realizar el análisis multivariable se determinó que la puntuación en la escala Villalta, la intensidad del dolor en el miembro afecto a los 10 días, el desempleo por discapacidad y el IMC elevado eran predictores de SPT. A diferencia de otros estudios realizados previamente, no se encontró que la extensión de la TVP fuese predictiva del SPT. Curiosamente, se encontró también que rivaroxabán presentaba tasas más bajas de SPT en comparación con warfarina(148). Un trabajo en la línea similar al estudio descrito anteriormente, realizado por Siddhant Thukral et al. exponía que aquellos pacientes con TVP clínicamente más grave (puntuaciones de Villalta más alta al diagnóstico) se beneficiaban más de la TFM en cuanto a tasas de SPT moderado o grave a los 24 meses, así como en mejor calidad de vida. Los pacientes con puntuaciones superiores a 10 en la escala de Villalta, antes del procedimiento, presentaron una reducción significativa de la gravedad del SPT. También se describieron mejores resultados de la TFM en TVP ilíaca izquierda y presencia de úlcera venosa, sin mostrar diferencias por raza, sexo, etnia, índice de masa corporal, duración síntomas u otros factores de riesgo cardiovascular como HTA (hipertensión arterial), DM2 (diabetes mellitus tipo 2) o dislipemia (DLP) (149).

A pesar de todo lo anterior, cabe destacar que al igual que sucedió con el ensayo CaVenT, los beneficios de las técnicas endovasculares podrían mejorar con el tiempo, por lo que sería conveniente analizar más a largo plazo de los pacientes incluidos en el ensayo ATTRACT.

Otra limitación destacable del ensayo ATTRACT, es que un 60 % de los pacientes a los que no se pudo evaluar el SPT a los 6,12,18 y 24 meses pertenecían al grupo control, lo que podría suponer una subestimación del efecto del tratamiento fibrinolítico dirigido por catéter. A su vez, en el ensayo ATTRACT hubo un mayor número de pacientes que precisó de un stent venoso en comparación con el ensayo CaVenT (28% vs 5,7%), lo que podría justificar en cierta medida mayores tasas de SPT por trombosis o endotelización del stent (113,150).

3. INTRODUCCIÓN

Otra de las técnicas endovasculares existentes a día de hoy es la trombolisis dirigida por catéter mejorada con ultrasonido (TDCUS), sistema Endovascular *EkoSonic* (151). Mediante el uso de ondas de ultrasonido de alta frecuencia y baja energía, en combinación con la administración de un fármaco trombolítico, se logra acelerar la trombolisis mediada por plasmina. Los ultrasonidos generan una presión radial que aumenta el acceso del agente fibrinolítico al trombo y acelera su lisis (137). El principal objetivo de dicha medida es reducir el tiempo de tratamiento, la dosis de fármaco fibrinolítico empleado y las complicaciones asociadas (152). De ahí surge el ensayo CAVA (*Catheter versus Anticoagulation alone for Acute primary ilio femoral DVT*), uno de los últimos ensayos clínicos publicados sobre tratamiento endovascular en trombosis con afectación proximal. Es un ensayo de superioridad multicéntrico, aleatorizado, ciego aislado, realizado en 15 hospitales de los Países Bajos. Se aleatorizaron finalmente 77 pacientes a recibir TDCUS frente a 75 a recibir tratamiento anticoagulante estándar (153). A los 12 meses se observó SPT en el 29% de los asignados a TDCUS frente al 35% del grupo control (OR 0,75, $p=0.042$). Para entonces, en este primer análisis se concluía que la TDCUS no modificaba el riesgo de SPT a los 12 meses en comparación con la terapia anticoagulante estándar. Tras una mediana de seguimiento de 39 meses, se lograron analizar 62 pacientes asignados a TDCUS y 58 del grupo control (152).

Tabla 3. Resumen de principales ensayos clínicos (ATTRACT, CaVenT, CAVA). Adaptada de Vedantham S, et al. Society of Interventional Radiology Position Statement on the Endovascular Management of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. J Vasc Interv Radiol. 2023 ;34(2):284-299.e7.

	CaVenT	ATTRACT	CAVA
Año	2016	2017	2020
Muestra	209	692	184
Grupos intervención	189	337 técnicas 355 control	91 intervención 93 control
Rango edad (años)	18-75	16-75	18-85
TVP iliaco-femoral	SI	SI	SI
TVP femoro-poplíteo	SI	SI	NO
Terapia en una única sesión	NO	SI (acceso poplíteo)	NO
Anticoagulación sistémica	HNF, HBPM, Warfarina	HNF, HBPM, Warfarina, ACOD	
Fibrinolítico empleado	rt-PA	rt-PA	Uroquinasa
Dosis infusión	0.01 mg/kg/h	0.01 mg/kg/h	100.000 U/h
Tiempo máximo (horas)	96	30	96
Dosis máxima	80 mg	35 mg	9.85 millones UI
Sistema trombolisis	Uni*Fuse®; Angiodynamics; Latham	Infusión Periférica Trellis ® (Covidien)	
Sistema de trombectomía	Ninguno	Rheolytic AngioJet ® (Boston Scientific)	Ninguno
Catéter con ultrasonidos	SI	Permitido	SI
Angioplastia venosa	SI	SI	SI
Colocación Stent iliaco	SI	SI	SI
Resultado primario	SPT Complicaciones hemorrágicas	Desarrollo y gravedad SPT	SPT Complicaciones hemorrágicas
Resultado secundario	Función venosa (incompetencias) Recurrencia TVP Mortalidad Calidad vida Coste efectividad SPT a largo plazo	Calidad vida, fallos tratamiento, grado resolución trombosis, Hemorragia, EP sintomática, recurrencia sintomática TVP, Muerte	TVP recurrente EP Trombosis intrastent Muerte Calidad de vida grado resolución trombosis
Tiempo evaluación	6 y 24 meses, y 5 años	10-30 d, 6,12,18 y 24 m	12 meses
Resultado	La TDC redujo la aparición de SPT durante 2 años (41% TDC vs 56% sin CDT; p 0.047) y 5 años (42 % TDC vs 70 % sin CDT; p<0.01)	En TVP proximal no hay diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con SPT (47% grupo de TFM vs 48% grupo control) En TVP iliaco-femoral TDC no redujo la aparición de SPT a 2 años (49 % TDC vs 51 % no TDC, RR 0,95; IC 95 % 0,78– 1,15, p 0.59) pero sí condujo a una mayor mejoría en el dolor y la hinchazón tempranos de las piernas (p<0.01)	No tuvo ningún efecto sobre la aparición de SPT (29 % con TDC asistida por ultrasonidos vs 35% con TDC sin ayuda de ultrasonido.; OR, 0,75; IC del 95 %: 0,38–1,50; p 0.42)

En el grupo de pacientes sometidos a TDCUS las tasas de SPT fueron del 30,6% frente al 44% del grupo estándar (p 0.11]), lo que suponía una disminución del riesgo de un 14,4% (IC del 95 %, -32,0 % a 4,8 %). En el seguimiento a largo plazo, las tasas de SPT fueron del 46,8% en el grupo de TDCUS frente al 69% del grupo de tratamiento estándar (OR 0,40)(155). Además, no se dieron hemorragias importantes ni muertes en ningún grupo durante los años de seguimiento. Es importante destacar que, durante el seguimiento, el número de pacientes que se abstuvo a llevar medias de compresión aumentó de 17,7% a 54,8% en el grupo de TDCUS frente 17,2 a 43,1% en el grupo de anticoagulación estándar, sin diferencias entre ambos grupos. En lo que a calidad de vida respecta, los resultados fueron similares en ambos grupos de tratamiento con todas las escalas empleadas (SF-36, EuroQOL-5D, índice de discapacidad del dolor, VEINES-QoL/Sym o Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study Quality of Life/Symptoms), salvo con la escala SF-36, que favorecía al tratamiento estándar. Estos resultados a largo plazo avalan la capacidad de la TDCUS de disminuir las tasas de riesgo absoluto de SPT con el tiempo, sin aclarar del todo su repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes.

Una vez publicados los resultados de seguimiento a largo plazo de los diferentes ensayos mencionados anteriormente, se empezaron a analizar de forma conjunta. En la revisión sistemática y metaanálisis realizada por Mastoris et al. en 2019, se incluyeron un total de 1005 pacientes procedentes de 4 ensayos clínicos (Elsharawy et al.; Enden et al.; CaVenT y ATTRACT) realizándose un total de 491 TDC y 514 manejados de forma conservadora (156). Se concluía que la TDC podría mejorar la permeabilidad de las venas ilíacas y femorales, disminuyendo las tasas de SPT (42,3% vs 53,5%), en comparación con anticoagulación convencional (OR odds ratio : 0,32; Intervalo de confianza (IC) 95%: 0,12–0,85; $I^2=87,2\%$), sin presentar diferencias en lo que a eventos tromboembólicos se refiere, ni tasas de mortalidad. Sin embargo, como era de esperar, no se encontraron mayores tasas de hemorragias en el grupo de TDC (15,5% vs 7,8%; OR: 4.06; 95% IC: 0.80–20.54; $I^2 =69.7\%$). Una limitación importante a destacar

en este metaanálisis es la alta tasa de heterogeneidad aceptada para el estudio, llegando a presentar en la prueba de heterogeneidad un I^2 de 69.7, cuando suele considerarse que valores superiores al 30 % conllevan una heterogeneidad importante.

En la revisión sistemática realizada por Matthew Thomas et al. se incluyeron un total de cinco estudios que comparaban TDC, TFM con/sin stent venoso y anticoagulación oral(157). La TDC redujo la incidencia de SPT (RR 0,56, IC del 95%: 0,43-0,73), mientras que la TFM tuvo solo un efecto menor sobre incidencia de SPT sin llegar a ser significativo. Por otro lado, se evidenció que la TDC reducía las tasas de TVP recurrente en comparación con la anticoagulación oral (RR 0,62, IC del 95%: 0,34-1,13), a costa de presentar mayores complicaciones hemorrágicas (RR 5,11, IC del 95%: 2,16-12,08).

En una de las mayores revisiones publicadas recientemente por Cochrane en 2016 (158) se reunieron resultados de 17 estudios, con un total de 1103 participantes. En él se mostraban mejores datos de permeabilidad venosa en los pacientes sometidos a trombolisis (sistémica, locorregional o dirigida por catéter), logrando mayores tasas de lisis completa del trombo (RR 4,91; IC del 95%: 1,66-14,53, $p=0,004$). A los 5 años de seguimiento se observaba que había menos tasas de SPT (Riesgo relativo o RR 0,66, IC del 95%: 0,53-0,81; $p<0,0001$) y pasados los 5 años en dos estudios (RR 0,58; IC del 95%: 0,45-0,77; $p<0,0001$). Además, se mostraban datos de disminución de incidencia de úlcera venosa del miembro afectado por la TVP (RR 0,87; IC del 95%: 0,16-4,73, $p=0,87$). Por el contrario, se informaba de un aumento de las complicaciones hemorrágicas (RR 2,23; IC del 95%: 1,41-3,52; $p=0,0006$; con una evidencia de calidad moderada). No se detectó ningún efecto significativo sobre mortalidad en el seguimiento a corto y medio plazo.

Yongming Lu. et al publicaban en 2018 un meta-análisis analizando resultados de seis ensayos clínicos no aleatorizados y concluían que la TDC podría mejorar la permeabilidad del segmento ilíaco-femoral y el SPT grave, sin

prevenirlo de forma general, a expensas de aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos, eventos de EP y estancia hospitalaria (159).

Sin embargo, en el año 2021 se actualizó la revisión de Cochrane anteriormente citada, añadiendo nuevos ensayos clínicos e incrementando el nivel de población estudiada (55). En la revisión de Cathryn Broderick et al. se incluyeron un total de 1943 participantes, procedentes de 19 estudios, y se analizaron diferentes técnicas endovasculares (estrategias sistémicas, locorreregionales y de TDC, así como TFM). Se obtuvieron resultados favorables en lo que a prevención del SPT se refiere, disminuyendo su proporción hasta un 30%, y más allá de los 5 años de seguimiento (160). Las tasas de lisis del trombo fueron superiores en comparación con la anticoagulación, a expensas de aumento de complicaciones hemorrágicas (6,7% vs 2,2%) (RR 2,45; IC del 95%: 1,58-3,78), pero sin evidenciar diferencias significativas entre las estrategias mediante el análisis de subgrupos ($p=0,25$). Es importante destacar que los estudios analizados eran en su gran mayoría previos al año 2000, y realizados en pacientes sometidos a trombolisis sistémica. Fueron solo 4 estudios (Elsharawy 2002, CaVenT, CAVA y ATTRACT) los que incluyeron pacientes con TDC, mostrando de forma significativa mayores tasas de hemorragia. Y en lo que al SPT respecta, las tasas fueron menores dentro de los primeros 5 años de seguimiento en el grupo sometido a trombolisis (50% vs 53%; RR 0,78; IC del 95%: 0,66-0,93; 1393 participantes, seis estudios) manteniéndose las diferencias en el seguimiento más tardío (RR 0,56; IC del 95%: 0,43-0,73; 211 participantes, en 2 estudios). Además, se realizó un análisis de subgrupos para valorar si el nivel de afectación de la TVP (ilíaco-femoral, femoro-poplíteo o no especificado) tenía algún tipo de relevancia en las tasas de SPT, pero no se observaron diferencias. Concluían que la incidencia de SPT se reducía ligeramente, con una tasa de complicaciones hemorrágicas algo mayor que con anticoagulación convencional, pero no de forma significativa. Sin embargo, el nivel de evidencia resultante del anterior análisis fue moderado según GRADE, ya que los ensayos clínicos en general contaban con un número pequeño de participantes.

En conclusión, las técnicas endovasculares (TDC, TFM o TDCUS) aumentan la permeabilidad de las venas, reduciendo así las tasas de SPT después de la TVP proximal, con un aumento no significativo de complicaciones hemorrágicas. Esto supone una ventaja potencial sobre tratamiento anticoagulante estándar, ya que lograría evitar síntomas crónicos incapacitantes que repercuten sobre la calidad de vida de los pacientes a largo plazo. Es importante destacar que la duración del tratamiento en sí no disminuye el riesgo de SPT, pero si la instauración precoz del mismo. El instaurar medidas de forma precoz es importante, ya que la generación de trombina puede contribuir al daño sobre las válvulas venosas en el periodo inmediato de producirse la TVP (161) De hecho, algunos autores plantean que la inhibición de la trombina podría ser una estrategia terapéutica para prevenir el daño sobre la válvula venosa en situaciones de TVP o endocarditis, y mejorar el pronóstico a largo plazo(162).

Ante todos los resultados comentados anteriormente, las guías publicadas en los últimos años empiezan a decantarse más por el uso de las técnicas endovasculares, pero con bajo nivel de evidencia. La baja tasa de intervención probablemente refleja la actual falta de consenso en las guías publicadas. Según una revisión retrospectiva publicada en 2020, con 467 pacientes con trombosis venosa profunda ilíaco-femoral oclusiva, la tasa de trombólisis por año fue de 1,8% a 8,9%, mostrando un aumento de la trombólisis farmacomecánica del 25% al 87,5% durante el periodo 2018-2020, tras la publicación de los ensayos CaVenT y ATTRACT (163).

En conclusión, podríamos plantear la realización de TDC o la TFM en la TVP ilíaco-femoral que:

- Presentan extensión rápida a pesar de anticoagulación correcta.
- Empeoramiento de los síntomas o escasa mejoría a pesar de la anticoagulación (Villalta Score en el momento acudo superior a 10 puntos).
- Bajo riesgo hemorrágico
- Menos de 14 días de evolución

Y aunque hacen falta más estudios, la TDC se postula como una posible primera línea de tratamiento en TVP proximal con afectación ilíaca para prevenir SPT en pacientes con bajo riesgo de sangrado.

3.3.4.2. Trombectomía

La trombectomía se ha empleado como alternativa a la anticoagulación sistémica para el tratamiento de la TVP, ya sea por vía quirúrgica o mediante un catéter intravascular (trombectomía mecánica percutánea dirigida por catéter, TM). La extracción precoz y completa del trombo se asocia a menor incidencia de SPT y menor número de síntomas asociados a la TVP a largo plazo (164).

La trombectomía quirúrgica consiste en la extracción del coágulo de la vena afectada mediante una incisión en la piel, accediendo al vaso afectado y con extracción manual del coágulo. Las principales indicaciones para la trombectomía quirúrgica serían: trombosis venosa ilíaco-femoral sintomática con fallo de la trombolisis o contraindicación de la misma, trombosis total de las venas profundas en contexto de flegmasía cerúlea dolens, menos de 10 días del inicio de los síntomas y ausencia de patología grave acompañante o esperanza de vida inferior a 6 meses. Un metaanálisis que comparó la trombectomía abierta en la TVP con afectación ilíaca con la anticoagulación sistémica, realizado en 10 ensayos, de los cuales sólo uno fue aleatorizado, mostró una reducción significativa en el riesgo de desarrollo de SPT (RR, 0.68) (165).

En la revisión realizada por Ignatiev et al, se mostraba como a los 6 meses de la técnica, la tasa de repermeabilización eran del 97% frente al 27% de los pacientes que recibieron únicamente anticoagulación estándar (166). Además, los resultados de este estudio mostraron que el 88,9% de pacientes sometidos a trombectomía quirúrgica tenían síntomas de SPT ausentes o leves, mientras que en el grupo de anticoagulación estándar este porcentaje fue del 41,7%. Además, se observó una mejora significativa en la calidad de vida relacionada con la salud vascular en los pacientes tratados con cirugía, con una disminución de la puntuación media de 45,3 (8,6) a 23,6 (6,1) después de 6 años de seguimiento.

Sin embargo y a pesar de todo lo expuesto anteriormente, según recomendaciones de diferentes sociedades científicas, la calidad de la evidencia de la trombectomía quirúrgica sigue siendo baja (55,96,97) .

La trombectomía mecánica logra disolver el trombo por diferentes mecanismos sin necesidad de usar agentes fibrinolíticos. Existen diferentes sistemas de trombectomía según el mecanismo a través del cual se extraiga el trombo:

- Rotación (sistema Cleaner X TM) : un dispositivo tipo alambre con sinusoides hace girar el trombo, mientras que de forma simultánea se aspiran los fragmentos generados (164,167).
- Aspiración (sistema Indigo, AngioVac[®]): genera una presión negativa y succiona el trombo (168).
- Reolisis (sistema Angiojet[®] y JETi[®]): se inyecta una solución salina a alta presión que fragmenta el trombo y después se succionan los trozos resultantes (169,170).
- Mecánico (sistema ClotRiever^{BOLDTM}): de forma manual se separa y extrae el trombo de la pared vascular (171).

El primer dispositivo aprobado para realizar la trombectomía percutánea fue el angioVAC[®] , que empleaba una cánula de succión de 22F (137,172).

Como ya se ha mencionado anteriormente, en la actualidad la técnica más empleada es la trombolisis fármacomecánica (TFM), que combina la infusión de fibrinolíticos en el sitio el trombo junto con los sistemas mecánicos que fragmentan y aspiran el trombo. Los dispositivos de trombectomía mecánica percutánea (TMP) ofrecen una estrategia complementaria factible, mínimamente invasiva y efectiva. Los sistemas de reolisis y rotatorios pueden incorporar trombolisis en su dispositivo, mediante la infusión de fármaco fibrinolítico durante el procedimiento.

La TMP se plantea como una alternativa a la trombolisis dirigida por catéter en pacientes con alto riesgo de hemorragia o contraindicaciones de trombolisis

(hemorragia activa, cirugía reciente, hipertensión grave, hemorragia intracraneal previa y trastornos hemorrágicos)(173). En ella, a través de un sistema de catéter envainado con una malla autoexpandible, capaz de eliminar los coágulos, se introduce el catéter con capacidad de aspiración, rotación o reolisis.

En una revisión realizada en 2011 por Un Karthikesalingam et al., tras aunar resultados de 16 series de casos retrospectivas con un total de 481 pacientes, se informaron elevadas tasas de lisis del coágulo, siendo todos los dispositivos empleados seguros, sin complicaciones hemorrágicas importantes asociadas(174). Un metaanálisis analizó la eficacia y seguridad de la TMP con y sin TDC en el tratamiento de la TVP. Los pacientes presentaron tasas de lisis parcial del trombo del 93,4% y lisis completa en un 67%, con una mortalidad a los 30 días del 2,4% y tasas de hemorragia mayor del 4,6%. Se revisaron 6 estudios, con un total de 195 pacientes, que comparaban TMP \pm TDC con TDC solo, mostrando mayores tasas de trombolisis parcial en el grupo de TMP + TDC (OR 2.64, p 0.005) sin diferencias en la lisis completa. Además se vio que el 15,1% de los pacientes desarrollaban SPT, pero no hubo diferencias significativas en la puntuación del score de Villalta entre las diferentes técnicas (174).

Los sistemas de TM presentan principalmente dos complicaciones: la embolización a pulmón y la lesión vascular. Gran parte de los estudios que han evaluado los diferentes sistemas de trombectomía mecánica, independiente del método de eliminación del trombo, empleaban filtros de vena cava inferior para evitar los embolismos a pulmón durante y después del procedimiento (176,177). Sin embargo, no existe consenso sobre la indicación de colocar un FVCI antes de realizar una TM o TDC (178).

Las guías de práctica clínica de la ACCP de 2021 recomiendan emplear la TM en aquellos pacientes donde la TVP asocia datos de compromiso isquémico (*flegmasia alba dolens*) o riesgo de EP inaceptablemente alto por la rápida progresión de la TVP a pesar de una anticoagulación adecuada (55). Por otro lado, las guías NICE de 2019 recomiendan emplearla si los agentes trombolíticos están contraindicados, o bien de forma complementaria si hubiese trombo residual tras

la trombolisis(97). La Sociedad de Radiología Intervencionista publicó en 2022 un posicionamiento sobre el tratamiento endovascular de la TVP ilíacofemoral aguda, indicando que el uso de la TM no se podía recomendar para la mayoría de los pacientes con TVP ilíacofemoral aguda, por la fuerte incertidumbre sobre la seguridad y eficacia a corto y largo plazo de la técnica. De manera que relegan la TM a pacientes con síntomas graves en los que la anticoagulación inicial no ha producido mejoría y en los que la TDC o TFM está contraindicada (143).

3.3.5. Uso de stents u otros dispositivos intravasculares.

El empleo de stents venosos se considera una opción de tratamiento para aquellos pacientes con trombosis sintomática de localización cavo-ilíaca, como una alternativa a técnicas quirúrgicas (179). El principal objetivo de los stents es mejorar la permeabilidad de los vasos con el consecuente alivio sintomático, así como la reducción de las tasas de SPT y de la aparición de úlceras venosas. La principal indicación de los stents es la obstrucción venosa a nivel ilíaca, ya sea secundaria a una trombosis o bien a una compresión extrínseca, como en el SMT.

Si se identifica una lesión obstructiva que limita el flujo en la vena ilíaca después de la extracción o disolución del trombo y hay un buen flujo de entrada desde las venas de los miembros inferiores, se recomienda la colocación de un stent para reducir la gravedad de los síntomas y el riesgo de recurrencia de trombosis (143).

A menudo, la colocación del stent se realiza en el mismo procedimiento de la TDC o TM, mediante punción vena femoral, vena safena mayor, poplítea o tibial posterior. Previo a su colocación se requieren técnicas de imagen como un TC para determinar bien el diámetro de la luz venosa, la presencia de colaterales, y la longitud del segmento trombosado o estenosado. Además, se recomienda la dilatación previa y posterior de los segmentos venosos con un balón de alta presión. En el ensayo VIRTUS (VIRTUS Safety and Efficacy of the Veniti Vici Venous Stent System) se demostró la seguridad y eficacia a los 12 meses de la colocación de un stent ilíaco en pacientes con TVP ilíacas, con mejoría significativa

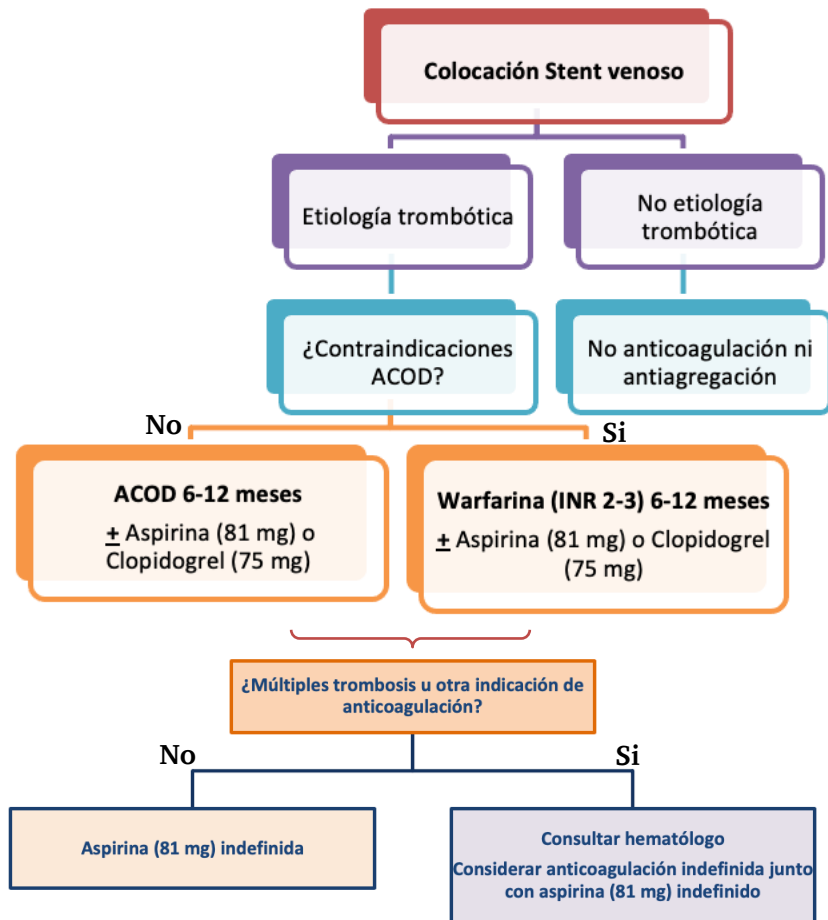
de la calidad de vida a 1 año de seguimiento (180). Un metaanálisis recogió los datos de 37 estudios, con un total de 2869 pacientes con trombosis agudas y crónicas, demostrando el alivio sintomático de forma significativa a los 5 años así como las escasas complicaciones asociadas al procedimiento (181). Aquellos pacientes con obstrucciones venosas post-trombóticas presentaron tasas significativamente más altas de oclusión del stent durante el seguimiento (182).

Una de las principales indicaciones de los stents son las TVP ilíaco-femorales después de la TDC. El stent ilíaco después de la trombólisis por TVP aguda asegura una alta permeabilidad y bajas tasas de SPT, siempre que se haya logrado una resolución adecuada del trombo antes de la colocación del stent (183). Sin embargo, se desaconseja el uso de stent en pacientes con compresiones vasculares a nivel ilíaco si están asintomáticos (184).

Actualmente no existen directrices consensuadas que establezcan la anticoagulación o antiagregación estándar después de la colocación de un stent venoso, dejándolo al criterio del médico. Las recomendaciones de emplear antiagregación tras colocar un stent venoso se extrapolan mayoritariamente de stent colocados en lecho arterial(185). Sebastian et al. concluían en su estudio que no había diferencias entre anticoagular de 3 a 12 meses frente a más de 12 meses, en lo que a recurrencias y SPT respecta, por lo que ante un evento trombótico aislado se podría valorar tratamiento anticoagulante únicamente durante el primer año (186).

Además también se desconoce cual es la duración óptima de la anticoagulación después de la colocación de un stent en el tratamiento de la TVP aguda, y pocos estudios han abordado esta situación clínica.

El seguimiento clínico y radiológico del paciente, así como la existencia o no de factores de riesgo de ETEV, el tipo de técnica endovascular empleada y tipo de stent, podrían ayudar a decidir cuál es el tratamiento más óptimo y la duración del mismo (figura 6).



ACOD: Anticoagulantes orales acción directa

Figura 6. Algoritmo recomendado de manejo anticoagulación y/o antiagregación tras la colocación de un stent venoso. Adaptada y traducida de “Xiao N, Genet M, Khaja M, Desai KR. Antithrombotic Therapy after Deep Venous Intervention. Semin Intervent Radiol. 2022”

En conclusión se puede recomendar el empleo de stent vasculares, con un nivel de recomendación 1B (los beneficios superan a los riesgos) para pacientes con síntomas incapacitantes en los que ha fallado la terapia conservadora; y con un nivel de recomendación 2B para pacientes con síntomas menos graves (187). Según las guías de práctica clínica de la Sociedad de cirugía vascular y el fórum venoso americano, la colocación de stents ilíacos ayuda a aumentar significativamente la cicatrización de las úlceras (188).

3.3.6. Expectativas de futuro: nuevos abordajes terapéuticos

Se espera que los ensayos clínicos en curso incluyan poblaciones suficientemente grandes para detectar cambios clínicamente relevantes. Además es preciso un seguimiento a largo plazo, para valorar los resultados de las técnicas endovasculares en su capacidad de minimizar las tasas de SPT.

Actualmente hay en marcha un ensayo clínico (*Chronic Venous Thrombosis: Relief With Adjunctive Catheter-Directed Therapy (C-TRACT Trial)*) que tratará de analizar si los tratamientos endovasculares guiados por imagen ayudarían a reducir la gravedad del SPT y a mejorar la calidad de vida de los pacientes que han sufrido una TVP ilíaca. Actualmente se recomienda el uso de la ecografía endovascular junto con la venografía para evaluar las venas después de la extracción del trombo (143).

Por otro lado, existen ensayos clínicos en marcha que tratan de analizar la utilidad de la trombolisis sistémica en los pacientes con TVP muy extensas, indagando sobre las dosis adecuadas y el tiempo de tratamiento más adecuado (189).

Hay investigaciones que tratan de medir y cuantificar de una forma más objetiva la lisis del trombo, así como la permeabilidad resultante de las técnicas empleadas. Es de sobra conocido que la cantidad específica de carga trombótica y los tiempos diferentes del evento inicial, 14 días o 21 días, podrían ser marcadores útiles para diferenciar los efectos de las técnicas endovasculares sobre el SPT.

En conclusión, existe la necesidad de datos prospectivos adicionales para determinar las mejores estrategias de manejo para cohortes específicas de pacientes.

3.4. COMPLICACIONES VASCULARES DE LA ETEV

3.4.1. Síndrome post-trombótico o síndrome post-flebítico

La gran mayoría de pacientes que presenta ETEV reciben anticoagulación para prevenir recurrencias trombóticas, así como para evitar la progresión del

trombo o la embolización al pulmón. La prevalencia del SPT varía ampliamente según la escala empleada para su clasificación. Un 20-50% de los pacientes presentarán SPT a los 2 años del episodio, a pesar de una correcta anticoagulación, suponiendo la complicación más frecuente de la ETEV (190,191). Entre el 5% y el 10% de los pacientes desarrollarán SPT grave, que puede manifestarse como ulceración venosa (192). Por tanto, es fundamental emplear todas las medidas posibles para prevenir el SPT, debido a sus múltiples implicaciones médicas, sociales y económicas.

La obstrucción venosa residual y el reflujo valvular asociados a la TVP conducen a un aumento de la presión venosa, dando lugar a inflamación de los miembros inferiores, reducción de la perfusión de la piel y los músculos de la pantorrilla, aumentando la permeabilidad vascular con la consecuente trasudación de líquidos, generando edema tisular, fibrosis cutánea, hipoxia tisular y finalmente ulceración (193,194). (Figura 7).

En condiciones normales, la presión venosa habitual se sitúa entre 80-90 mmHg en bipedestación o sedestación (inmóvil) y en 22 mmHg al caminar, por lo que cualquier daño sobre las válvulas o lecho venoso impediría el adecuado retorno venoso y conduciría a una hipertensión venosa (195). La reinstauración de un flujo venoso normal depende fundamentalmente de la trombosis residual restante cuando el sistema fibrinolítico del cuerpo no ha sido capaz de eliminar por completo el trombo. Es importante destacar que en los primeros 3 meses se da un 50% de la recanalización del trombo, pero la mitad de los pacientes presentan trombo residual a los 3 años (196,197). El hecho de lograr una resolución rápida del trombo podría contribuir a evitar el daño valvular, con el consecuente reflujo, aunque es complicado cuantificar el grado de obstrucción venosa residual y el reflujo venoso. Prandoni et al informaron que el SPT era más frecuente a los 6 meses en los pacientes que habían presentado una TVP proximal aguda (RR 1.6, IC 95% 1-2,4) poniendo de manifiesto que la falta de recanalización en ese periodo suponía un predictor de SPT (198). En el estudio de Comerota et al se demostró la correlación lineal significativa entre la presencia

de trombo residual después de la TDC y la gravedad del SPT, logrando evitarlo en aquellos casos en los que se conseguía una lisis del trombo del 100% (199).

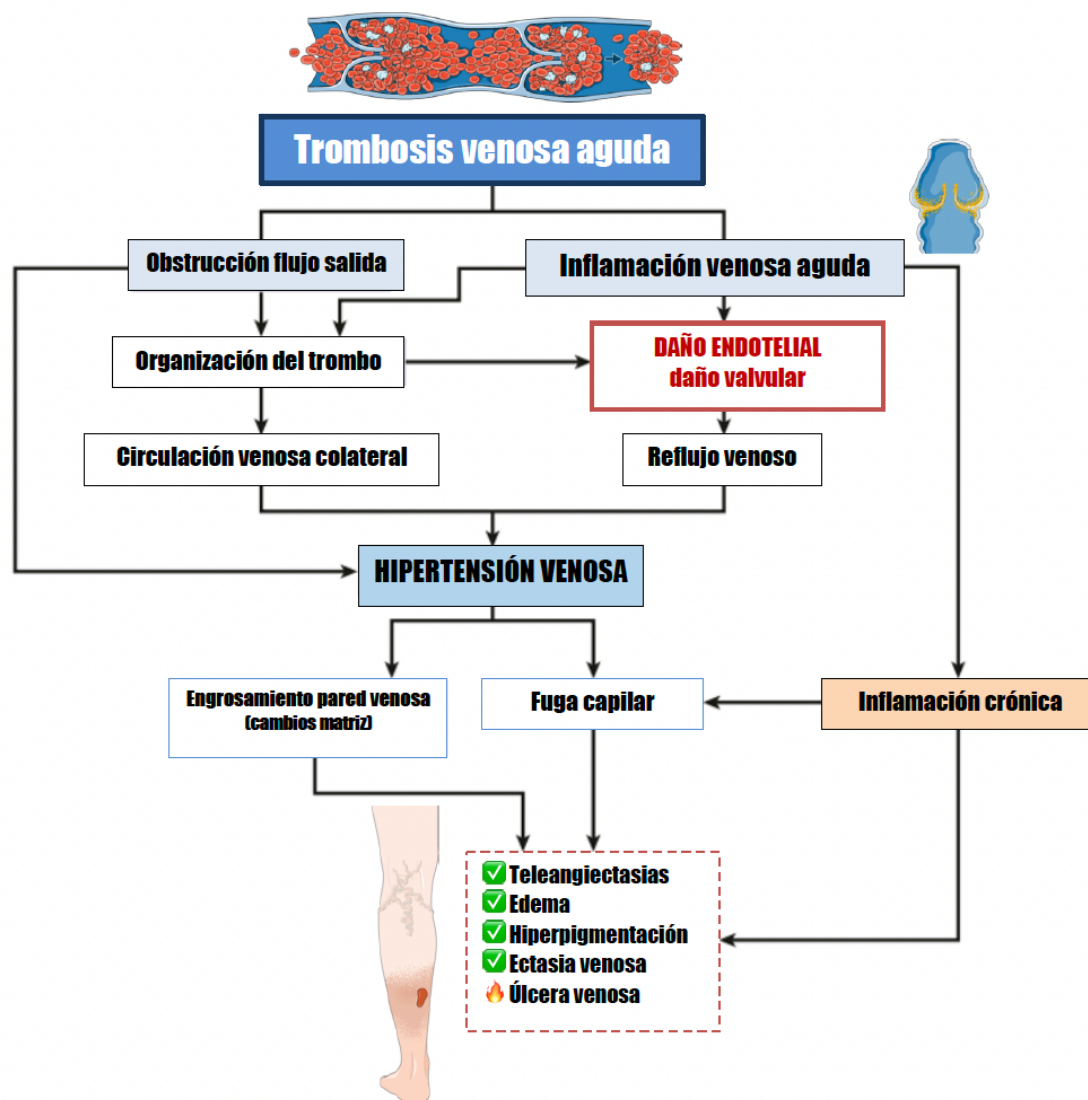


Figura 7. Fisiopatología síndrome postrombótico. Adaptada y traducida de “Rabinovich A, Kahn SR. How I treat the postthrombotic syndrome. Blood. 17 de mayo de 2018;131(20):2215-22”.

Por otro lado, en 2020 se realizó un subanálisis de los pacientes del Ensayo ATTRACT, donde se evaluaron los resultados venográficos al finalizar de TDC (200). Se encontró flujo venoso espontáneo en el 99% de los segmentos ilíaco-

femorales y en el 89% de los fémoro-poplíteos. Aunque el volumen de trombo residual no se correlacionó con tasas de SPT a 1 y 24 meses, sí se evidenció que en el subgrupo de TVP ilíaco-femoral con menor carga de trombosis residual se presentaba un nivel más bajo de gravedad del SPT y mejores puntuaciones en las escalas de calidad de vida específicas para enfermedad venosa, todo ello de forma estadísticamente significativa.

Todo ello pone de manifiesto la importancia de valorar adecuadamente la posibilidad de realizar técnicas endovasculares como potencial tratamiento para minimizar la gravedad del SPT.

Una revisión realizada por Baldwin et al. exponía como posibles factores de riesgo para desarrollar SPT la TVP ipsilateral previa, el carácter proximal extenso, trombosis residual, índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$, elevación persistente del dímero D, INR subterapéutico $>20\%$ del tiempo los primeros 3 meses de tratamiento, edad avanzada y el sexo femenino (142,201,202). La TVP previa ipsilateral y la ubicación proximal (vena femoral común o ilíaca) son los factores de riesgo más fuertes y consistentes, aumentando el riesgo de SPT hasta 6 veces (101). Por otro lado, desde RIETE se presentaron algunos factores de riesgo de úlcera en SPT como varices preexistentes en miembros inferiores, tromboembolismo venoso previo, diabetes y sexo masculino de forma independiente. Sin embargo, ni el tipo o duración de la terapia anticoagulante elegida ni el uso de medias de compresión parecían disminuir este riesgo de úlcera en SPT (203).

Por otro lado, existen factores de riesgo que han demostrado no estar asociados al SPT, como la duración total de la anticoagulación, el nivel de educación o ingresos, o la trombofilia hereditaria o adquirida (204–206).

Los síntomas y signos derivados del SPT son manifestaciones crónicas de la insuficiencia venosa resultante. Dentro de los síntomas asociados más típicos encontramos la sensación de pesadez, dolor, edema, prurito, calambres, parestesias, dolor punzante al caminar (claudicación venosa) y un patrón de síntomas típico de empeoramiento con la bipedestación o sedestación

prolongadas, y mejoría con el reposo, el decúbito y la elevación de piernas. Los signos clínicos comúnmente asociados son el edema, las teleangiectasias perimaleolares, dolor a la palpación de la pantorrilla, ectasias venosas o varices, atrofia blanca, hiperpigmentación parduzca (dermatitis ocre), eritema, lipodermatoesclerosis y en última instancia la presencia de úlceras venosas (207).

Los síntomas asociados a una TVP aguda pueden tardar meses en desaparecer, por lo que el diagnóstico de SPT debe realizarse a partir de los 6 meses, e incluso hasta 2 años, después del evento agudo. Si bien es cierto, parte de estos síntomas residuales podrían confundirse con datos de una insuficiencia venosa preexistente, por lo que es fundamental valorarlos desde el inicio de la TVP ambos miembros.

La incidencia de úlcera vascular tras sufrir una TVP varía ampliamente en la literatura médica. Algunos estudios han encontrado tasas de úlcera vascular en el rango del 1-5% en pacientes con TVP, mientras que otros han encontrado tasas más altas, hasta del 20% (208). La incidencia de úlcera vascular después de una TVP depende de factores como la edad del paciente, obesidad, presencia de reflujo en venas profundas, la duración de la TVP y el tratamiento recibido, entre otros. En el registro internacional RIETE se encontraron como factores independientes de úlcera venosa por SPT tras 1 año de seguimiento, el antecedente de ETEV, la diabetes, varices preexistentes en las piernas y el sexo masculino (209). Además, las características fenotípicas del coágulo parecen tener un papel importante, ya que tener una permeabilidad reducida así como menos susceptibilidad a la lisis aumenta la tasas de úlcera vascular(210).

Cabe mencionar que las heridas crónicas en los miembros inferiores debido a la insuficiencia venosa residual tras presentar una TVP reducen la calidad de vida de los pacientes y suponen una importante carga económica y clínica para los sistemas sanitarios de todo el mundo. Aunque los datos varíen entre países, los gastos asociados a las úlceras venosas de miembros inferiores secundarios a TVP en España se estiman entre 4271 euros por persona al año y un gasto total estimado al año de 385 millones de euros (271 en facultativos, 26 en

hospitalización, 3 en terapias de compresión, 38 en productos asociados de cuidado y 47 en costes médicos), suponiendo un 1-4% del gasto sanitario total (211).

El diagnóstico de SPT es eminentemente clínico, ya que no existen pruebas de laboratorio, de imagen o funcionales que sirvan como patrón de oro para su diagnóstico. Si bien es cierto, nos podemos ayudar de escalas para el diagnóstico y estratificación de la gravedad.

Dado que no existe un 'estándar de oro' para su diagnóstico, la ISTH publicaba en 2009 unas recomendaciones, basadas en signos y síntomas, para poder establecer el diagnóstico de SPT, y así homogeneizar a los pacientes de cara a futuras investigaciones (155). Se presentó la escala de Villalta, adaptada por la ISTH como estándar para diagnosticar y clasificar la gravedad del SPT en estudios clínicos (Tabla 4)(155). Dicha escala incluye 2 dominios: uno de ellos son síntomas (calambres, pesadez, dolor, parestesias y prurito) y el otro incluye signos clínicos objetivos (edema pretibial, induración de la piel, hiperpigmentación, eritema, ectasia venosa, dolor a la compresión de la pantorrilla y la presencia de úlcera). Si bien es cierto, algunos síntomas agudos asociados a la TVP se podrían confundir con los del SPT, por lo que no se recomienda dar el diagnóstico de SPT hasta pasados los 3-6 meses del evento agudo. A su vez, se recomienda que, en ausencia de la clínica referida anteriormente, aunque presenten anomalías venosas residuales a una trombosis como la hipertensión venosa, el reflujo venoso... no se haga el diagnóstico de SPT. Sin embargo, en algunos ensayos clínicos, como en el Ensayo ATTRACT (ver apartado 3.3.4.1) se empleó dicha escala para calificar los signos y síntomas venosos en el momento de la TVP aguda, y parece tener utilidad para predecir el desarrollo posterior de SPT. Esto conlleva, que pacientes con mayor riesgo podrían beneficiarse de una monitorización más estrecha para asegurar una anticoagulación correcta y valorar si se benefician de la TDC.

Tabla 4. Escala Villalta para el síndrome postrombótico para la estratificación de la gravedad del síndrome postrombótico en la TVP de las extremidades inferiores.

Síntomas y Signos clínicos	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Síntomas				
• Dolor	0	1	2	3
• Calambre	0	1	2	3
• Pesadez	0	1	2	3
• Parestesia	0	1	2	3
• Prurito	0	1	2	3
Signos clínicos				
• Edema pretibial	0	1	2	3
• Induración cutáneo	0	1	2	3
• Ectasia venosa	0	1	2	3
• Hiperpigmentacion	0	1	2	3
• Eritema	0	1	2	3
• Dolor compresión pantorrilla	0	1	2	3
Úlcera venosa	AUSENTE		PRESENTE	

El síndrome postrombótico se define obteniendo un total de 5 puntos o más o la presencia de úlcera venosa. Se clasifica en: **Leve** 5-9 puntos, **Moderado** 10-14 puntos y **Grave** > 15 puntos o la presencia de úlcera venosa.

La puntuación de Villalta se utiliza tanto para el diagnóstico del SPT como para la evaluación de los tratamientos empleados. De la escala se obtiene una puntuación total (rango 0–33), y se define SPT con una puntuación total igual o superior a 5 o la presencia de una úlcera venosa. Se clasificará como leve si la puntuación de Villalta es de 5 a 9, moderado si es de 10 a 14 y grave si es ≥ 15 . La presencia de úlcera venosa implica una asignación directa de 15 puntos. Cabe

señalar que se emplean dos métodos diferentes para el diagnóstico del SPT con la escala de Villalta: >4 puntos es suficiente para hacer el diagnóstico, o dos puntajes consecutivos >4 medidos con 3 meses de diferencia para hacer el diagnóstico, ya que los signos y síntomas de SPT van variando a lo largo del tiempo. Es una escala validada y con buena correlación con otras herramientas diagnósticas, y con escalas de calidad de vida.

Existen otras herramientas, menos utilizadas, como la medida de Ginsberg, escala de Brandjes, clasificación CEAP (clínica, etiológica, anatómica, fisiopatológica), el *Venous Clinical Severity Score* (VCSS) y la escala de Widmer.

Tabla 5. Tabla clasificación CEAP (Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological) para enfermedad venosa crónica.

Clínica
<ul style="list-style-type: none"> • C0: ausencia de signos visibles o palpables • C1: telangiectasias (venas de menos de <1mm), venas reticulares (1-3 mm de diámetro) • C2: venas varicosas (>3mm) • C3: edema • C4: alteraciones cutáneas secundarias • C4a: pigmentación, eccema, o ambos • C4b: lipodermatoesclerosis, atrofia blanca, o ambos • C5: úlcera cicatrizada • C6: úlcera abierta • A: asintomática • B: sintomática (dolor, prurito, pesadez, calambres, parestesias...)
Etiología
<ul style="list-style-type: none"> • Ep: primaria (independientemente de otras patologías) • Ec: congénita (al nacimiento o desarrollo en la infancia) • Es: secundaria a trauma o trombosis (síndrome post-trombótico) • En: ausencia de etiología venosa identificada
continuación ...

Anatomía
<ul style="list-style-type: none"> • A_{S1-5}: sistema venoso superficial (telangiectasias, safena mayor, safena menor, no safena) • A_{D6-16}: sistema venoso profundo (cava, ilíaca común, ilíaca interna, ilíaca externa, pélvicas, femoral común, femoral profunda, femoral, poplítea, tibial anterior, tibial posterior, venas peroneas, musculares) • A_{p17-18}: venas perforantes • A_n: localización anatómica no identificada
Fisiopatología
<ul style="list-style-type: none"> • PR: Reflujo (congénito o secundario por trauma o trombosis) • PO: Obstrucción • PR,O: reflujo/obstrucción • Pn: fisiopatología venosa no identificada

Dada la carga de salud y económica, así como el deterioro de la calidad de vida causado por el SPT, es deseable un tratamiento no invasivo, seguro y de duración limitada para disminuir el riesgo de SPT y acelerar la resolución temprana de los síntomas. El tratamiento supone todo un reto pues hasta la fecha no existe ningún tratamiento eficaz y se ponen en duda muchas de las medidas preventivas empleadas. En 2014, la Asociación Americana del Corazón (AHA) publicó las primeras pautas basadas en la evidencia centradas únicamente en el SPT (190). Aunque existen pocas opciones de tratamiento, se expondrán las más relevantes:

Las principales recomendaciones para prevenir el SPT incluyen ejercicio, modificaciones del estilo de vida, la elevación de las extremidades y el uso diario de medias elásticas de compresión durante un mínimo de 2 años (212). El ejercicio ayudaría hipotéticamente a la aparición de circulación colateral y a mejorar la función de bombeo de los músculos gastrocnemios. Sin embargo, existen estudios

que han demostrado que el ejercicio no disminuye las tasas de SPT ni mejora las tasas de recanalización venosa (213,214).

Por otro lado, recientes investigaciones realizadas en ratones, han demostrado como el ejercicio de fuerza promueve la resolución y recanalización de la TVP, así como la disminución de IL-6 y TNF alfa; y el aumento de los niveles de IL 10 (215). Se postula que dichos efectos se deben a la regulación positiva de la expresión del gen SIRT1, que regula la producción de factores proinflamatorios y estimula la angiogénesis y disminuye la carga trombótica. De hecho, aunque se trate de un tratamiento experimental, el resveratrol (agonista de SIRT1) administrado de forma intravenosa, logra promover la angiogénesis y acelerar la recanalización de la TVP, en un modelo murino de trombosis venosa(216).

En conclusión, aunque falten estudios reglados, el ejercicio físico, sobre todo el ejercicio de fuerza parece promover la fibrinólisis, y favorece la angiogénesis, con el consecuente alivio de los síntomas, prevención de la extensión de la TVP y reducción del riesgo de SPT.

La mayoría de los estudios coinciden en que la deambulación precoz no aumenta el riesgo de embolia pulmonar de un paciente anticoagulado. Es más, la deambulación temprana tras una TVP ayuda a disminuir el dolor y la inflamación a corto y largo plazo (217).

Dado que los principales factores de riesgo para el SPT son la TVP ipsilateral previa y la ubicación proximal, el tratamiento que potencialmente tendría más impacto en la prevención del SPT sería la eliminación precoz de la trombosis y el tratamiento anticoagulante de intensidad y duración apropiado, para evitar recurrencias trombóticas. Es de sobra conocido que la carga trombótica tiene relación directa con el riesgo de presentar SPT. Es por esto que la en la declaración científica de la AHA sobre el SPT, sugiere que en pacientes con bajo riesgo de hemorragia con TVP aguda extensa sintomática se realice TDC o TFM con o sin angioplastia con balón y colocación de stent, o trombectomía quirúrgica en pacientes que no son candidatos para TDC (Grado B para ambas recomendaciones)(207)

3. INTRODUCCIÓN

En lo que al tratamiento anticoagulante se refiere, se conoce que la anticoagulación previene más de un 80% el desarrollo de SPT (218). Aunque su indicación está clara en TVP proximal, no existen evidencias firmes respecto a la anticoagulación en TVP distales y su prevención de SPT. En el Ensayo CACTUS (Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis) se aleatorizó a 259 pacientes que habían sufrido una TVP distal a recibir aleatoriamente (1:1) nadroparina (171 UI/kg, vía subcutánea cada 24 horas) o placebo (solución salina al 0,9%, vía subcutánea cada 24 horas) durante 6 semanas, concluyendo que los pacientes anticoagulados tenían menor tasa de SPT (219).

Por otro lado, dado el importante nexo que existe entre la inflamación y el riesgo de desarrollo de SPT. En los últimos años se están investigando biomarcadores predictores de SPT, como marcadores de inflamación (Dímero D, interleucina-6, interleucina-10, ICAM-1, proteína C reactiva), aunque la utilidad de su determinación no está clara (220–223). En el estudio BioSOX se mostraba como niveles elevados de ICAM-1 e interleucina 10 se asociaba a un aumento del 25% del riesgo de presentar SPT.

Una de las potenciales dianas terapéuticas para prevenir o tratar el SPT es la inflamación, identificándose algunas terapias con poder antiinflamatorio, como las propias heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o incluso las estatinas, pero con un nivel de evidencia bajo. Las heparinas tienen poder anticoagulante y antiinflamatorio seguro y eficaz (224). En el ensayo HOMO-LITE, donde se comparó tinzaparina frente a warfarina, se mostraron tasas más reducidas de SPT y de aparición de úlceras en miembros inferiores (0,5% vs 4,1% respectivamente). Posteriormente se realizó una revisión sistemática que comparó el empleo de HBPM mínimo 3 meses frente a warfarina, informando de una reducción de hasta el 87% del riesgo de desarrollar úlceras venosas en el grupo de heparina, menor tasa de SPT y mayor recanalización venosa (225,226). Además, dado que el INR es fluctuante en un número no desdeñable de pacientes durante los primeros meses de tratamiento con warfarina o acenocumarol, una vez que decidimos con qué anticoagulante vamos a tratar al paciente debemos asegurarnos de que exista una monitorización estrecha para evitar estar bajo rangos infraterapéuticos

(INR<2). Y aunque no existen todavía ensayos con ACOD dirigidos a analizar tasas de SPT, parece que el rivaroxabán se postula como un fármaco más eficaz que los AVK para la prevención de SPT, con mejores tasas de recanalización venosa que la warfarina (227).

Por otro lado, hay ensayos en ratones con empleo de estatinas (atorvastatina o rosuvastatina), que demuestran sus propiedades profibrinolíticas, anticoagulantes y antiplaquetarias al reducir la carga de trombosis, los niveles de proteína c reactiva la agregación plaquetaria, niveles del inhibidor del activador del plasminógeno del trombo-1 (PAI-1), el factor tisular, los neutrófilos, la mieloperoxidasa, las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) y los macrófagos(228,229). Existen estudios con rosuvastatina que indican posibles efectos protectores a nivel de SPT además de capacidad para reducir el riesgo de recurrencias trombóticas (230). Para conocer los potenciales efectos beneficiosos de las estatinas en ETEV se desarrolló un ensayo clínico piloto, ensayo SABER (*StAtins for Venous Event Reduction in Patients With Venous Thromboembolism Pilot Study*), donde se aleatorizó a un grupo de pacientes a recibir 20 mg una vez al día durante 180 días, y aunque no hubo resultados concluyentes se abrió la puerta a la investigación en dicho campo (231).

Por otro lado, disponemos de fármacos que pueden proporcionar un alivio sintomático a corto – medio plazo en los casos de SPT o IVC resultante. Existen medicamentos venoactivos o venotónicos, que influyen en el tono venoso ya sea directamente sobre la vena (flavonoides) o sobre el sistema simpático (simpático miméticos). Los simpaticomiméticos, como la midodrina, aumentan la contracción de las venas, reducen la hiperpermeabilidad capilar, mejoran la circulación venosa y el drenaje linfático. Los flavonoides, como la diosmina y la hesperidina, tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que ayudan a fortalecer las paredes venosas y a reducir la inflamación en las venas varicosas. Uno de los flavonoides más conocidos es el Daflón® (Diosmina junto hesperidina). Según la revisión realizada por Martínez – Zapata et al. hay evidencia de certeza moderada de que los flebotónicos reducen levemente el edema a corto plazo (2-3 meses), en comparación con el placebo, y de que puede tener poco o ningún efecto sobre la

cicatrización de la úlcera venosa(232). Los derivados de los flavonoides son los fármacos con más estudios en insuficiencia venosa. En un metaanálisis publicado en 2005, se recogieron un total de 723 pacientes con úlceras venosas tratados de forma convencional (compresión y cuidados locales) frente a Daflón® (fracción de flavonoides purificados micronizados orales) 500 mg 2 comprimidos al día (233). Aquellos pacientes tratados con Daflón ® presentaron una cicatrización de la úlcera mayor y más rápida.

Cabe hacer especial mención a la sulodexida, una mezcla de dos glucosaminoglicanos con actividad antiinflamatoria, antitrombótica y profibrinolítica empleado en la prevención de la TVP y en el manejo de síntomas crónicos de la insuficiencia venosa crónica (234). Es una combinación de dos principios activos: heparán sulfato (80%) y dermatán sulfato (20%)(79). El heparán sulfato tiene función anticoagulante mediante su unión a la antitrombina potenciando su efecto, y el dermatán sulfato es un compuesto que se encuentra naturalmente en el cuerpo y tiene propiedades antiinflamatorias y lubricantes(235). Al combinar estos dos principios activos en la sulodexida, mejora la circulación venosa, reduce la inflamación y alivia los síntomas de la insuficiencia venosa crónica con un potencial efecto antitrombótico. También puede ayudar a prevenir las complicaciones de la insuficiencia venosa crónica (IVC). Es por tanto un fármaco con un elevado potencial debido a sus efectos vasculares pleiotrópicos.

En un meta análisis con 1901 pacientes, se vio como la sulodexida disminuía la intensidad de todos los síntomas valorados en la escala de Villalta, así como una disminución de los marcadores inflamatorios (IL-6, MCP-1, s-ICAM-1 y la generación de radicales libres) en pacientes con enfermedad venosa crónica(236). Andreozzi et al. llevaron a cabo un estudio con 615 pacientes, a los que se aleatorizó a administrar sulodexida 500 unidades lipasémicas dos veces al día, tras completar 3-12 meses de tratamiento anticoagulante por una TVP no provocada(237). Mostraron como la sulodexida reducía el riesgo de recurrencia de ETEV tras suspender la anticoagulación, con nulos efectos hemorrágicos, por lo que se postula como un posible tratamiento a largo plazo en aquellos pacientes

que tras un episodio no provocado de TVP tiene contraindicados anticoagulantes o antiagregantes, o no quieren tomarlos.

Por otro lado, en 2016 se publicaban los resultados de un estudio que analizaba la seguridad, eficacia y eficiencia de la sulodexida en comparación con acenocumarol en la profilaxis secundaria de ETEV. Se aleatorizaron 67 pacientes a recibir sulodexida y 68 a acenocumarol, como tratamiento único, tras 10 días de nadroparina cada 12 horas, durante mínimo 3 meses. Los resultados mostraron como el grupo de sulodexida no presentó ninguna complicación hemorrágica, tuvo unos costes muy inferiores al acenocumarol (109,98 euros vs 593,79 euros por paciente durante un periodo 3 meses), presentaba datos similares de recanalización venosa (parcial y total) y similar tasa de recurrencias (4,41% vs 5,97% respectivamente). Todo ello parece confirmar la eficacia, seguridad y eficiencia de la sulodexida como profilaxis secundaria en la enfermedad tromboembólica a expensas de ensayos clínicos aleatorizados (238). Además, se ha demostrado que la sulodexida consigue tasas mayores y más rápidas de cicatrización de las úlceras venosas, control del dolor y mejora la lipodermatoesclerosis (239). Finalmente, en 2020 se publicaba un metanálisis desarrollado por Pompilio et al. donde concluían que la sulodexida demostró ser más efectiva que la aspirina para reducir el riesgo de recurrencia de TVP y EP, obteniendo valores muy similares a los de AVK para la reducción del riesgo de EP(240).

También se dispone de fármacos reológicos (ácido acetil-salicílico o Adiro[®], pentoxifilina, estanazol y defibrotida), que pueden proporcionar un alivio a corto plazo de los síntomas del SPT. Su mecanismo de acción se centra en modificar las propiedades reológicas de la sangre, es decir, su viscosidad, elasticidad y fluidez. Pueden actuar reduciendo la viscosidad de la sangre como la pentoxifilina (Hemovas[®], Elorgan[®]), que reducen la viscosidad del sangre al aumentar la flexibilidad de los glóbulos rojos y mejorando el flujo sanguíneo en las venas estrechas. Los pacientes tratados con pentoxifilina, un derivado de la xantina, también lograban mejores tasas de cicatrización de úlcera (241). Por otro lado, también aumentan la fluidez de la sangre, al reducir la adhesión de las células

sanguíneas y mejorar el flujo sanguíneo. También mejoran la elasticidad de las paredes venosas, como el ácido ascórbico o Vitamina C, al fortalecer los vasos sanguíneos y reducir la inflamación, debido a sus propiedades antioxidantes (242,243).

Los rutósidos son un remedio natural derivado de la corteza del castaño de indias (*Aesculus hippocastanum*), empleado clásicamente para tratar la formación de edema en la insuficiencia venosa crónica por sus supuestas propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y vasculoprotectoras. En una revisión de Joanne R Morling et al, concluía que dichos compuestos no eran superiores a placebo o al uso de medias de compresión, por lo que no existe evidencia suficiente para apoyar su uso en el tratamiento del SPT (244).

Respecto a las medias de compresión, tienen dos objetivos fundamentales: tratar el edema, al disminuir la presión intraluminal venosa, con la consecuente disminución de la fuga transcapilar, y prevenir el empeoramiento de la insuficiencia venosa. Sin embargo, existen dudas sobre la duración óptima de uso y la fuerza de compresión ideal. Si bien es cierto, las indicaciones de las guías postulan que, aunque la efectividad de ECS para la prevención de SPT es incierta, su aplicación es razonable para reducir el edema sintomático en pacientes con diagnóstico de TVP proximal.

El Ensayo SOX es uno de los pocos ensayos existentes realizado una población grande, que ha comparado el empleo de medias de compresión frente a placebo tras un primer episodio de TVP sintomática proximal (245). Se aleatorizaron 410 pacientes a recibir terapia compresiva frente a 396, que recibieron medias placebo, sin mostrar diferencias significativas en la incidencia acumulada de SPT (14,2 % grupo con medias vs 12,7% sin medias, RR 1.13, p 0.58) En ensayos previos, que compararon el uso de medias vs placebo, en poblaciones más reducidas los resultados eran favorables para las medias (246,247). Ante dichos hallazgos contradictorios, en una revisión sistemática Cochrane publicada en 2017 se analizaron un total de 10 ensayos clínicos (2361 pacientes) dirigidos al empleo de medias de compresión para la prevención del

SPT. Tras comparar medias elásticas de compresión frente a placebo, se obtuvo una reducción significativa del SPT con el empleo de las medias ([RR], 0,62; IC del 95 %, 0,38-1,01), así como mejoría en la calidad de vida, pero sin llegar a disminuir las tasas de SPT grave y sin diferencias en las recurrencias trombóticas (248).

Por otro lado, Azirar et al publicaban en 2019 otra revisión en Cochrane, analizando el uso de la terapia de compresión para el tratamiento del SPT, sin obtener resultados concluyentes y con niveles de evidencia muy bajos sobre su utilidad(249). En el análisis de los diferentes estudios se mostraban resultados contradictorios, ya que unos mostraban beneficios sobre la gravedad del SPT en comparación con placebo, pero otros no.

También se analizó el empleo de las medias en la fase aguda frente a no usarlas, evidenciando una mejoría de los síntomas asociado a una reducción del edema asociado a la TVP, pero no se hallaron diferencias en cuanto a la incidencia de SPT a los 3 meses de uso (250).

Las recomendaciones de la fuerza precisada están en torno a 20 a 30 mm Hg o 30 a 40 mm Hg por debajo de la rodilla y continuar con su uso mientras el paciente obtenga un beneficio sintomático y sea capaz de tolerar las medias. Sin embargo, un estudio analizó tasas de SPT con medias hasta el muslo frente a medias hasta rodilla y no hubo diferencias(251). Por tanto, ambas tienen efectos fisiológicos similares, aunque aquellas que son hasta la rodilla son más fáciles de aplicar, más cómodas y menos costosas, con una consecuente mayor adherencia.

En conclusión, hacen falta más estudios sobre el uso de medias de compresión, tanto para prevención como para tratamiento del SPT, debido a los escasos y contradictorios datos.

Respecto al empleo de terapias endovasculares para prevenir el SPT, como se comentó en el apartado anterior (ver apartado 3.3.4.1 y 3.3.4.2), la lisis temprana del trombo podría ayudar a mejorar el flujo venoso, disminuyendo el daño valvular y por tanto disminuir los síntomas y signos asociados a la

insuficiencia venosa resultante de la TVP (252). Por tanto, la TDC podría ser fundamental para prevenir formas graves de SPT, de ahí la importancia de identificar aquellos pacientes con alto riesgo de SPT.

3.4.2. Escalas de calidad de vida en patología venosa.

La ETEV puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas afectadas, ya que puede causar dolor, debilidad, fatiga, dificultad para caminar, y puede limitar la capacidad para realizar actividades diarias. Además, el riesgo de recurrencia y las complicaciones a largo plazo, como el SPT, pueden causar ansiedad y depresión.

A pesar de un tratamiento adecuado, en un número no desdeñable de pacientes persisten las molestias y afectan a la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, es importante la detección temprana y tratamiento adecuado de la ETEV para minimizar su impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Es importante no subestimar la calidad de vida de los pacientes con SPT, ya que incluso pequeñas reducciones en las tasas de este síndrome pueden tener un gran impacto en la calidad de vida. Dado que los síntomas resultantes de padecer una IVC y SPT son muy similares, ocasionados ambos por un daño de las válvulas venosas produciendo reflujo venoso, y debido a que la ETEV es factor de riesgo de desarrollar IVC, las escalas de calidad vida que se presentarán serán de IVC(253).

Es importante mencionar que estas escalas son herramientas para evaluar el impacto de la enfermedad en la vida del paciente, pero no deben ser utilizadas para diagnosticar o establecer el plan de tratamiento.

Existen varias escalas de calidad de vida utilizadas para evaluar a pacientes con IVC. Todas ellas se centran en los síntomas, el impacto físico y psicológico de la enfermedad, así como en la satisfacción con el tratamiento recibido. Algunas de las más comunes incluyen: escala VEINES-QOL/Sym (VENous INSufficiency Epidemiological and Economic Studies Quality of Life and Symptoms);

cuestionario AVVQ (Aberdeen Varicose Vein Questionnaire); y la escala CIVIQ-20 (Venous Disease Quality of Life Questionnaire - 20).

La escala VEINS-QOL/Sym valora 2 dominios (calidad de vida y síntomas), está ampliamente validada en pacientes que han sufrido una TVP, y nos permite llevar a cabo una evaluación más completa de los resultados en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos de pacientes con TVP . En ella, a través de 26 ítems, se valoran datos como la limitación que presentan los pacientes en el día a día (trabajo, tareas del hogar, etc.), impacto de los problemas derivados de la TVP sobre sus actividades sociales con amigos, familia, compañeros de trabajo, etc; dolor en las últimas 4 semanas; síntomas referidos en las últimas 4 semanas (edema, rubefacción, prurito, etc.); momento del día en el que hay más síntomas y evolución de la clínica en relación al año anterior.

Por último, es importante mencionar que dado que una de las principales limitaciones que presenta la puntuación de Villalta para valorar SPT, es el empleo de medidas subjetivas, su combinación con un cuestionario de calidad de vida específico de enfermedad venosa podría considerarse como el "estándar de oro" para el diagnóstico y la clasificación del síndrome postrombótico (257).

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En la actualidad, las guías de práctica clínica en enfermedad tromboembólica relegan el uso de TDC y/o trombectomía a aquellos pacientes con compromiso arterial y/o datos de progresión a pesar de anticoagulación (118,139,152,258). La eliminación precoz de la mayor carga trombótica posible ante un evento trombótico venoso en territorio proximal, y de gran extensión, es un importante objetivo en la práctica clínica habitual, tratando de evitar la presencia de SPT.

Analizar la seguridad y eficacia de las técnicas endovasculares en el tratamiento antitrombótico de estos pacientes con TVP del territorio ilíaco o ilíaco-femoral, así como su repercusión en el desarrollo de SPT, puede proporcionar al clínico una importante herramienta terapéutica con un elevado perfil de seguridad frente al riesgo hemorrágico y eficaz en la prevención de complicaciones relacionadas con el evento trombótico a largo plazo, que permita mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Estudio del impacto del tratamiento endovascular en la trombosis venosa profunda ilíaca y/o ilíacofemoral en la presencia de síndrome post-trombótico

5. HIPÓTESIS

5. HIPÓTESIS

En pacientes con TVP proximal con afectación iliaca e iliacofemoral altamente sintomáticas, el tratamiento con TCD o trombectomía seguida de anticoagulación podría disminuir la tasa de síndrome postrombótico de forma más eficaz que la anticoagulación

Se propone el estudio de técnicas complementarias a la anticoagulación como línea de tratamiento principal.

Creemos que nuestro trabajo podría contribuir a una mejor selección de estos pacientes para indicar dichas técnicas, así como para hacer un seguimiento a largo plazo y asesoramiento en las secuelas de la TVP, con el fin de minimizarlas lo máximo posible.

Estudio del impacto del tratamiento endovascular en la trombosis venosa profunda ilíaca y/o ilíacofemoral en la presencia de síndrome post-trombótico

6. OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la presencia de SPT, mediante el empleo de la escala de Villalta, en pacientes con TVP ilíaca o ilíaco-femoral sometidos a técnicas endovasculares (trombolisis y/o trombectomía) seguidas de anticoagulación frente a anticoagulación aislada.

6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Describir las características socio-demográficas de los pacientes con TVP ilíacas e ilíaco-femorales sometidos a TDC y/o trombectomía junto con tratamiento anticoagulante o anticoagulación aislada.
- b) Analizar y comparar la tasa de complicaciones hemorrágicas y recurrencias trombóticas entre los pacientes que recibieron sólo terapia anticoagulante y aquellos que además recibieron terapia endovascular.
- d) Estudiar la asociación entre la extensión del evento trombótico y la presencia de trombosis residual y síndrome post-trombótico durante el seguimiento.
- e) Identificar subgrupos de pacientes con mayor riesgo de desarrollar síndrome posttrombótico en función de variables demográficas, clínicas y analíticas.
- f) Analizar y comparar la prevalencia de síndrome posttrombótico en función de la presencia de trombosis residual.
- g) Analizar las principales características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con TVP y síndrome de May Thurner.

Estudio del impacto del tratamiento endovascular en la trombosis venosa profunda ilíaca y/o ilíacofemoral en la presencia de síndrome post-trombótico

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio multicéntrico, transversal y descriptivo, con componente analítico, de una base de datos retrospectiva.

7.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio se ha llevado a cabo en la Región de Murcia a partir de datos de población perteneciente a varias áreas sanitarias: 1. El área I de salud, con 269.167 habitantes, que tiene como centro hospitalario de referencia el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA); 2. El área II de salud, con 279.000 habitantes, y cuyo centro hospitalario de referencia es el Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL); 3. El área VI de salud, con 265.842 habitantes, y cuyo centro hospitalario de referencia es el Hospital General Universitario José María Morales Meseguer (HGUMM); 4. El área VII de salud, con 199.499 habitantes, que tiene como centro hospitalario de referencia el Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS).

7.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El tratamiento y manejo de los pacientes fue el requerido por la clínica presentada y en base a los objetivos del estudio. Todos los procedimientos que se llevaron a cabo están de acuerdo con las normas éticas de la declaración de Helsinki y fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética del HGURS.

Todos los pacientes (o sus familiares) que formaron parte del estudio dieron su consentimiento informado, ya sea por escrito o verbal, de acuerdo con los protocolos éticos de cada centro participante.

El proyecto fue aprobado por el Comité ético de investigación clínica (CEI) del HGURS (código CEI 1042021) de acuerdo con la declaración de Helsinki - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la

Asociación Médica Mundial (AMM), adoptada por la 64ª Asamblea General, celebrada en Fortaleza, Brasil, en octubre del 2013.

7.4. SUJETOS DEL ESTUDIO

7.4.1. Pacientes con trombosis venosa profunda ilíaca o ilíaco-femoral

La población diana del estudio fueron pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años, con diagnóstico de trombosis venosa profunda con afectación del territorio ilíaco o ilíaco-femoral.

Inicialmente, la selección de estos pacientes se realizó revisando las bases de datos hospitalarias del servicio de Documentación Hospitalaria, del HGUMM, HGUSL, HCUVA y HGURS, desde enero de 2016 a junio del 2022.

Todos los pacientes que aceptaron participar dieron su consentimiento informado para poder participar en el registro. Después de proporcionar información adecuada y comprensible a cada paciente sobre el estudio, y una vez firmado el consentimiento informado, se realizó una entrevista clínica en la que se cumplimentó un formulario específico para la recogida de variables sociodemográficas y antropométricas, relacionadas con factores de riesgo de ETEV, y otras variables clínicas de interés. En esta entrevista clínica también se valoraron datos en relación con la presencia de SPT en el seguimiento.

7.4.1.1. Criterios de inclusión

Sujetos mayores de 16 años, diagnosticados de forma objetiva de enfermedad tromboembólica venosa en forma de TVP con afectación ilíaca, con ecografía Doppler de miembros inferiores venosos o venografía por tomografía computarizada; a los que se realizó una entrevista clínica, una exploración física y un análisis de sangre.

Los criterios de elegibilidad predefinidos para poder ser incluidos fueron los siguientes:

- Cualquier paciente con TVP con afectación ilíaca con diagnóstico confirmado mediante pruebas diagnósticas objetivas (por ejemplo, ecografía Doppler, tomografía computarizada, venografía, pletismografía o resonancia magnética).
- Disponibilidad de datos para al menos 75 de las variables principales de estudio.
- Seguimiento mínimo de 12 meses desde el diagnóstico.

7.4.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los casos de TVP sin afectación ilíaca o aquellos que no tuvieran alguna de las variables estudiadas en este trabajo (factores de riesgo, parámetros analíticos y/o pruebas complementarias).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Participación en un ensayo clínico con un fármaco no conocido.
- Ausencia de consentimiento por parte del paciente o retirada del mismo.

7.4.1.3. Pacientes y procedimientos

Durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2016 y junio de 2022, se incluyeron de forma consecutiva un total de 55 pacientes con diagnóstico de TVP con afectación ilíaca sometidos a técnicas endovasculares (trombolisis y/o trombectomía) seguidas de anticoagulación y 121 controles con diagnóstico de TVP con afectación ilíaca tratados con anticoagulación estándar. En todos los casos se respetaron los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados. Tanto el tratamiento como el seguimiento posterior se realizaron por los médicos responsables de cada centro.

Una vez establecido y confirmado el diagnóstico de TVP con afectación ilíaca, se incluyeron las variables recogidas en el registro (ver apartado “5.5. Variables del estudio”). A partir de estos datos, se describieron las características basales sociodemográficas de la muestra, junto con el tratamiento administrado

en la fase de tratamiento agudo y en la fase a largo plazo, sin existir estandarización en el tratamiento elegido.

Tras el diagnóstico del evento inicial, el seguimiento posterior fue realizado por vía ambulatoria en consultas externas por los facultativos responsables. Se planeó un seguimiento a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses, donde en cada visita se recogieron datos como complicaciones asociadas al tratamiento, recidivas, y secuelas de la TVP en forma de síndrome post-trombótico.

Todos los datos se recogieron en la entrevista clínica o bien en base a los informes médicos de los centros hospitalarios correspondientes.

Finalmente, se realizó un estudio comparativo entre los sujetos con TVP con afectación ilíaca sometidos a trombolisis y/o trombectomía y sujetos a los que no se les realizó ningún tratamiento endovascular. Se analizaron todas las variables descritas en el apartado 5.5, con el objetivo de identificar si existían diferencias entre la población que se sometía a terapias endovasculares, respecto a los que recibían únicamente tratamiento anticoagulante.

7.4.1.3. Seguimiento de los pacientes

El seguimiento retrospectivo de los pacientes, por vía telefónica y/o través de la historia clínica electrónica, se realizó desde enero 2016 hasta junio 2022, en los hospitales de referencia según el área de salud al que perteneciese el paciente. Se realizó un seguimiento mínimo de 24 meses, con revisión a los 3, 6, 12 y 24 meses del evento agudo, hasta un máximo de 36 meses.

Los datos recopilados se añadieron a una base de datos del programa estadístico SPSS para su análisis posterior. Antes de esto, cada paciente fue identificado con un código alfanumérico para garantizar la confidencialidad de la información.

7.5. VARIABLES DEL ESTUDIO

7.5.1. Variables principales o dependientes

7.5.1.1. Síndrome post-trombótico

En la base de datos se recogen y analizan los datos en relación con la presencia de SPT a los 12, 24 y 36 meses. Las variables recogidas en cada visita son la presencia de dolor, calambres, pesadez, prurito, parestesias, edema, induración cutánea, hiperpigmentación, circulación venosa colateral, eritema, dolor en pantorrilla a la presión, úlcera venosa (abierta o cicatrizada).

Para realizar un análisis sobre el impacto de las técnicas endovasculares sobre el SPT, y dado que en nuestra cohorte no se recogió la gravedad de los signos y síntomas, se asumió el diagnóstico de SPT si existían 5 o más signos/síntomas incluidos en la escala de Villalta (tabla 4).

7.6.2. Variables generales o independientes

En el diseño de este estudio se incluyeron las siguientes variables independientes.

7.6.2.1. Variables clínicas generales

- Variables demográficas: sexo (mujer y hombre), raza, y fecha de nacimiento.
- Variables antropométricas: talla (centímetros o cm), peso (kilogramos o kg), perímetro de cintura e índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2).
- Constantes vitales: Presión arterial sistólica (mmHg), presión arterial diastólica (mmHg); frecuencia cardiaca y frecuencia cardiaca a las 48 horas, frecuencia respiratoria, Saturación de oxígeno.
- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial (HTA), uso de fármacos antihipertensivos, diabetes mellitus (DM), dislipemia (DLP), obesidad (definida como un IMC $>30 \text{ Kg}/\text{m}^2$), tabaquismo (incluimos la

condición de tabaquismo activo y exfumador en el momento de la incorporación en el estudio).

- Enfermedades concomitantes conocidas en el momento del diagnóstico de la ETEV (enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardiaca (IC), fibrilación auricular (FA), cardiopatía isquémica (CI), enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, hemiplejía, demencia, enfermedad renal crónica, patología tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), patología hepática, sangrado mayor reciente).
- Tratamiento concomitante (corticoides, antiinflamatorios no esteroideos o AINE, anticoagulantes, antiagregantes, psicofármacos, neurolépticos, eritropoyetina, otros).
- Factores hereditarios y adquiridos asociados a un mayor riesgo trombotico: déficit de anticoagulantes naturales (Proteína C, Proteína S y Antitrombina), mutación del Factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina y/o resistencia a la proteína C activada, anticoagulante lúpico, anticuerpos anti cardiolipina (aCL) y/o anticuerpos antibeta 2 glicoproteína (aB2GPI).

7.6.2.2. Variables clínicas al diagnóstico de la TVP

La revisión de la historia clínica electrónica de cada paciente, incluyendo pruebas de imagen e informes clínicos, junto con la entrevista clínica presencial realizada en el momento de la inclusión en el estudio, permitió evaluar los siguientes datos clínicos en relación con los antecedentes de patología trombotica:

- Características de la TVP: resultado de la ecografía, venografía, pletismografía, resonancia magnética o TAC; lado afecto; magnitud de la afectación ilíaca (indicando si afectaba a la ilíaca común, ilíaca interna y/o ilíaca externa); otras localizaciones de la TVP (vena femoral, territorio superficial); afectación de la vena cava.

- EP asociado al diagnóstico: se muestran resultados de los angioTC realizados por sospecha clínica de EP concomitante, y de aquellas pruebas de imagen que se solicitaron como estudio de extensión como despistaje de neoplasia.

7.6.2.3. Factores de riesgo de TVP

Dentro de los factores de riesgo registrados encontramos:

- Cáncer asociado; presencia de metástasis. Cirugía reciente en los últimos 2 meses.
- Inmovilización durante 4 días o más por motivo no quirúrgico en los últimos 2 meses.
- Antecedentes de TVP o EP.
- Antecedentes familiares de ETEV.
- Viaje de una duración superior a 6 horas en las últimas 3 semanas.
- Tratamiento hormonal (estrógenos, progestágenos, moduladores de receptores de estrógenos...) en los últimos 2 meses.
- Embarazo.
- Parto en los dos últimos meses.
- Varices en extremidades inferiores.

7.6.2.4. Tratamiento de la ETEV

7.6.2.4.1. Técnicas endovasculares empleadas en la fase aguda: se incluye la fecha del procedimiento, el número de días comprendido entre el día de la técnica y el inicio de la clínica de la TVP, tipo de técnica (trombectomía, trombolisis o ambos), tipo de trombectomía, perfusión de uroquinasa posterior a la trombectomía, punto acceso venoso, complicaciones tras el procedimiento, necesidad de colocación filtro vena cava previo al procedimiento, colocación de stent y su localización, y la anticoagulación a largo plazo tras el procedimiento.

7.6.2.4.2. *Tratamiento en la fase a largo plazo:* se incluyen los anticoagulantes empleados y la fecha de inicio y fin; así como el uso de medias de compresión y de sulodexida.

7.6.2.4.3. *Otras variables de tratamiento:* se introducen complicaciones asociadas, necesidad de inserción filtro de vena cava, control de INR, omisión del tratamiento anticoagulante y tratamiento antiagregante concomitante (previo y posterior al tratamiento anticoagulante).

7.6.2.5. Seguimiento de la ETEV

Durante el seguimiento de la ETEV se analizaron diferentes complicaciones:

- Defunción.
- Recidiva tromboembólica: tipo, localización de la recidiva, método de confirmación, localización de la recurrencia y si había finalizado o no el tratamiento previo a la recurrencia.
- Hemorragia: gravedad (según criterios de la ISTH)(259), localización del sangrado (gastrointestinal, intracraneal, subcutáneo, intramuscular), tratamiento para la hemorragia (transfusión de sangre, complejo protrombínico, transfusión de plaquetas, factor VII recombinante, complejo protrombínico activado, vitamina k, Plasma fresco, sulfato protamina, ácido tranexámico, andexanet, idarucizumab, cirugía, embolización), necesidad de filtro de vena cava, resolución con o sin secuelas.
- Reacciones adversas al tratamiento: principio activo, suspensión de tratamiento, intensidad, resolución, descripción de la reacción cutánea, confirmación por dermatología.

Por otro lado, también se analizan secuelas de la ETEV, recogidas en 2 dominios:

- Trombosis residual: recoge datos a los 3 o 6, 12 y 24 meses. Se valora a través de ecografías durante el seguimiento. También se incluyó una variable conclusión para valorar todos los periodos de seguimiento el resultado final de la última ecografía realizada. Se consideró la presencia de trombosis residual al final del seguimiento si en la última ecografía realizada presentaban trombosis residual. A los pacientes que no tenían ecografía de control en ningún momento del seguimiento se clasificaron en el grupo de pacientes sin trombosis residual para el análisis de trombosis residual al final del seguimiento.
- Síndrome post-trombótico: recoge datos a los 12, 24 y 36 meses. Se analizan las siguientes variables: dolor, calambres, pesadez, prurito, parestesias, edema, induración cutánea, hiperpigmentación, circulación venosa colateral, eritema, dolor en la pantorrilla a la presión, úlcera venosa (abierta o cicatrizada)

7.6.2.5. Variables analíticas

- Variables analíticas generales: creatinina (mg/dL), hemoglobina (g/dL), plaquetas (U/ml x 1000/mm³; especificando si existe un valor inferior a 80.000 x 1000/mm³), D- Dímero (técnica empleada, unidad de medida).
- Estudio de trombofilia tras el diagnóstico:
 - Anticoagulantes naturales: Proteína C, Proteína S y antitrombina.
 - Estados trombofílicos congénitos: mutación del Factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina y/o resistencia a la proteína C activada.
 - Estados trombofílicos adquiridos: síndrome antifosfolipídico.
 - Presencia de mutación JAK 2.

A su vez, se incluyen datos analíticos en el seguimiento como el D- Dímero.

7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

7.8.1. Análisis estadístico bivariado

Para el análisis de las características basales de la población estudiada se llevó a cabo una descripción de las variables.

Para el estudio de las variables continuas, inicialmente se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov la distribución normal de la muestra. Aquellas variables cuantitativas con distribución normal se presentaron como media y desviación estándar, mientras que las variables cuantitativas que no seguían una distribución normal, se presentaron como mediana y rango intercuartílico (P25-P75). En cuanto a las variables cualitativas o categóricas, se expresaron como frecuencia (n) y porcentaje (%).

Para establecer posibles asociaciones entre los diferentes grupos de pacientes estudiados, se realizó un análisis por comparación, mediante diferentes pruebas estadísticas en función del tipo de variables analizadas. Se empleó la prueba de la Chi-cuadrado (X^2) y la prueba exacta de Fischer para comparar variables categóricas. Se calculó además las razones de probabilidad u *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC95%) para llevar a cabo la comparación entre el grupo de técnicas endovasculares y anticoagulación aislada.

Para variables cuantitativas o continuas se empleó la prueba t, el análisis de varianza (ANOVA) o los test no paramétricos de U Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, según correspondiese.

7.8.2. Análisis estadístico multivariado

Las variables que en el análisis de regresión logística univariable mostraron significación estadística como factor de riesgo de evento clínico, se agruparon en diferentes modelos de regresión multivariante. Se realizó un análisis multivariable mediante un modelo de regresión de Cox para detectar posibles factores de riesgo independientes.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Los resultados se expresaron como *odds ratio* (OR) con un IC del 95%. Se estableció el nivel de significación en 0.05.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS para MacOS versión 26.0 (SPSS, Inc Chicago, Illinois).

Estudio del impacto del tratamiento endovascular en la trombosis venosa profunda ilíaca y/o ilíacofemoral en la presencia de síndrome post-trombótico

8. RESULTADOS

8. RESULTADOS

8.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Nuestra población de estudio incluyó un total de 176 pacientes con diagnóstico de TVP con afectación del territorio ilíaco. Un 57.4% eran mujeres, y un 90.2% de raza caucásica. En la tabla 6 se describen las características demográficas, clínicas y analíticas de la población del estudio. Un 35.8% (63/176) presentaban HTA, seguido de DLP en un 29.5% (52/176), DM en un 13.6% (24/176) y tabaquismo activo en el momento del evento trombótico en un 34,7% (61/176).

Para la realización del estudio se seleccionaron dos grupos de pacientes:

- **Grupo de anticoagulación aislada:** este grupo incluyó 121 pacientes. Un 53.7% (n=65) eran mujeres.
- **Grupo de técnicas endovasculares + anticoagulación:** se seleccionaron un total de 55 pacientes, todos aquellos en los que se habían llevado a cabo técnicas endovasculares (trombectomía, trombólisis, o ambos), como parte del tratamiento del evento trombótico. Un 65,5% (n=36) eran mujeres.

En la Tabla 6 se especifican las diferencias socio-demográficas de nuestra cohorte. Podemos ver como la mayoría de los participantes de la cohorte eran mujeres (101 de 176). La edad promedio de los participantes fue de 56 años, siendo el grupo de anticoagulación aislada el que tuvo el promedio de edad más alto (62 vs 41,29 años). El peso promedio de los participantes fue de 63,25 kg, siendo el grupo de técnicas endovasculares el que tuvo el peso promedio más alto (76 kg). La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular varió entre los grupos: el grupo de anticoagulación aislada tuvo mayor prevalencia de hipertensión (48.8%), dislipemia (40,5%), diabetes (19.8%), y tabaquismo (38%). Por otro lado, el grupo de anticoagulación aislada tuvo mayor prevalencia de EPOC (10.7%), insuficiencia cardíaca (9.1%), enfermedad cerebrovascular (10.7%), demencia (7.4%) . Sin embargo, en el grupo de técnicas endovasculares fue más prevalente la enfermedad ulcerosa (9.5%).

A su vez analizamos un subgrupo de nuestra cohorte diagnosticado de síndrome de May Thurner (SMT), con una prevalencia de casos en nuestra muestra del 21% (37/176). Se analizaron otras anomalías vasculares como la agenesia de cava, estando presente en 5 casos (2.8%) de toda nuestra cohorte.

En la Tabla 7 se especifican los datos analíticos más relevantes para nuestro estudio, así como la terapia crónica concomitante que los pacientes tenían pautado en el momento del diagnóstico del evento trombótico. Un 13.6% de los pacientes del estudio presentó elevación persistente del dímero D (DD), descrito como una cifra DD > 500 ng/mL en el seguimiento. Este porcentaje fue mayor en el grupo de anticoagulación aislada, que presentó un DD persistentemente elevado en el 20.6%, significativamente mayor en comparación con el grupo de pacientes sometido a técnicas endovasculares (3.7%) (p 0.005).

Los pacientes con eventos trombóticos que recibieron anticoagulación aislada tenían una mediana de creatinina (0.94) y de dímero D (12319) más elevada que los que recibieron técnicas endovasculares. Además, aquellos que recibieron anticoagulación aislada tenían una mayor frecuencia de uso de neurolepticos (23.1%) y otros psicotrpicos (28.1%) que los que recibieron técnicas endovasculares.

Tabla 6. Características clínicas y socio-demográficas basales de los grupos que forman nuestra cohorte.

	Total (n:176)	Anticoagulación aislada (n:121)	Técnicas Endovasculares (n:55)	P valor
Sexo - n (%)				
Hombre	75 (42.6)	56 (46.3)	19 (34.5)	
Mujer	101 (57.4)	65 (53.7)	36 (65.5)	
Edad (años)- Med (RIC)	56.22 (41.2- 72.9)	62.02 (50.5-78.2)	41,29 (33.3-50.7)	0.38
Peso (kg)- Med (RIC)	73 (63.2-83)	72 (50.53-78.26)	76 (65-85.2)	0.054
Raza				
				0.041
- Caucásica	- 162 (92)	- 114 (94.2)	- 48 (87.3)	
- Árabe	- 5 (2.8)	- 1 (0.8)	- 4 (7.3)	
- Negro	- 4 (2.3)	- 1 (0.8)	- 3 (5.5)	
- Latinoamericana	- 2 (1.1)	- 2 (1.7)	- 0	
- Chino	- 1 (0.6)	- 1 (0.8)	- 0	
- Británico	- 2 (1.1)	- 2 (1.7)	- 0	
FRCV - n (%)				
Hipertensión arterial	63 (35.8)	59 (48.8)	4 (7.3)	<0.001
Dislipemia	52 (29.5)	49 (40.5)	3 (5.5)	<0.001
Diabetes Mellitus	24 (13.6)	24 (19.8)	1	<0.001
Diabetes Mellitus con lesión órgano diana	16 (9.1)	16 (13.2)	1 (1.8)	0.001
Tabaquismo	61 (34.7)	46 (38)	15 (27.3)	
Comorbilidad – n(%)				
EPOC	13 (7.4)	13 (10.7)	0	0.01
Insuficiencia cardíaca	11 (6.3)	11 (9.1)	0	0.02
Fibrilación auricular	4 (2.3%)	4 (3.3)	0	0.171
Cardiopatía isquémica	11 (6.3)	10 (8.3)	1 (1.8)	0.099
Enfermedad vascular periférica	13 (7.4)	12 (9.9)	1 (1.8)	0.055
Enfermedad cerebrovascular	13 (7.4)	13 (10.7)	0	0.011
Demencia	9 (5.1)	9 (7.4)	0	0.037
Enfermedad renal crónica	7 (4)	7 (5.8)	0	0.068
Patología del tejido conectivo	7 (4)	3 (2.5)	4 (7.3)	0.135
Enfermedad ulcerosa	7 (4)	2 (1.7)	5 (9.5)	0.02
Infección por VIH	1 (0.6)	1 (0.8)	0	0.784
Patología hepática	1 (0.6)	1 (0.8)	0	0.499
Sangrado mayor reciente	2 (1.1)	2 (1.7)	0	0.336

Continuación ...

Enfermedades concomitantes en el momento del diagnóstico – n(%)				
Agnesia de vena cava	5 (2.8)	3 (2.5)	2 (3.6)	0.675
Síndrome de May-Thurner	37 (21)	8 (6.6)	29 (52.7)	<0.001
EP concomitante¹ – n(%)		40 (33,1)	21 (38.2)	0.657
		40/57 (70.2)	21/32 (65.6)	

AL, anticoagulante lúpico; aCl, anticuerpos anti cardiolipina; aB2GP1, Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína 1; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Med, mediana; RIC, Rango intercuartílico; EP, embolia pulmonar; VIH, virus inmunodeficiencia humana.

Tabla 7. Características analíticas y terapéuticas de nuestra cohorte al momento del diagnóstico del evento trombotico.

	Total (n:176)	Anticoagulación aislada (n:121)	Técnicas Endovasculares (n:55)	P valor
Pruebas de laboratorio				
Creatinina (mg/dl) - Med (RIC)	0.76 (0.61-0.92)	0.8 (0.61-1.01)	0.71 (0.58-0.84)	0.256
Hemoglobina (g/dl) - Med (RIC)	12.1 (10.9-13.2)	11.98 (10.5-13.2)	12.5 (11.9-13.4)	0.102
Plaquetas (x 10 ³ /uL)- Med (RIC)	245 (188.2-321)	243 (184.5-315.5)	278 (195-341)	0.136
Proteína C reactiva (ng/dL)- Med (RIC)	4.5 (2.4-7.8)	4.6 (2.4-8.2)	4.38 (2.1-6.1)	0.245
Dímero D (ng/ml) - Med (RIC)	5782 (3283-10389)	5782 (3311.5-15195.7)	5829 (2856-8754)	0.212
Tiempo en rango terapéutico primeros 3 meses tratamiento – n (%)	20/54 (37)	16/42 (38.1)	4/12 (33.3)	0.763
Medicación al diagnóstico – n(%)				
Corticoesteroides	20 (11.4)	14 (11.6)	6 (10.9)	0.93
Antiagregantes	7 (4)	6 (5)	1 (1.8)	0.323
Antidepresivos	16 (9.1)	14 (11.6)	2 (3.6)	0.090
Neurolépticos	29 (16.5)	28 (23.1)	1 (1.8)	<0.001
Otros psicotrópicos	36 (20.5)	34 (28.1)	2 (3.6)	<0.001
Continuación ...				

8. RESULTADOS

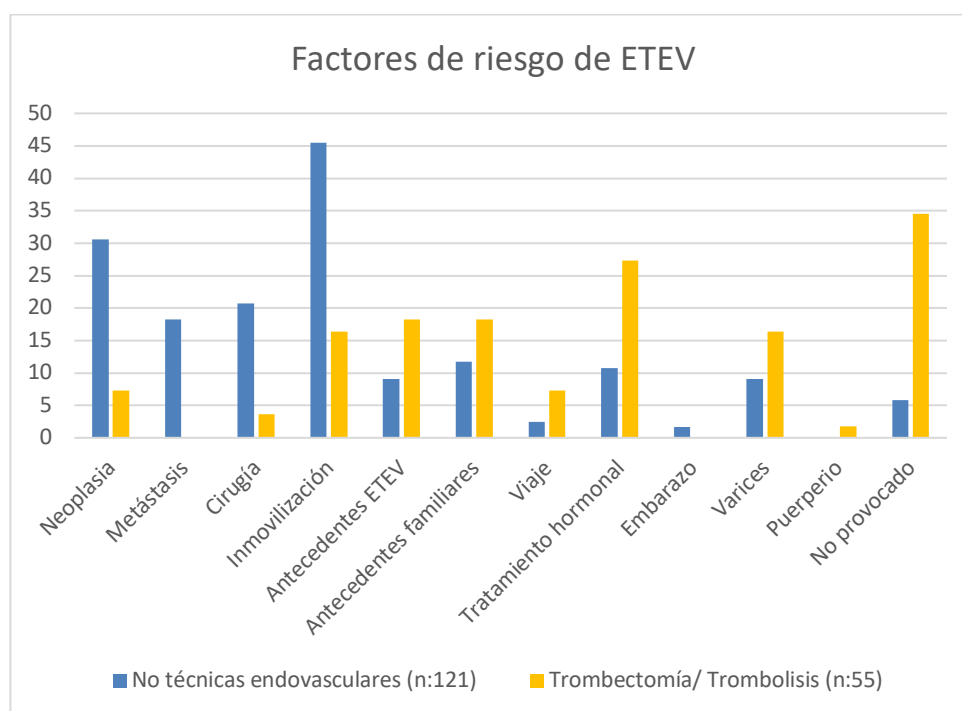
Estudio Trombofilia – n(%)		0.01	
No estudio	115 (65.3)	92 (76)	23 (41.8)
Estudio Negativo	38 (21.6)	20 (52.6)	18 (14.9)
Factor V Leiden heterocigosis	11 (6.3)	5 (4.1)	6 (10.9)
Factor V Leiden homocigosis	0	0	0
Gen Protrombina heterocigosis	4 (2.3)	1 (0.8)	3 (5.5)
Gen Protrombina homocigosis	0	0	0
Déficit Proteína C	3 (1.7)	2 (1.7)	1 (1.8)
Déficit Proteína S	4 (2.3)	3 (2.5)	1 (1.8)
Déficit Antitrombina	1 (0.6)	0	1 (1.8)
Síndrome Anfisfolipídico (AL, aCL, Ab2GPI)	5 (2.8)	2 (1.7)	3 (5.5)

Med: mediana; RIC: Rango intercuartílico (IC 95%, percentil 25-75)

8.2. PREVALENCIA Y ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ETEV EN LOS DOS GRUPOS DE ESTUDIO.

En nuestra cohorte, hubo 26 pacientes (14,8%) sin un factor de riesgo de ETEV identificable (figura 8). Al comparar ambos grupos, observamos mayor frecuencia de neoplasia (30.6% vs 7.3%; $p=0.001$), metástasis (18.2% vs 0%; $p=0.001$), antecedente de cirugía en los últimos 2 meses (20.7% vs 3.6%; $p=0.004$) e inmovilización durante al menos 4 días por motivo no quirúrgico (45.5% vs 16.4%; $p<0.001$), en el grupo de pacientes con anticoagulación aislada frente al grupo que recibieron técnicas endovasculares, respectivamente (Tabla 8).

En el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares se observó un mayor porcentaje de casos en tratamiento con anticonceptivos estrogénicos en el momento del evento trombótico en comparación con el grupo que recibió anticoagulación aislada (27.3% Vs 10.7%; $p=0.005$, respectivamente) (Tabla 8).



ETEV: Enfermedad Tromboembólica Venosa

Figura 8. Prevalencia de factores de riesgo de ETEV en los dos grupos de nuestra cohorte.

Tabla 8. Análisis descriptivo sobre la prevalencia de los factores de riesgo de ETEV entre los pacientes que fueron sometidos a técnicas endovasculares y el grupo de pacientes que recibieron anticoagulación aislada.

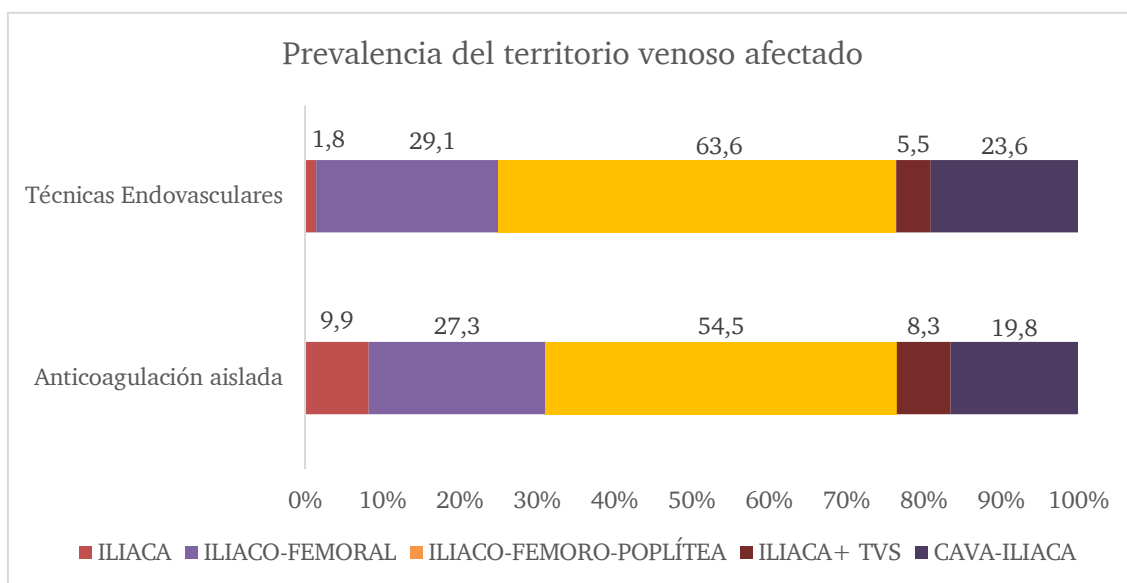
	Anticoagulación aislada (n:121)	Tratamiento endovascular (n:55)	P valor
Pacientes - n (%)			
Neoplasia	37 (30.6)	4 (7.3)	0.001
Neoplasia metastásica	22 (18.2)	0	0.001
Cirugía últimos 2 meses	25 (20.7)	2 (3.6)	0.004
Inmovilizado durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico	55 (45.5)	9 (16.4)	<0.001
Antecedentes ETEV	11 (9.1)	10 (18.2)	0.085
Antecedentes familiares de ETEV	14 (11.7)	10 (18.2)	0.245
Viaje superior a 6 horas últimas 3 semanas	3 (2.5)	4 (7.3)	0.131
Tratamiento hormonal (estrógenos, progestágenos, moduladores de receptores de estrógenos...) en los últimos 2 meses.	13 (10.7)	15 (27.3)	0.005
Embarazo	2 (1.7)	0	0.338
Varices en extremidades inferiores	11 (9.1)	9 (16.4)	0.159
Parto en los dos últimos meses	0	1 (1.8)	0.137
Factor de riesgo no identificado	7 (5.8)	19 (34.5)	<0.001

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

8.3. DESCRIPCIÓN DEL TERRITORIO VASCULAR AFECTADO POR EL EVENTO TROMBÓTICO EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO.

La afectación del territorio ilíaco-femoro-poplíteo fue la más prevalente en ambos grupos, con un 63.6% en el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares, y un 54.5% en el grupo de pacientes que revieron anticoagulación aislada. La ocupación ilíaco-femoral fue del 29.1% y 27.3%, respectivamente (Figura 9).

Al analizar en particular el tipo de territorio ilíaco afectado, observamos que en tanto en el grupo de pacientes que recibieron anticoagulación como en el grupo de pacientes en los que se realizó alguna técnica endovascular, había una mayor prevalencia de afectación de ilíaca externa, 52.9% y 36.4%, respectivamente (Figura 10 y 11).



TVS: trombosis venosa superficial.

Figura 9. Prevalencia de los territorios venosos afectados en los dos grupos del estudio.

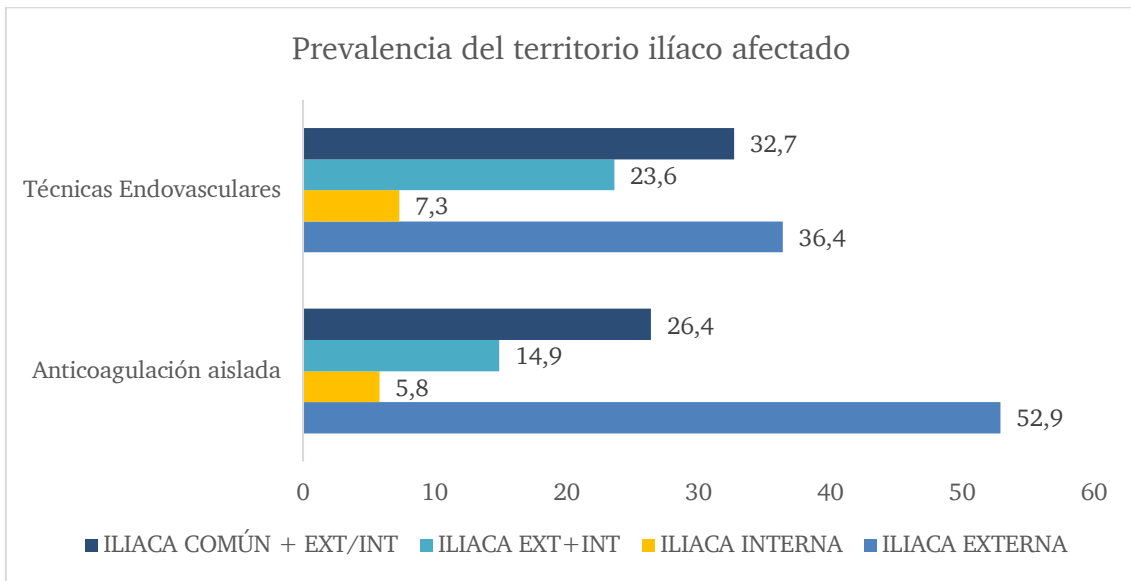


Figura 10. Prevalencia de los territorios ilíacos afectados en los dos grupos del estudio.

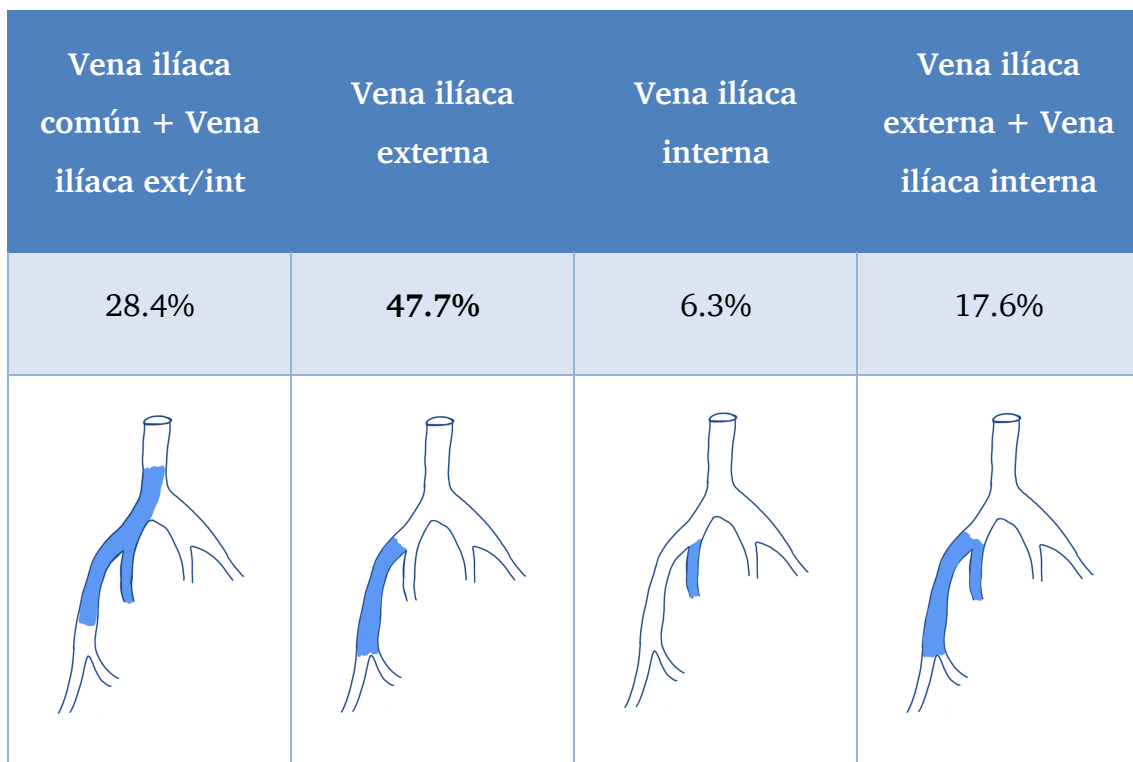


Figura 11. Prevalencia de los territorios afectados en toda la población estudiada.

8.4. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO QUE RECIBIERON LOS PACIENTES DEL ESTUDIO.

Del total de la población de nuestra muestra, un 45.5% recibió tratamiento anticoagulante con AVK, un 30.1% se trató con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y un 24.4% con ACOD (Tabla 9). Apixabán fue el anticoagulante directo más empleado en ambos grupos (Figura 4). En aproximadamente la mitad de la población de estudio, un 48.9%, se emplearon medias de compresión.

Al analizar por grupos de estudio el tipo de tratamiento a largo plazo pautado, en el grupo de pacientes que recibió un manejo endovascular se usó más tratamiento antiagregante asociado a la terapia anticoagulante en comparación con el grupo de estudio que sólo recibió anticoagulación aislada, 34.5% (19/55) y ningún caso, respectivamente, de los cuales 17 (89.5%) recibieron ácido acetilsalicílico 100 mg, y 2 (10.5%) clopidogrel 75 mg.

Por otro lado, se suspendió el tratamiento anticoagulante, tras una media de 259.49 días (RIC 119-387), a un 37.5% (66/176) de los pacientes, 47.3% (26/55) en el grupo de técnicas endovasculares y 33.1% (40/121) en el grupo de anticoagulación aislada. También fue estadísticamente significativo, el mayor uso de antiagregación tras suspender el tratamiento anticoagulante en el grupo de terapia endovascular frente al grupo de anticoagulación aislada, 73.1% (19/26) frente a 26.9% (7/40), respectivamente, de los cuales 17 (89.5%) recibieron ácido acetilsalicílico 100 mg, y 2 (10.5%) clopidogrel 75 mg (Tabla 9).

En cuanto al tipo de terapia anticoagulante, el uso de ACOD fue mayoritario en el grupo de estudio sometido a técnicas endovasculares, 49.1% (27/55) frente a 13.2% (16/121), $p < 0.001$. Mientras que en el grupo que sólo recibió tratamiento anticoagulante, el uso de HBPM fue más frecuente en comparación con el grupo de manejo endovascular, 38.8% (47/121) frente a 11.1% (6/55) (Tabla 9).

Tabla 9. Descripción y análisis de las diferentes estrategias terapéuticas de los grupos que forman nuestra cohorte.

	Total (n:176)	Anticoagulación aislada (n:121)	Tratamiento endovascular (n:55)	p_valor
Terapia a largo plazo – n (%)				
Antagonistas de la vitamina K	80 (45.5)	58 (47.9)	22 (40)	0.327
Heparina bajo peso molecular	53 (30.1)	47 (38.8)	6 (11.1)	<0.001
Anticoagulantes orales acción directa	43 (24.4)	16 (13.2)	27 (49.2)	<0.001
Antiagregación	19 (10.8)	0	19 (34.5)	<0.001
Antiagregación tras suspender anticoagulación ¹	26 (39.4)	7 (17.5)	19 (73.1)	<0.001
Sulodexida	23 (13.1)	10 (8.3)	13 (24.1)	0.005
Medias de compresión	86 (48.9)	44 (36.7)	42 (79.2)	<0.001

¹ Porcentajes calculados sobre el total de pacientes que suspendieron la anticoagulación (n=66; n=40 en el grupo anticoagulación aislada; n=26 en grupo técnicas endovasculares)

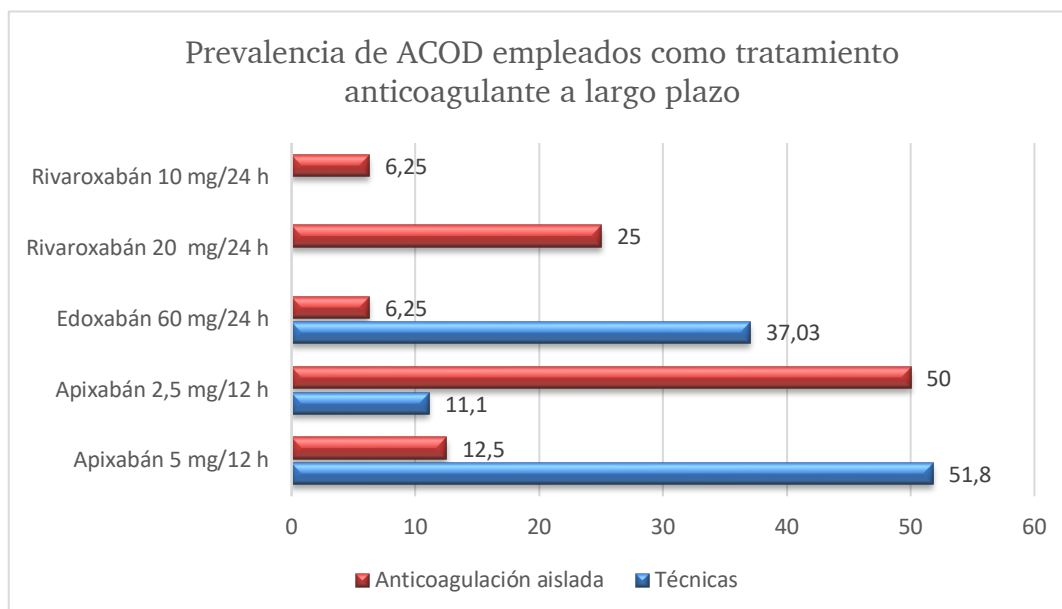


Figura 12. Diagrama de barras. Descripción del uso de ACOD como tratamiento anticoagulante a largo plazo en casa grupo del estudio.

8.5. DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS ENDOVASCULARES REALIZADAS

En la figura 13 se recogen las diferentes técnicas endovasculares que se realizaron. En la mayoría de los pacientes, un 43.6% (24/55) se realizaron tanto trombectomía como trombólisis.

En lo que respecta al punto de acceso, en 54/55 de los casos (98.2%) fue poplíteo y sólo en 1/55 (1.8%), el acceso fue por vía yugular. A 10/55 (18.1%) se les colocó de forma profiláctica un filtro de vena cava previo a la intervención. Presentaron algún episodio hemorrágico no grave 4/55 (7.2%) pacientes tras la realización del procedimiento, y ningún sangrado mayor.

La mediana de días desde el inicio de la clínica hasta la realización de las técnicas endovasculares fue de 7 días (RIC 4-11.5).

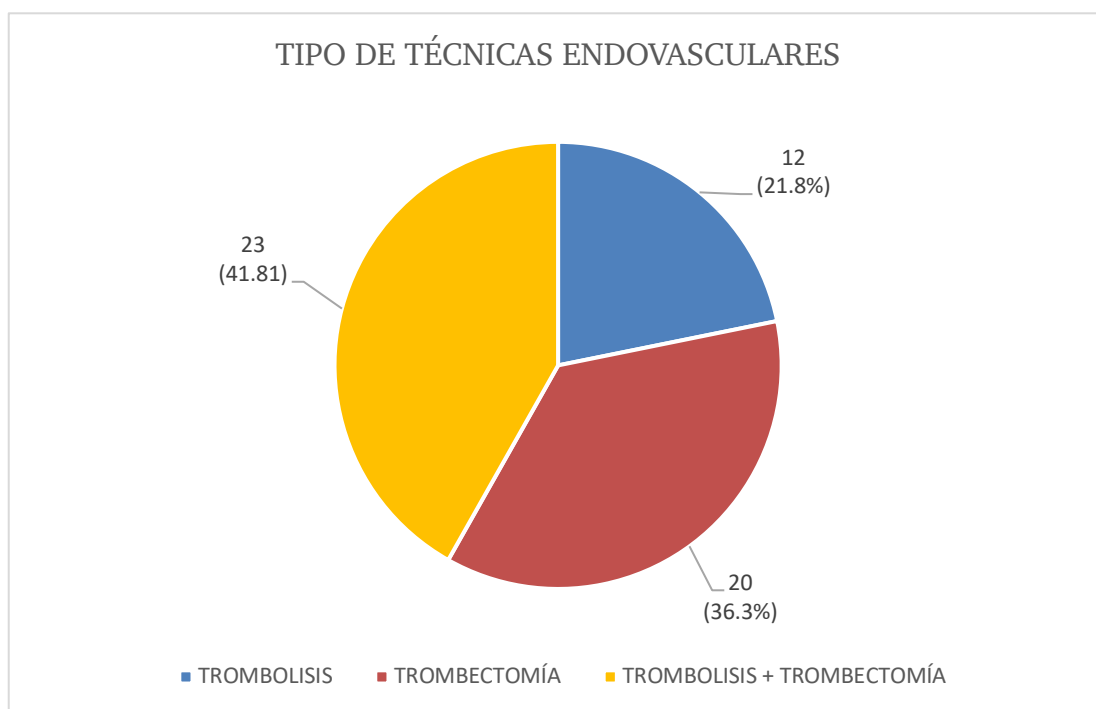


Figura 13. Clasificación de los pacientes según el tipo de técnicas endovasculares.

En aquellos pacientes que se realizó trombectomía, se empleó técnica de reolisis (Angiojet®) en un 46.67 % de casos, y técnica de aspiración (Aspirex®) en

un 53.3%. En todos los pacientes que se sometieron a trombolisis dirigida por catéter se empleó la uroquinasa en perfusión como agente trombolítico.

8.5.1. Descripción de la cohorte de casos en los que se colocó un stent endovascular venoso

A un total de 61.8% (34/55) de los pacientes que recibieron técnicas endovasculares se les colocó un stent venoso (Figura 6). La localización más frecuente fue la íliaca común, 55.9% (19/34), seguido de la íliaca externa, 32.4% (11/34), seguido de la vena íliaca, cava e interna (5,9% en cada localización) (Figura 6).

En cuanto al tratamiento a largo plazo, en 15/34 (44.1%) se pautó terapia anticoagulante con AVK, 4/34 (11.8%) con HBPM y 15/34 (44.1%) con ACOD (Tabla 10). Un total de 19/34 (55.9%) recibió antiagregación a largo plazo (Tabla 10). Además, se pautó sulodexida a un 29.4% (10/34) y se prescribieron medias a un 64.7% (22/34).

De los 15 pacientes a los que no se les pautó antiagregación de forma concomitante a la colocación del *stent*, un 46.7% (7/15) recibieron anticoagulación con anti-vitamina K, 13.3% (2/15) HBPM y 40% (6/15) ACOD en monoterapia.

Entre los pacientes a los que se había colocado un stent venoso, se suspendió la anticoagulación en un 61.8 % (21/34), los cuales se quedaron antiagregados de forma indefinida un 81% (17/21). Hubo un 19% (4/21) que no recibieron antiagregación a largo plazo, a pesar de llevar un stent venoso y haber suspendido la anticoagulación. Antes de suspender la anticoagulación habían completado un periodo de tratamiento anticoagulante de 259,49 días de media (RIC: 119-387)

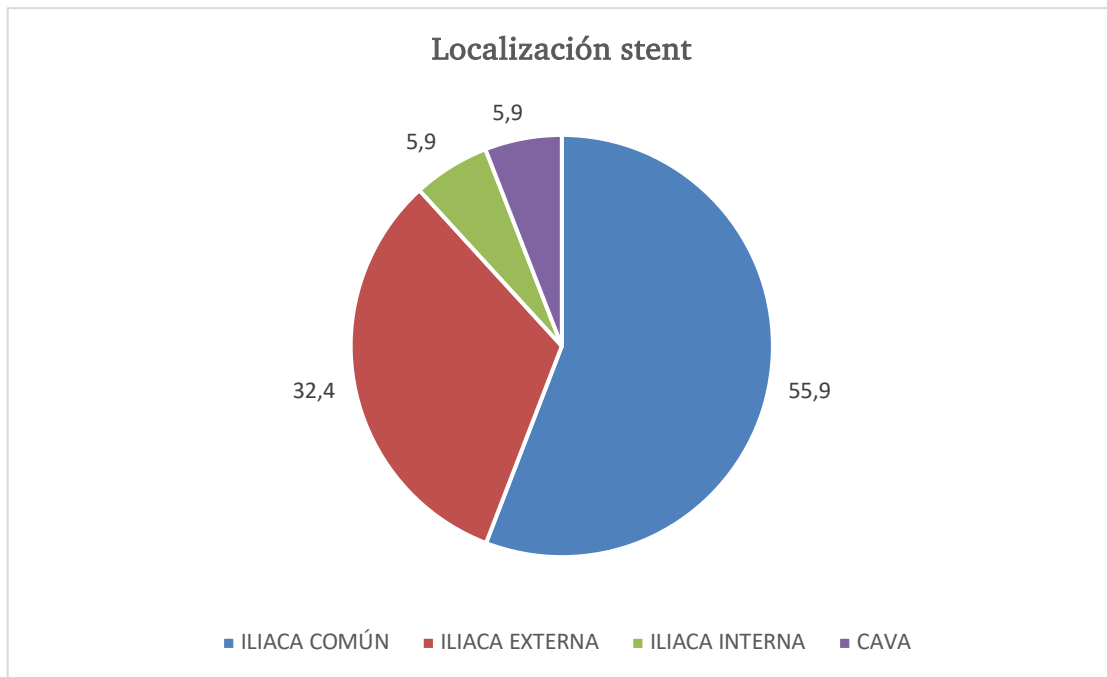


Figura 14. Clasificación de los pacientes según la localización del stent (%).

Tabla 10. Tratamiento antitrombótico a largo plazo en el grupo de pacientes con stent venoso.

Total (n:34)	
Terapia a largo plazo – n (%)	
Antagonistas de la vitamina K	15 (44.1)
Heparina bajo peso molecular	4 (11.8)
Anticoagulantes orales acción directa	15 (44.1)
• Apixabán 2,5 mg cada 12 h	1 (2.9)
• Apixabán 5 mg cada 12 h	10 (29.4)
• Rivaroxabán 10 mg cada 24 h	0
• Rivaroxabán 20 mg cada 24 h	0
• Edoxabán 60 mg cada 24 h	4 (11.8)
Antiagregación	19 (55.9)
• Acido acetil salicílico 100 mg	17
• Clopidogrel 75 mg	2
Antiagregación tras suspender anticoagulación ¹	17 (81)
Sulodexida	10 (29.4)
Medias de compresión	22 (64.7)

¹ Porcentaje calculado sobre el total de pacientes que terminaron la anticoagulación (n: 21)

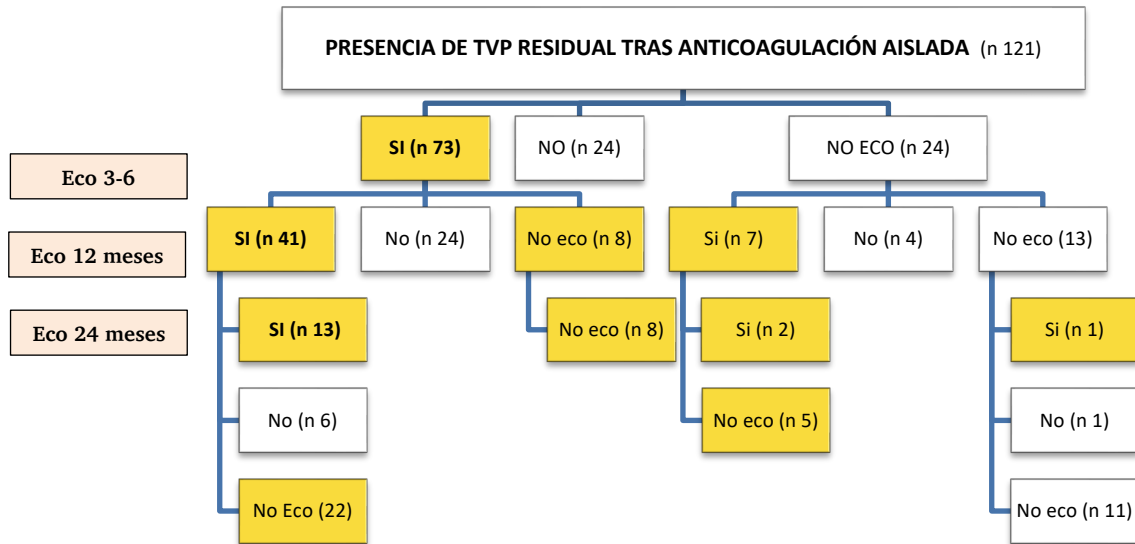
8.6. ANÁLISIS DE LA TROMBOSIS RESIDUAL PRESENTE EN ECOGRAFÍA CON MODO DOPPLER DURANTE EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

En el seguimiento de los pacientes, analizamos la presencia de trombosis residual, medida mediante ecografía con modo Doppler, en tres puntos del seguimiento en ambos grupos, a los 3-6 meses del diagnóstico, a los 12 meses del evento y a los 24 meses.

En el grupo de pacientes que recibió anticoagulación aislada 73/121 (60.3) presentaban trombosis residual a los 3-6 meses, 48/121 (39.7) a los 12 meses, y 16 (13.2) a los 24 meses (Figura 15).

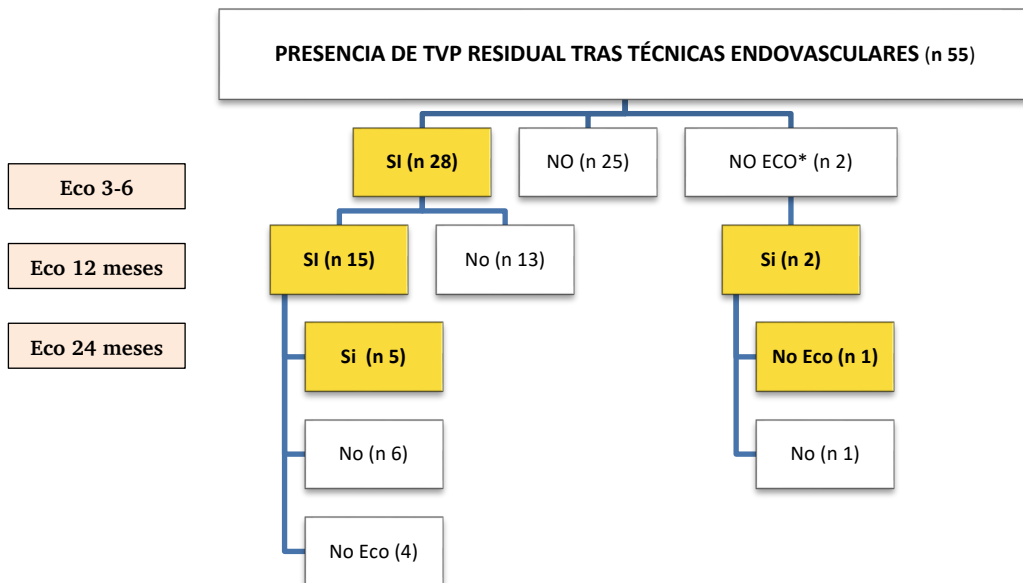
En cuanto al grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares, se le realizó ecografía con modo Doppler, a los 3-6 meses de seguimiento, a un 96.3% pacientes, de los cuales 28 (50.9%) tenían trombosis residual. A los 12 meses de seguimiento un 56.7% tenían trombosis residual, y un 43.3% presentaron repermeabilización del vaso. En el seguimiento a los 24 meses, se realizaron un total de 12 ecografías, de las cuales un 41.7% mostraron trombosis residual y 58.3% recanalización completa (Figura 16).

La prevalencia de trombosis residual fue significativamente mayor en el grupo de paciente sometidos a anticoagulación aislada en comparación con el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares en todos los intervalos de seguimiento (Tabla 11).



*No eco: no ecografía realizada en el seguimiento.

Figura 15. Gráfico representativo del estudio de trombosis residual mediante ecografía Doppler durante el seguimiento en el grupo de pacientes con anticoagulación aislada



*No eco: no ecografía realizada en el seguimiento.

Figura 16. Gráfico representativo del estudio de trombosis residual mediante ecografía Doppler durante el seguimiento en el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares.

Tabla 11. Análisis comparativo de la presencia de trombosis residual a los 3-6 meses, 12 meses y 24 meses de seguimiento entre los dos grupos del estudio.

	Anticoagulación aislada (n:121)	Técnicas endovasculares (n:55)	p_valor
Pacientes - n (%)			
Trombosis residual 3-6 meses	73 (60.3) 73/97 (75.3)	28 (50.9) 28/53 (52.8)	0.005
Trombosis residual 12 meses	48 (39.7) 48/89 (53.9)	17 (30.9) 17/49 (34.6)	0.03
Trombosis residual 24 meses	16 (13.2) 16/29 (55.17)	5 (9.1) 5/29 (17.2)	0.03

8.6.1. Análisis de los factores de riesgo asociados a la presencia de trombosis residual

8.6.1.1 Análisis comparativo de las características sociodemográficas y analíticas de nuestra población de estudio y su relación con la presencia de trombosis residual

Entre los factores relacionados con el riesgo cardiovascular encontramos una mayor prevalencia estadísticamente significativa de enfermedad vascular periférica (14.8% frente a 3.5%), en el grupo de paciente que presentaban trombosis residual en comparación con el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso, respectivamente (Tabla 12).

En el grupo de paciente con trombosis residual destacó de manera significativa una mayor prevalencia de casos con determinación de dímero D persistentemente elevado en comparación con el grupo de pacientes sin trombosis residual, 22.8% frente a 9.3%, respectivamente (Tabla 12).

En cuanto a tratamiento concomitante en los pacientes de cada grupo, la terapia con corticoides (18% frente a 7.9%) y el uso de psicotrópicos (31.1% frente a 14.8%), fue más prevalente en el grupo de pacientes con trombosis residual.

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia de embolia de pulmón concomitante, ni con el diagnóstico de síndrome de May Turner o de trombofilia hereditaria o adquirida tipo SAF (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis comparativo de las características sociodemográficas y analíticas de nuestra población y su relación con la presencia de trombosis residual.

	No trombosis residual (n:115)	Trombosis residual (n:61)	p valor
Sexo - n (%)			0.521
Hombre	47 (40.9)	28 (45.9)	
Mujer	68 (59.1)	33 (54.1)	
Edad (años)- Med (RIC)	51.57 (40.1-69.7)	61.6 (45.99-81.1)	0.376
Peso (kg)- Med (RIC)	72 (62-83)	74.6 (64-83)	0.529
FRCV - n (%)			
Hipertensión arterial	37 (32.2)	26 (42.6)	0.169
Dislipemia	30 (26.1)	22 (36.1)	0.167
Diabetes Mellitus	13 (11.4)	11 (18)	0.224
Diabetes Mellitus con lesión órgano diana	9 (8)	7 (11.5)	0.456
Tabaquismo	61 (34.7)	46 (38)	0.349
Comorbilidad - n(%)			
EPOC	9 (8)	4 (6.6)	0.725
Insuficiencia cardíaca	7 (6.1)	4 (6.6)	0.914
Fibrilación auricular	3 (2.6)	1 (1.6)	0.676
Cardiopatía isquémica	7 (6.1)	4 (6.6)	0.914
Enfermedad vascular periférica	4 (3.5)	9 (14.8)	0.007
Enfermedad cerebrovascular	6 (5.3)	7 (11.5)	0.135
Demencia	5 (4.4)	4 (6.6)	0.535
Enfermedad renal crónica	4 (3.5)	3 (4.9)	0.65
Patología del tejido conectivo	4 (3.5)	3 (4.9)	0.65

Continuación ...

	No trombosis residual (n:115)	Trombosis residual (n:61)	p valor
Comorbilidad – n(%)			
Enfermedad ulcerosa	5 (4.4)	2 (3.3)	0.722
Infección por VIH	0	0	
Patología hepática	1 (0.9)	0	0.465
Sangrado mayor reciente	2 (1.8)	0	0.298
Agnesia de vena cava	3 (2.6)	2 (3.3)	0.807
Síndrome de May-Thurner	28 (24.8)	9 (15)	0.135
Pruebas de laboratorio			
Creatinina (mg/dl) - Med (RIC)	0.76 (0.6-0.91)	0.77 (0.61-9.97)	0.554
Hemoglobina (g/dl) - Med (RIC)	12.3 (11-13.3)	12 (10.8-13.2)	0.38
Plaquetas (x 10 ³ /uL)- Med (RIC)	275 (201-322)	205 (163-320)	0.137
Proteína C reactiva (ng/dL)- Med (RIC)	4.5 (2.5-7.8)	4.5 (2-7.6)	0.543
Dímero D (ng/ml) - Med (RIC)	5483 (3046-10105.5)	5829 (3532.25-15542.7)	0.392
Elevación persistente seguimiento Dímero D	9 (9.3)	13 (22.8)	0.037
Medicación concomitante al diagnóstico – n(%)			
Corticoesteroides	9 (7.9)	11 (18)	0.045
Antiagregantes	3 (2.6)	4 (6.6)	0.202
Antidepresivos	9 (7.8)	7 (11.5)	0.423
Neurólépticos	17 (14.8)	12 (19.7)	0.405
Otros psicotrónicos	17 (14.8)	19 (31.1)	0.01
Estudio Trombofilia – n (%)			
No estudio	71 (61.7)	44 (72.1)	0.29
Estudio Negativo	30 (26.1)	8 (13.1)	
Factor V Leiden heterocigosis	7 (6.1)	4 (6.6)	
Factor V Leiden homocigosis	0	0	
Gen Protrombina heterocigosis	3 (2.6)	1 (1.6)	
Gen Protrombina homocigosis	0	0	
Déficit Proteína C	2 (1.7)	1 (1.6)	
Déficit Proteína S	1 (0.9)	3 (4.9)	
Déficit Antitrombina	1 (0.9)	0	
Síndrome Anfisfolipídico (AL, aCL, Ab2GPI)	5 (4.3)	0	
EP concomitante¹ – n (%)	36 (31.3) 36/56	25 (40.9) 25/33	0.312

AL, anticoagulante lúpico; aCL, anticuerpos anti cardiolipina; Ab2GPI , anticuerpos anti beta 2 glicoproteína; EP, Embolia pulmonar; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Med, mediana; RIC, rango intercuartílico; VIH, virus inmunodeficiencia humana

8.6.1.2 Análisis comparativo de los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y su relación con la presencia de trombosis residual.

Entre los diferentes factores de riesgo relacionados con la enfermedad tromboembólica venosa, sólo encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el antecedente de cirugía en los 2 meses previos a la TVP, al comparar entre aquellos casos que presentaban trombosis residual y los que no, siendo del 23% frente al 11.3%, respectivamente (Tabla 13).

Al analizar el antecedente de TVP ipsilateral previa, se objetivó una tendencia, sin llegar a la significación, de una mayor frecuencia en el grupo de pacientes con presencia de trombosis residual.

Tabla 13. Análisis comparativo de los factores de riesgo ETEV relacionado con la presencia de trombosis residual al final del seguimiento.

	No trombosis residual (n:115)	Trombosis residual (n:61)	p valor
Pacientes - n (%)			
Neoplasia	25 (21.7)	16 (26.2)	0.502
Neoplasia metastásica	11 (9.6)	11 (18)	0.106
Cirugía últimos 2 meses	13 (11.3)	14 (23)	0.041
Inmovilizado durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico	37 (32.2)	27 (44.3)	0.113
Antecedentes ETEV	11 (9.6)	10 (16.4)	0.184
Antecedentes familiares de ETEV	16 (14)	8 (13.1)	0.866
Viaje superior a 6 horas últimas 3 semanas	4 (3.5)	3 (4.9)	0.642
Tratamiento hormonal en los últimos 2 meses.	22 (19.1)	6 (9.8)	0.109
Embarazo	2 (1.7)	0	0.3
Parto en los dos últimos meses	1 (0.9)	0	0.465
Varices en extremidades inferiores	13 (11.3)	7 (11.5)	0.973
TVP ipsilateral previa	8 (7)	10 (16.4)	0.052

8.6.1.3 Análisis comparativo del tratamiento antitrombótico durante la fase a largo plazo entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso.

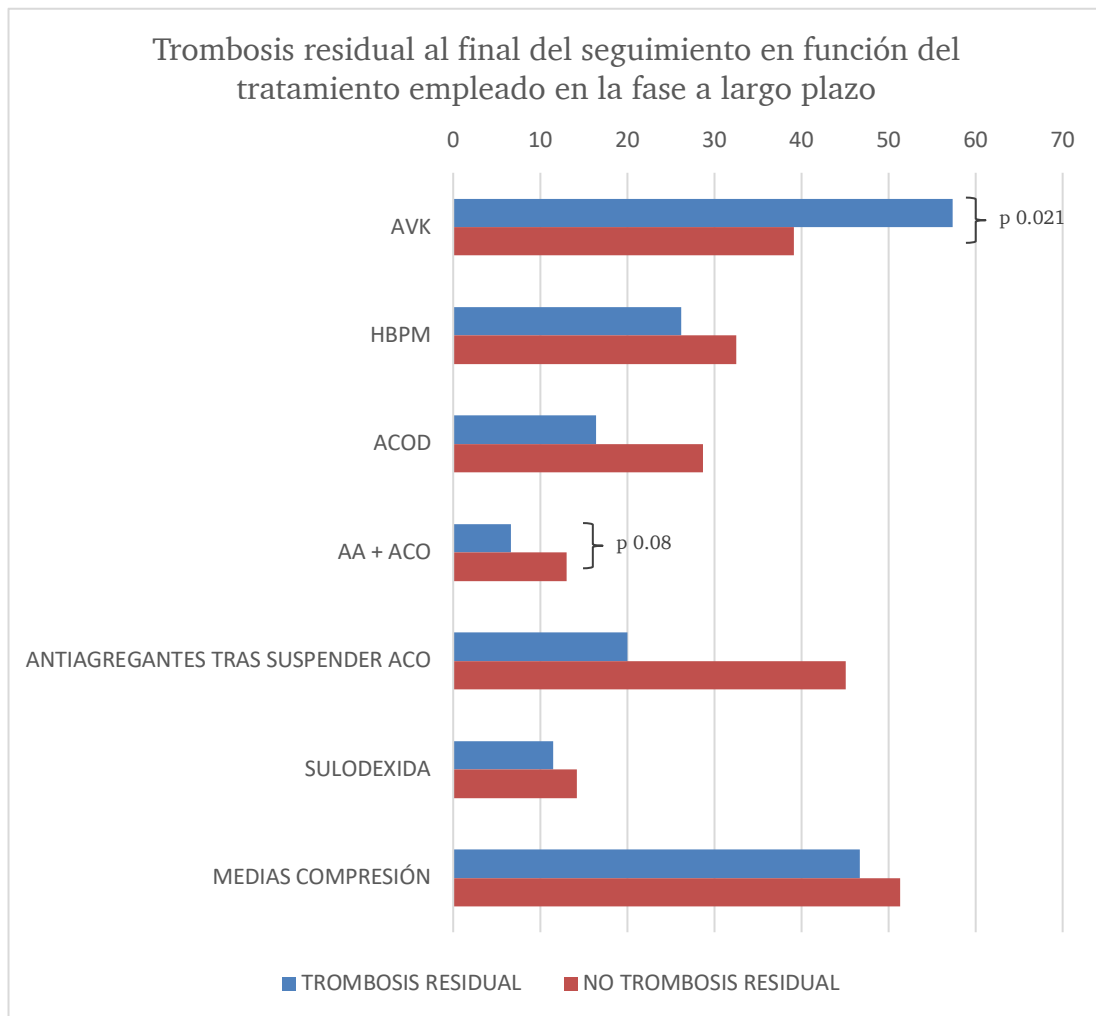
Cuando analizamos el tipo de tratamiento antitrombótico que los pacientes había recibido durante la fase a largo plazo tras el evento trombotico encontramos diferencias significativas en el uso de AVK.

En el grupo de pacientes con trombosis residual se había pautado tratamiento con AVK en un 57.4% frente a un 39.1% en el grupo sin trombosis residual ($p=0.021$) (Figura 17).

La prevalencia de pacientes en tratamiento con ACOD fue mayor en el grupo de pacientes sin trombosis residual, en comparación con el grupo de pacientes en los que no hubo recanalización completa del vaso, 28.7% frente a un 16.4%, respectivamente, aunque no se alcanzó la significación estadística ($p=0.071$) (Figura 17).

Por otro lado, el grupo sin trombosis residual recibió sulodexida en un 14.2% frente a un 11.5% del grupo con trombosis residual; y se prescribieron más medias de compresión que en el grupo sin trombosis residual (51.3% frente a 46.7%) aunque sin encontrar diferencias significativas.

La antiagregación fue más prevalente en el grupo de pacientes en los que se produjo la recanalización completa del vaso en comparación con el grupo con trombosis residual (57.7% frente a 42.3%), al igual que una mayor frecuencia de tratamiento con heparina de bajo peso molecular (32.5% frente a 26.2%), sin encontrar diferencias significativas en ambos casos (Figura 9). El uso de terapia antiagregante tras suspender el tratamiento anticoagulante, en el grupo de pacientes sin trombosis residual ocurrió en un 45.1% frente a un 20% del grupo de estudio con trombosis residual ($p=0.08$) (Figura 17).



ACOD, anticoagulante acción directa; AVK, antivitamina k, AA: antiagregación; ACO: anticoagulación; HBPM, heparina bajo peso molecular

Figura 17. Análisis comparativo del tratamiento antitrombótico a largo plazo en función de la presencia de trombosis residual al final del seguimiento.

8.6.1.4 Análisis comparativo del territorio afectado por el evento trombótico entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso residual al final del seguimiento.

La afectación del territorio ilíaco-femoro-poplíteo, fue de forma significativa más frecuente el grupo de pacientes con trombosis residual en comparación con el grupo de pacientes con recanalización del vaso, con 73.8% y un 48.7 %, respectivamente (Figura 18), siendo además el territorio más afectado en ambos grupos ($p = 0.009$)

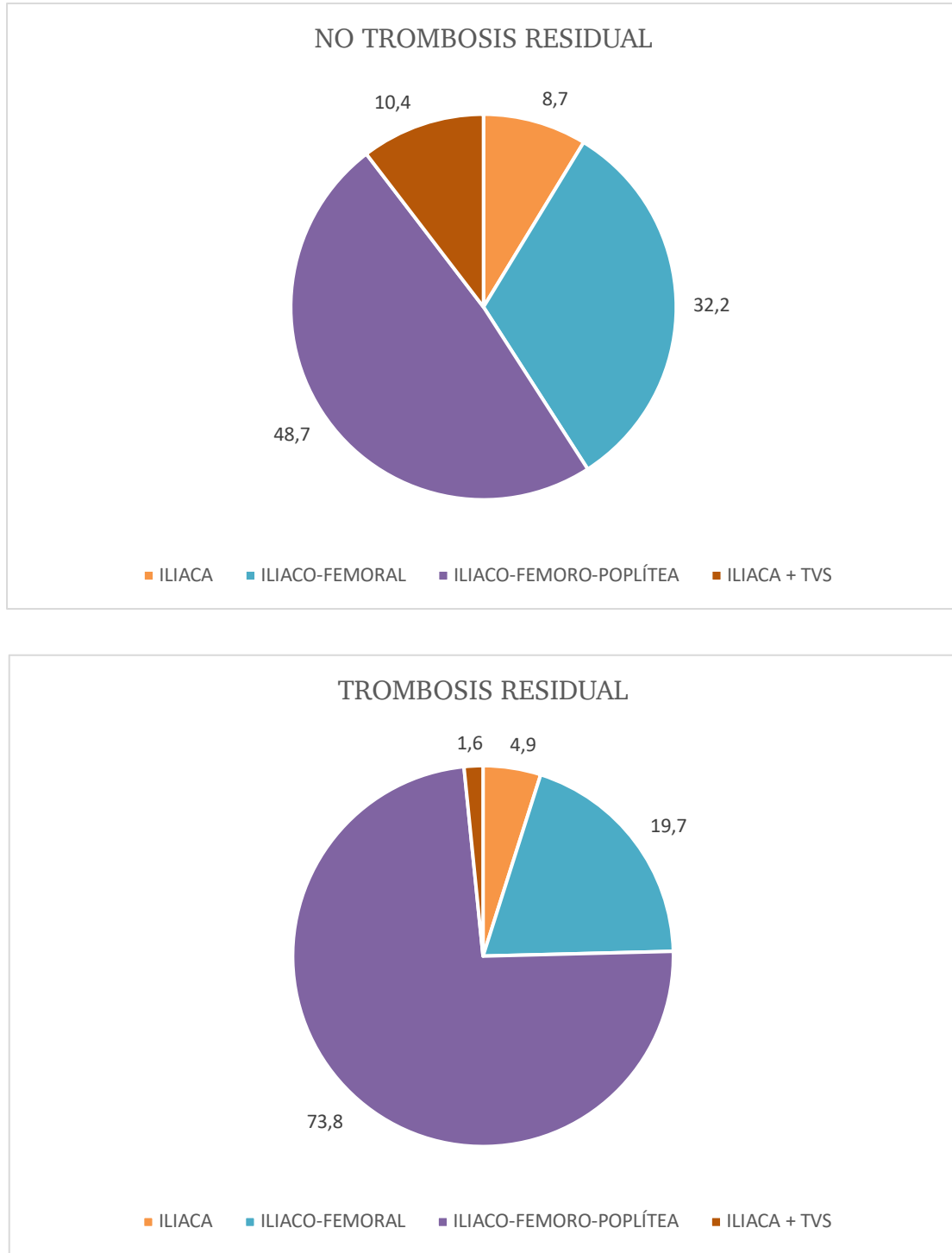
En cuanto a la prevalencia del tipo de vena ilíaca afectada, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. Un 45.1% de los pacientes sin trombosis residual tenían afectación de la ilíaca externa, mientras que en el grupo con trombosis residual fue del 49.2%; un 8,8% frente a 3.3%, respectivamente, en el caso de trombosis en la ilíaca interna; un 14.7% frente a 24.6%, cuando el territorio afectado incluía ilíaca externa e interna; y por último, un 31.4% frente a un 23% en el caso de que el territorio afectado fuera de ilíaca común con ilíaca externa y/o interna.

No encontramos diferencias significativas en cuanto a la afectación de la vena cava inferior, pero hubo menos afectación de este territorio en los casos de pacientes sin trombosis residual en comparación con el grupo de pacientes que sí presentaba trombosis crónica, 17.6% frente a 27,9%, respectivamente.

Tabla 14. Análisis comparativo del territorio afectado por el evento trombótico entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso residual al final del seguimiento.

	No trombosis residual (n:115)	Trombosis residual (n:61)	p valor
Localización – n (%)			
Ilíaca	10 (8.7)	3 (4.9)	0.362
Ilíaco-femoral	37 (32.2)	12 (19.6)	0.078
Ilíaco-femoro-poplíteo	56 (48.7)	45 (73.8)	0.001
Ilíaca + afectación territorio superficial	12 (10.4)	1 (73.7)	0.034

Figura 18. Prevalencia de territorio venoso afectado por el evento trombótico, comparando ambos grupos de estudio en función de la presencia de trombosis residual al final del seguimiento.



8.6.1.5 Análisis comparativo del tipo de técnica endovascular empleada en el tratamiento del evento trombótico entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento.

En el total de nuestro grupo de pacientes en los que había se había producido una recanalización completa del vaso tras el evento trombótico, 45 (39.13%) habían sido tratado con técnicas endovasculares, mientras que en el grupo de pacientes con trombosis residual, sólo se utilizaron en 10 (16.4%), ($p < 0,002$).

En la cohorte de pacientes que recibieron terapia endovascular (n:55) no encontramos diferencias significativas entre los diferentes tipos de técnica endovascular empleada al comparar pacientes con y sin trombosis residual al final del seguimiento (Figura 11). En los pacientes con recanalización completa del vaso, 15 (13%) se sometieron a trombectomía, 22 (19.1%) a trombectomía asociado a trombolisis y 8 (7%) a trombolisis aislada (Figura 19).

En el grupo de pacientes con trombosis residual se insertaron 2/10 (18.2%) filtros de vena cava inferior de forma profiláctica previo a la técnica endovascular frente a 8/10 (17.8%) en el grupo de pacientes que no presentaron trombosis residual ($p=0.975$).

Se insertaron menos stents en el grupo con recanalización completa que en el grupo con trombosis residual, 47.91% (23/48) vs 63.6% (7/11), pero no encontramos diferencias significativas al comparar el empleo de stents colocados entre ambos grupos.

Tabla 15. Análisis comparativo del tipo de técnica endovascular empleada en el tratamiento del evento trombótico entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento.

	No trombosis residual (n:45)	Trombosis residual (n:10)	p valor
Tipo de técnica – n (%)			
Trombectomía	15 (13)	5 (8.2)	0.335
Trombolisis	8 (7)	4 (6.6)	0.920
Trombectomía + Trombolisis	22 (19.1)	1 (1.6)	0.001
Colocación filtro vena cava periprocedimiento	8 (17.8)	2 (18.2)	0.975
Colocación Stent	23 (47.9)	7 (76.6)	0.347

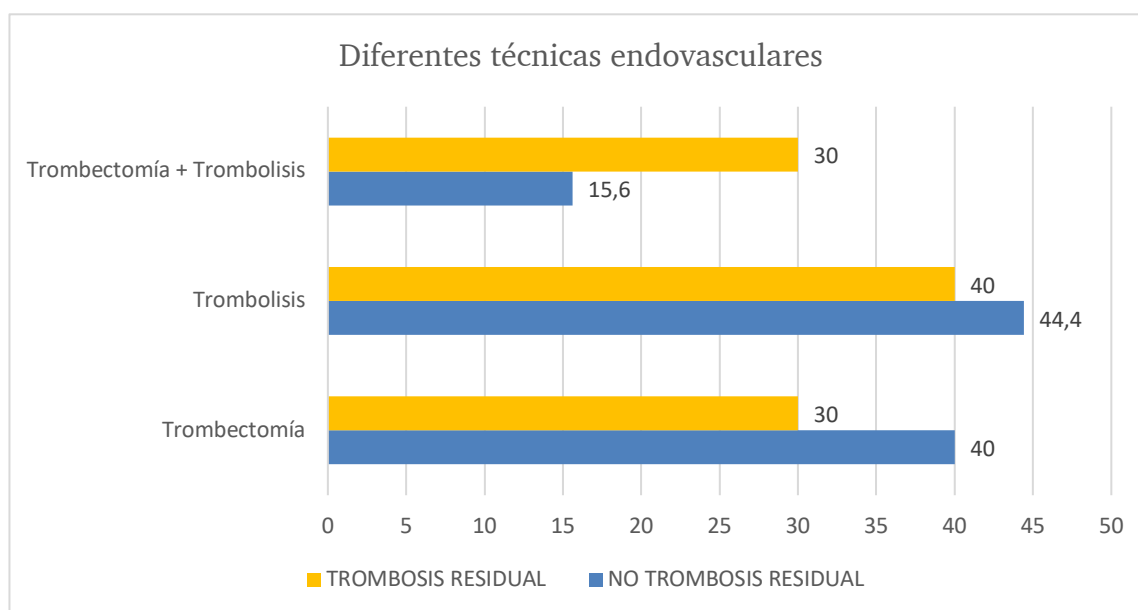


Figura 19. Diagrama de barras laterales. Diferencias en las técnicas endovasculares empleadas entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento.

8.6.1.6 Análisis comparativo de las complicaciones a largo plazo entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento.

Mediante un análisis univariante comparamos la prevalencia de diferentes complicaciones en el seguimiento a largo plazo entre los dos grupos de estudio diferenciados por la presencia de trombosis residual.

En el momento del análisis de los datos, observamos una mayor proporción de defunciones en el grupo de pacientes con trombosis residual en comparación con el grupo sin trombosis residual, 17/61 (27,9%) frente a 15/115 (13%) ($p=0.015$), respectivamente.

En el caso de las recurrencias trombóticas, no encontramos diferencias significativas, aunque el grupo con trombosis residual presentaba una mayor prevalencia de recurrencia trombótica con respecto al grupo de pacientes con recanalización del vaso, 7/61 (11.5%) vs 10/115 (8.8%), respectivamente.

Cuando analizamos los casos de recurrencia trombótica, aquellas recurrencias que se produjeron en paciente con trombosis residual, el 100% se produjo sobre el mismo miembro inferior pierna del primer evento trombótico, mientras que el caso de los pacientes sin trombosis residual, en un 62,5% se produjo la recurrencia trombótica en el mismo miembro que evento trombótico previo.

No hubo diferencias significativas en cuanto a las complicaciones hemorrágicas a largo plazo.

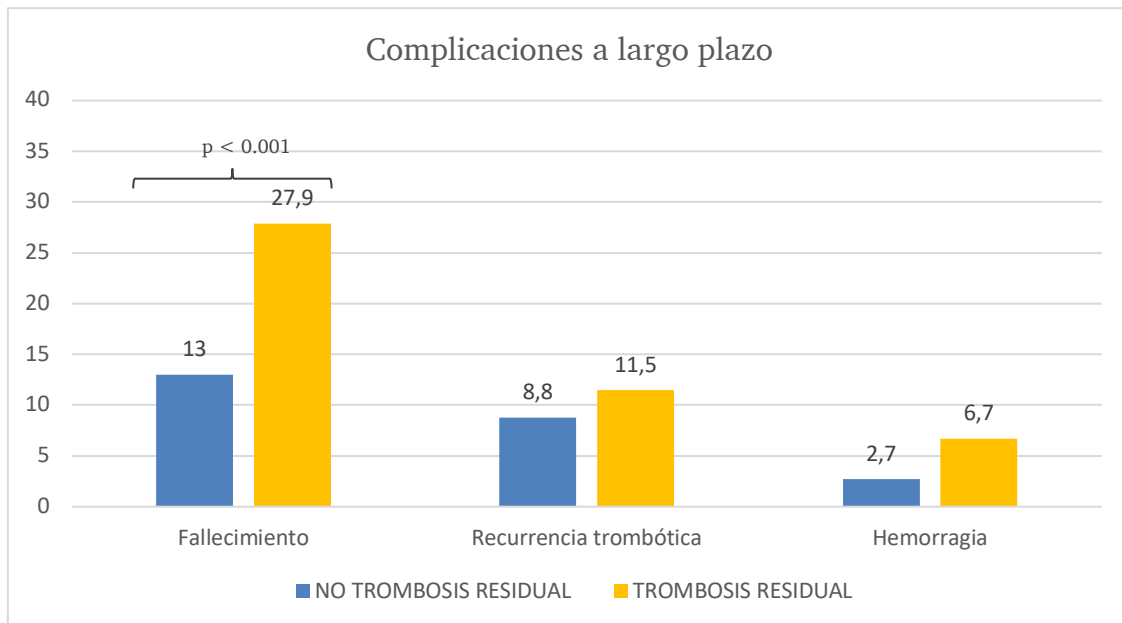


Figura 20. Diagrama de barras. Diferencias en las complicaciones a largo plazo entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento.

Tabla 16. Análisis comparativo de las recurrencias trombóticas entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento.

	No trombosis residual (n: 115)	Trombosis residual (n: 61)	p valor
N total recurrencias – n (%)	10 (8.7)	7 (11.5)	0.279
Tipo recurrencia			
• TVP	6 (3.4)	6 (9.8)	
• EP	3 (2.6)	0	
• TVS	1 (0.8)	1 (1.7)	
Recurrencia TVP ¹			
• Ipsilateral	6 (100)	7 (100)	0.110
• Contralateral	0	0	

¹ Hubo 1 recurrencia ipsilateral en forma de TVS en el grupo sin trombosis residual.

8.6.1.7 Análisis comparativo de signos y síntomas de síndrome post-trombótico a los doce meses del evento trombótico entre el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa del vaso al final del seguimiento.

Realizamos un análisis comparativo en nuestra población de estudio sobre la prevalencia de los diferentes signos y síntomas relacionados con el SPT a los 12 meses del evento trombótico.

Al comparar entre el grupo de pacientes con trombosis residual y la cohorte de pacientes con recanalización completa del vaso, los pacientes que presentaban trombosis residual presentaban de forma significativa mayor tasa de dolor (66.1% frente 45.7%; $p= 0.016$); prurito (44.7% frente 15.7%; $p<0.001$); parestesias (44,9% frente 14,6%; $p<0.001$); edema (76,9% frente 47.2%; $p=0.001$); induración cutánea (48.1% frente 25.6%; $p= 0.006$); hiperpigmentación (52.7% frente 27.6%; $p= 0.003$); circulación colateral (55.8% frente 29.2%; $p=0.002$); dolor en la pantorrilla (39.6% frente 22.5%; $p=0.029$) (Tabla 17 y Figura 13).

No encontramos diferencias significativas en relación con la prevalencia de calambres (29.2% frente 18%; $p= 0.131$); sensación de pesadez de la extremidad afectada (66% frente 56.8%; $p=0.290$) ni en el antecedente de úlcera venosa (3.8% frente 1.1%; $p= 0.288$) (Figura 13).

La prevalencia de SPT fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con trombosis residual, tanto a los 12 meses como a los 24 meses del seguimiento tras el evento trombótico (Figura 21 y 22).

Tabla 17. Prevalencia signos y síntomas de SPT en el grupo de casos con trombosis residual y el grupo de pacientes con recanalización completa a los 12 y a los 24 meses.

	No trombosis residual (n: 90)	Trombosis residual (n:72)	P valor	No trombosis residual (n: 104)	Trombosis residual (n:60)	P valor
N %	12 meses			24 meses		
Dolor	35 (38.9)	44 (61.1)	0.004	8 (7.6)	13 (21.66)	0.002
	35/82 (42.7)	44/66 (66.7)		8/41 (19.5)	13 / 23 (56.5)	
Calambres	14 (15.5)	16 (22.2)	0.199	7 (6.7)	5 (8.3)	0.791
	14/78 (17.9)	16/59 (27.1)		7/37 (18.9)	5/23 (21.7)	
Pesadez	46 (51.1)	37 (51.38)	0.749	19 (18.2)	17 (28.3)	0.021
	46/78 (59)	37/60 (61.7)		19/43 (44.2)	17/23 (73.9)	
Prurito	11 (12.2)	23 (31.9)	0.002	7 (6.7)	8 (13.3)	0.121
	11/72 (15.3)	23/58 (39.7)		7/40 (17.5)	8/23 (34.8)	
Parestesias	6 (6.7)	28 (38.8)	<0.001	2 (1.92)	6 (10)	0.017
	6/72 (8.3)	28/59 (47.5)		2/39 (5.1)	6/23 (26.1)	
Edema	33 (36.7)	49 (68.1)	<0.001	11 (10.57)	15 (25)	0.001
	33/79 (41.8)	49/62 (79)		11/44 (25)	15/23 (65.2)	
Induración cutánea	20 (22.2)	28 (38.9)	0.017	2 (1.92)	11 (18.3)	<0.001
	20/79 (25.3)	28/63 (44.4)		2/39 (5.1)	11/23 (47.8)	
Hiperpigmentación	20 (22.2)	33 (45.83)	0.004	12 (11.53)	8 (13.3)	0.523
	20/76 (26.3)	33/66 (50)		12/42 (28.6)	8/22 (36.4)	
Circulación colateral	21 (23.3)	34 (47.2)	<0.001	14 (13.46)	11 (18.3)	0.22
	21/79 (26.6)	34/62 (54.8)		14/41 (34.1)	11/22 (50)	
Dolor en pantorrilla	16 (17.7)	25 (34.7)	0.015	6 (5.7)	5 (8.3)	0.419
	16/78 (20.5)	25/64 (39.1)		6/43 (14)	5/23 (21.7)	
Ulcera venosa	1 (1.1)	2 (2.8)	0.432	0	2 (3.3)	0.053
	1/79 (1.3)	2/63 (3.2)		0/40	2/22 (9.1)	

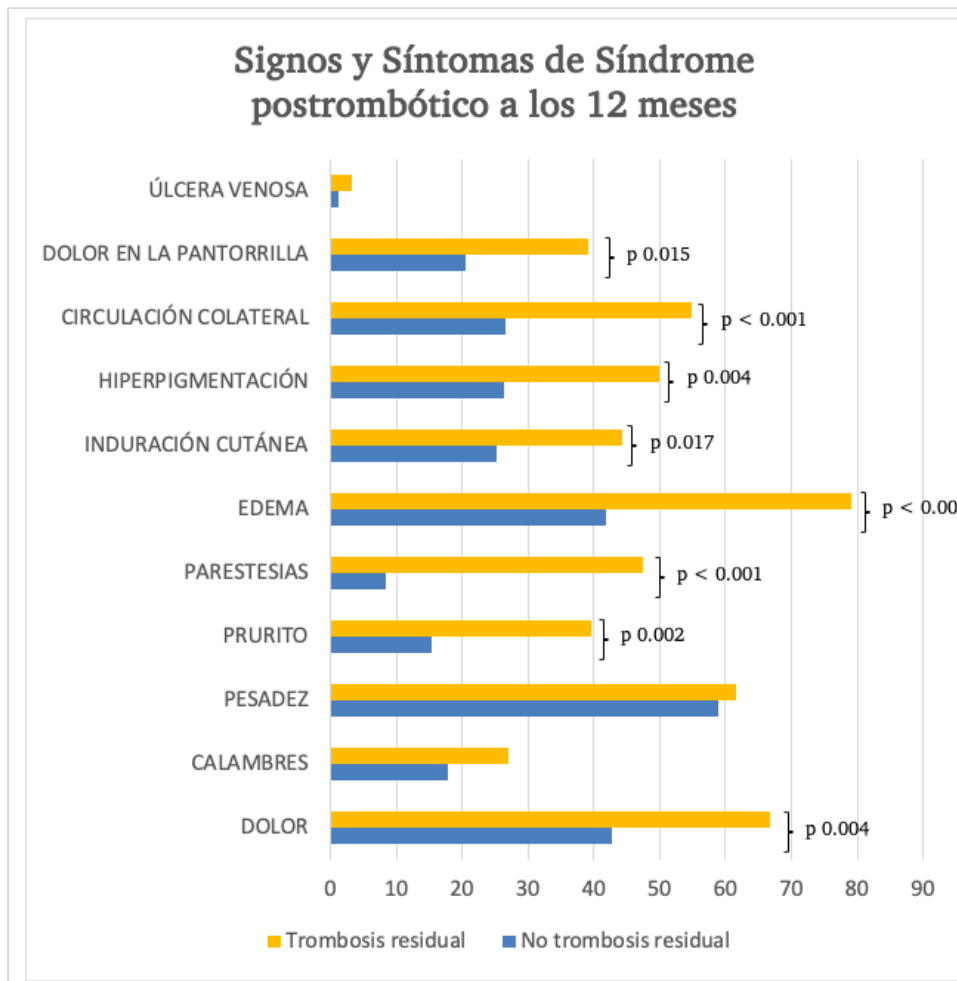


Figura 21. Diferencias signos síntomas SPT a los 12 meses de seguimiento.

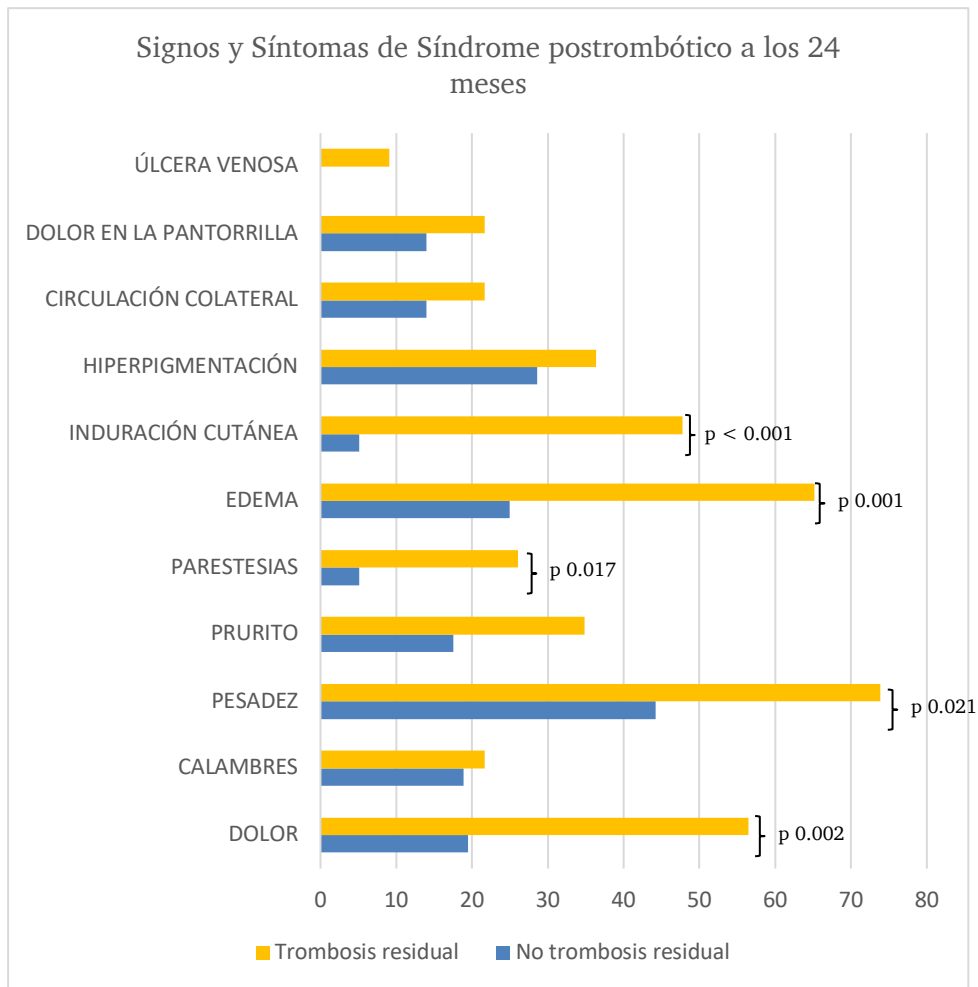


Figura 22. Diferencias signos síntomas SPT a los 24 meses de seguimiento.

* Dado que el número de pacientes que se perdió en el seguimiento fue superior a 50, se muestran los porcentajes sobre el total de pacientes analizados que presentaban el signo o síntoma en el seguimiento.

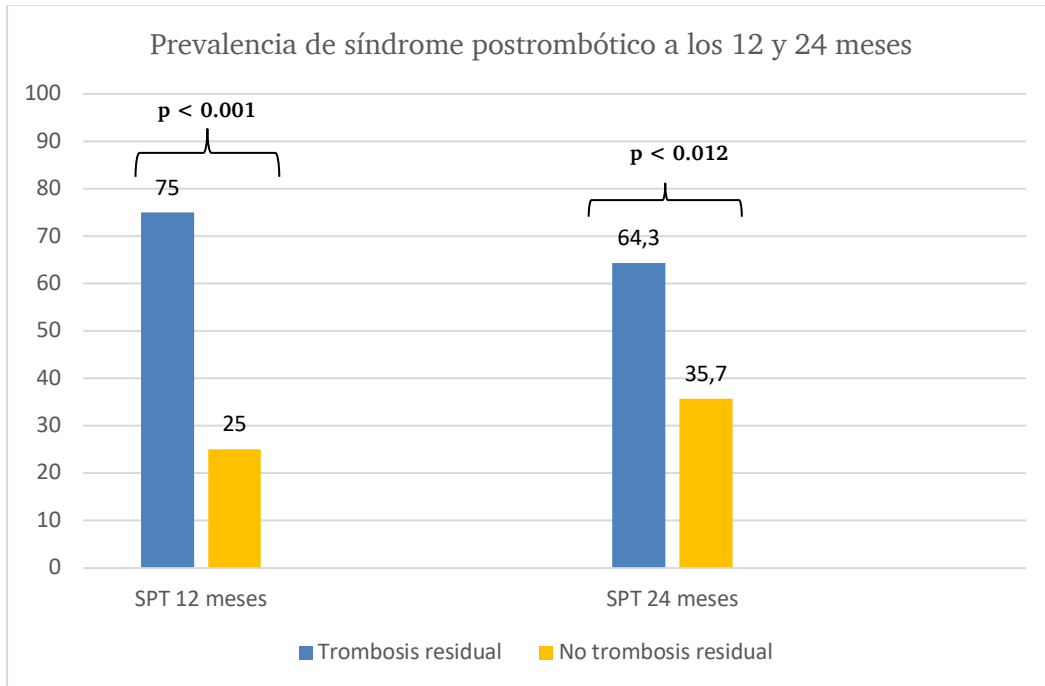


Figura 23. Diagrama de columnas. Prevalencia de síndrome posttrombótico a los 12 y 24 meses.

8.6.2. Análisis multivariado de los factores de riesgo asociados a la presencia de trombosis residual.

Realizamos un análisis multivariante en el que incluimos los distintos factores de riesgo relacionados con trombosis residual, elaborando diferentes modelos de predicción, mediante regresión logística binaria.

En nuestro modelo, la afectación ilíaco-femoro-poplítea fue el factor de riesgo independiente de trombosis residual con mayor OR (OR 3,41; IC95 1.49-7.81). El tratamiento a largo plazo con AVK (OR 2.19; IC95 1.05-4.56) también fue un factor de riesgo independiente de trombosis residual al final del seguimiento. Por otro lado, el empleo de técnicas endovasculares fue un factor protector independiente en el desarrollo de trombosis residual (OR 0.26, IC95 0.11-0.61).

Tabla 18. Modelo multivariable de regresión logística binaria con los factores de riesgo independientes de trombosis residual al final del seguimiento.

	B	Error estándar	OR	IC95%	<i>p</i> valor
TVP ilíaco-femoro-poplítea	1.22	0.42	3.41	1.49-7.81	0.004
TVP ilíaca con afectación territorio superficial	-1.65	1.12	0.19	0.02-1.73	0.141
AVK a largo plazo	0.786	0.37	2.19	1.05-4.56	0.035
Técnicas endovasculares	-1.35	0.436	0.258	0.11-0.6	0.002
Elevación persistente de dímero D	0.765	0.503	2.14	0.8-5.75	0.129

8.7. ANÁLISIS DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS RELACIONADOS CON EL SÍNDROME POSTROMBÓTICO

8.7.1. Análisis de la prevalencia de factores de riesgo relacionados con el desarrollo de SPT.

Analizamos en nuestra población los factores de riesgo relacionados con la presencia de síndrome postrombótico, como está descrito en la literatura.

En el análisis univariante (Tabla 19), una mediana de edad más alta (69.32 años frente a 51.43 años), la mayor prevalencia de trombosis residual (75% frente a 31.6%), una mayor frecuencia de dímero D persistentemente elevado (27.1% frente a 9.7%) y el tener un INR subterapéutico >20% del tiempo los primeros 3 meses del tratamiento anticoagulante en aquellos que recibieron antivitamina K (52% frente a 24.1%), fue significativamente mayor en la cohorte de paciente con SPT en comparación con aquellos que no presentaban SPT a los 12 meses del seguimiento (tabla 8).

Realizamos un análisis multivariante en el que incluimos los distintos factores de riesgo de relacionados con trombosis residual, elaborando diferentes modelos de predicción, mediante regresión logística binaria.

En nuestro modelo, la trombosis residual fue el factor de riesgo independiente de SPT con mayor OR (OR 6.3; IC95 2.74 – 14.5). La elevación persistente del dímero D (OR 3.26; IC95 1.1 – 9.7) y la edad (OR 1.02; IC95 1.003 – 1.042) también se constituyeron como factores de riesgo independiente de SPT a los 12 meses de seguimiento (Tabla 20).

Tabla 19. Análisis univariante de los factores de riesgo relacionados con SPT entre pacientes con y sin diagnóstico de SPT a los 12 meses de seguimiento

	Presencia de SPT	No presencia de SPT	p_valor
Pacientes - n (%)	50 (28.4)	126 (71.59)	
Edad (años)- Me (RIC)	69.32 (13.51)	51.43 (32.87)	0.02
Sexo femenino	26 (52)	75 (59.52)	0.363
TVP ipsilateral previa	7 (14)	11 (8.7)	0.485
Peso (kg)- Med (RIC)	78 (67.7-87)	72 (62-82)	0.08
Trombosis residual	36 (75)	36 (31.6)	<0.001
DD al diagnóstico (ng/ml)- Med (RIC)	6189 (3310.7-15896.7)	5748 (3268-9902)	0.082
Elevación persistente del DD	13 (27.1)	11 (9.7)	0.005
INR subterapéutico >20% del tiempo los primeros 3 meses del tratamiento	13 (52)	7 (24.1)	0.035

DD: dímero D; TR: trombosis residual; TVP: trombosis venosa profunda

Tabla 20. Modelo multivariable de regresión logística binaria con los factores de riesgo independientes de síndrome postrombótico a los 12 meses de seguimiento.

	B	Error estándar	OR	IC95%	p valor
Elevación persistente DD	1.184	0.55	3.26	1.1 – 9.7	0.033
TR a los 12 meses	1.841	0.42	6.3	2.74 – 14.5	<0.001
Edad	0.022	0.01	1.02	1.003 – 1.042	0.027
Peso	0.009	0.01	1.009	0.98 – 1.03	0.474

DD: dímero D; TR: trombosis residual

8.7.2 Análisis comparativo del territorio afectado por el evento trombótico y la presencia de síndrome posttrombótico durante el seguimiento.

La afectación del territorio ilíaco-femoro-poplíteo, fue de forma significativa más frecuente en el grupo de pacientes con SPT en comparación con el grupo de pacientes sin SPT a los 12 meses, 19.9% frente a 8.5%, respectivamente ($p=0.033$). A los 24 meses no encontramos diferencias entre la extensión del territorio afectado y la prevalencia de SPT.

En cuanto al tipo de vena ilíaca afectada, así como la afectación de vena cava inferior, no encontramos diferencias significativas entre la localización de la trombosis y la prevalencia de SPT.

8.7.3. Análisis comparativo entre nuestros dos grupos de estudio sobre la prevalencia de signos y síntomas relacionados con el síndrome posttrombótico a los 12 y 24 meses de seguimiento.

En la tabla 14 se recogen todos los datos de prevalencia en relación con los diferentes signos y síntomas relacionados con el SPT durante el seguimiento a largo plazo en los pacientes de nuestra cohorte, comparando entre el grupo de paciente sometidos a técnicas endovasculares como parte del tratamiento del evento trombótico, frente a aquellos que sólo recibieron anticoagulación aislada.

A los 12 meses, la presencia de edema en el miembro afectado, y la hiperpigmentación cutánea fueron más prevalentes en el grupo de pacientes que fueron tratado con anticoagulación aislada 54.45% frente 40% ($p=0.019$), y 37.19% frente 18.18% ($p=0.004$), respectivamente (Figura 24)

A los 24 meses de seguimiento, aunque la prevalencia de edema fue mayor en el grupo que no fue sometido a técnicas endovasculares, no llegó a alcanzar la significación estadística. Fue destacable la mayor frecuencia de induración cutánea en el grupo de pacientes que sólo recibió anticoagulación aislada en comparación con el grupo tratado con técnicas endovasculares, 31% frente 4.8% ($p=0.018$) (Figura 25).

8. RESULTADOS

Para nuestra definición de síndrome postrombótico, no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos del estudio, ni en el análisis a los 12 meses ni a los 24 meses de seguimiento (Figura 26)

Tabla 14. Prevalencia de signos y síntomas relacionados con el síndrome postrombótico a los 12 y 24 meses de seguimiento en nuestra cohorte de pacientes.

	Técnica endovascular	Anticoagulación aislada	P valor	Técnica endovascular	Anticoagulación aislada	P valor
N %	12 meses			24 meses		
Dolor	27 (49.09) ** 27/48 (56.3)	55 (45.45) 55/106 (51.9)	0,61	7 (12.7) 7/21 (33.3)	15 (27.27) 15/44 (34.1)	0,952
Calambres	10 (18.18) 10/49 (20.4)	22 (18.18) 22/93 (23.7)	0.660	2 (3.6) 2/20 (10)	11 (20) 11/41 (26.8)	0.132
Pesadez	31 (56.36) 31/48 (64.6)	56 (46.22) 56/95 (58.9)	0.514	14 (25.4) 14/24 (58.3)	23 (41.81) 23/43 (19)	0.702
Prurito	13 (23.6) 13/47 (27.7)	23 (19) 23/88 (26.1)	0.849	6 (10.9) 6/23 (26.1)	10 (18.18) 10/41 (24.4)	0.88
Parestesias	8 (14.54) 8/46 (17.4)	27 (22.31) 27/91 (29.7)	0.120	3 (2.47) 3/22 (13.6)	6 (10.9) 6/41 (14.6)	0.914
Edema	22 (40) 22/48 (45.8)*	66 (54.45) 66 /100 (66)*	0.019	6 (10.9) 6/24 (25)	21 (38.18) 21/44 (47.7)	0.067
Induración cutánea	12 (21.81) 12/48 (25)	41 (33.88) 41/101 (40.6)	0.063	1 (1.8) 1/21 (4.8)*	13 (23.63) 13/42 (31) *	0.018
Hiperpigmentación	10 (18.18) 10/48 (20.8)*	45 (37.19) 45/100 (45)*	0.004	7 (12.7) 7/24 (29.2)	14 (25.45) 14/41 (34.1)	0.679
Circulación colateral	43 (78,18) 43/101 (42.6)	15 (12.39) 15/47 (31.9)	0,216	9 (16.36) 9/23 (39.1)	17 (30.9) 17/41 (41.5)	0.033
Dolor en pantorrilla	15 (27.27) 15/49 (30.6)	29 (23.96) 29/100 (29)	0.839	5 (9.09) 5/24 (20.8)	7 (12.72) 7/43 (16.3)	0.641
Úlcera venosa	0/46	5 (4.1) 5/102 (4.9)	0.127	0	3/39 (7.7)	0,923

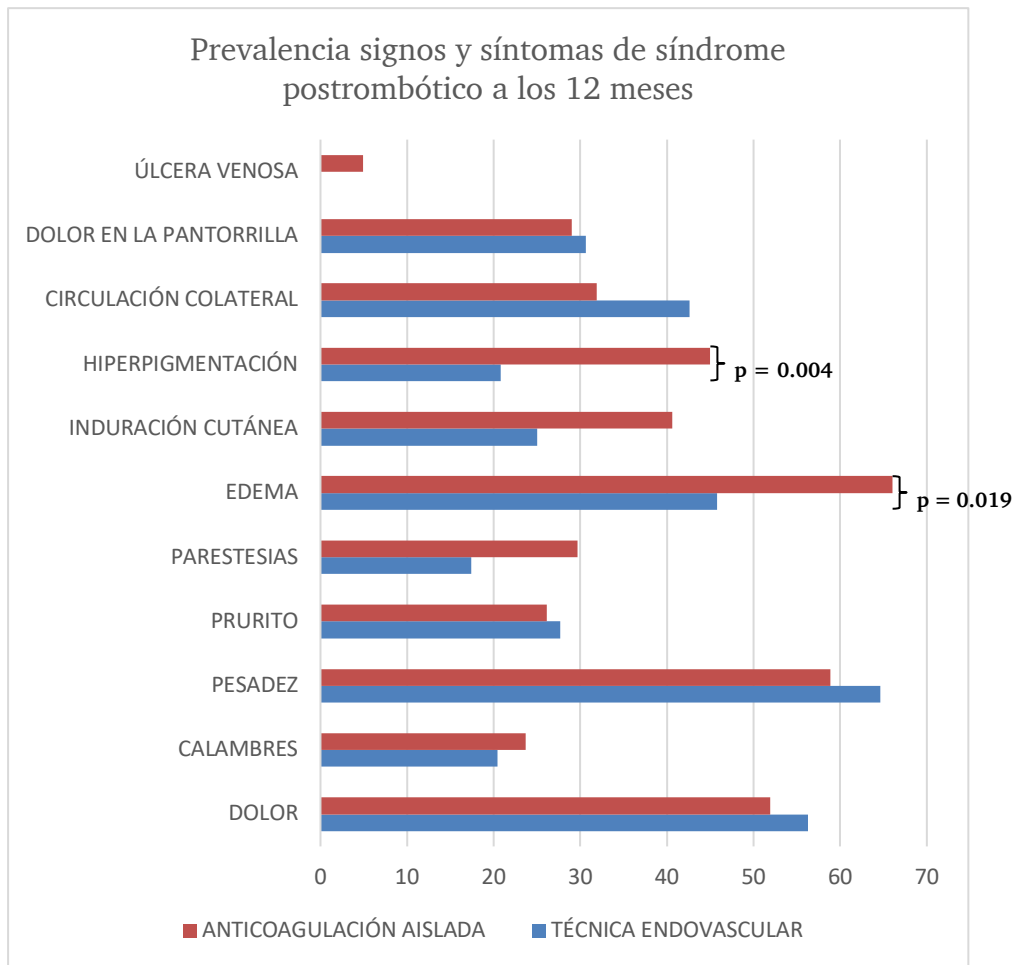


Figura 24. Diagrama de barras agrupado. Análisis comparativo de la prevalencia de signos y síntomas de síndrome postrombótico en el seguimiento a los 12 meses entre el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares frente a los que recibieron anticoagulación aislada.

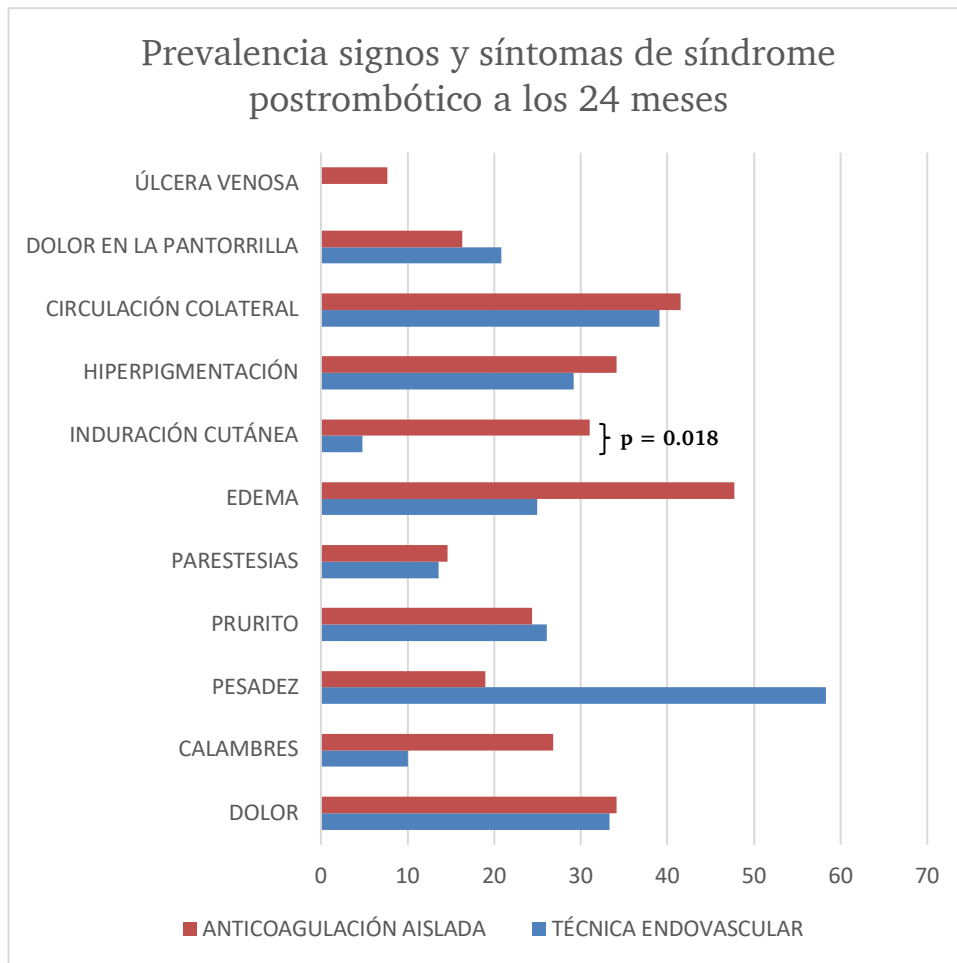


Figura 25. Diagrama de barras agrupado. Análisis comparativo de la prevalencia de signos y síntomas de síndrome postrombótico en el seguimiento a los 24 meses entre el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares frente a los que recibieron anticoagulación aislada.

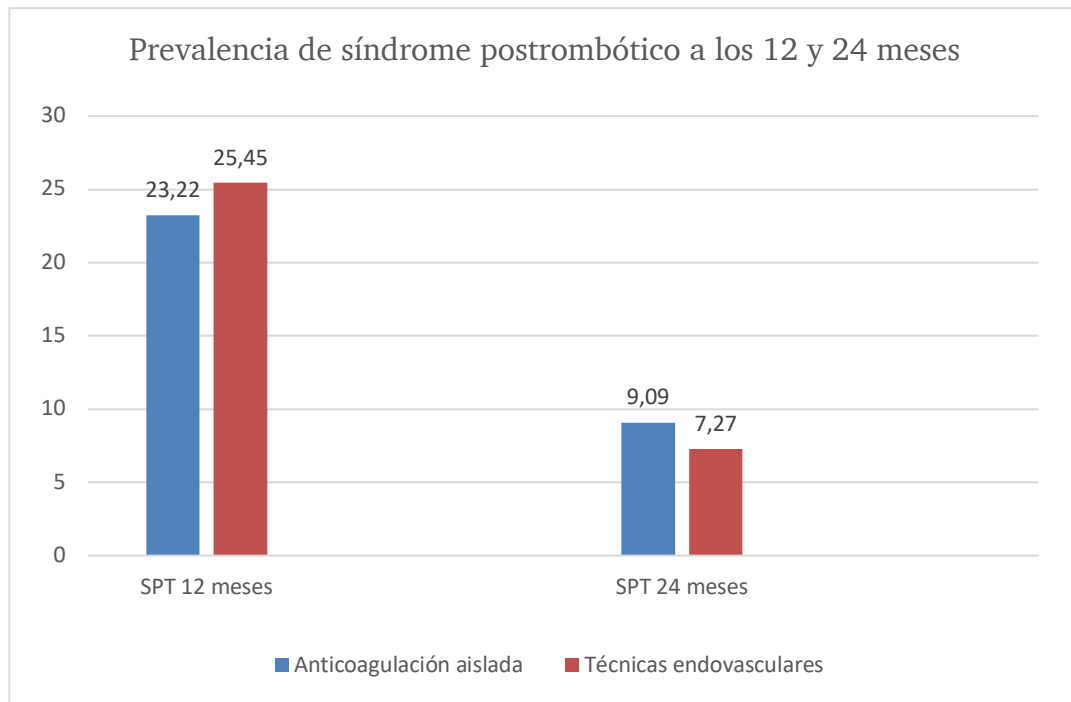


Figura 26. Diagrama de columnas. Prevalencia de síndrome postrombótico a los 12 y 24 meses.

8.8. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS COMPLICACIONES TROMBÓTICAS Y HEMORRÁGICAS ENTRE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TÉCNICAS ENDOVASCULARES Y LOS PACIENTES QUE RECIBIERON ANTICOAGULACIÓN AISLADA.

Al analizar los resultados sobre complicaciones hemorrágicas y trombóticas a largo plazo en los dos grupos de interés del estudio, los pacientes sometidos a técnicas endovasculares como parte del tratamiento antitrombótico y los pacientes que recibieron anticoagulación aislada, no encontramos diferencias significativas (Tabla 21).

Podemos destacar que en el grupo de anticoagulación aislada hubo 13/121 (10.7%) recurrencias trombóticas, de las cuales 9 (69.2%) fueron como TVP, 1 (7.7%) como TVS y 3 (23.1%) como TEP (Tabla 21). En la cohorte de pacientes que se sometieron a técnicas endovasculares hubo 4/55 (7.3%) recurrencias trombóticas, de las cuales 3 (75%) fueron como TVP y 1 (25%) como TVS. En ambos grupos, los casos de recurrencias como TVP, el 100% se produjeron sobre el mismo miembro que el primer evento trombótico (Tabla 21).

En cuanto a las hemorragias mayores, en el grupo de paciente que recibió anticoagulación aislada se produjeron 6/121 (5%) casos, de las cuales 5/6 (83.3%) precisaron transfusión de hematíes y 5/6 (83.3%) colocación de filtro de vena cava inferior. La localización de la hemorragia fue más prevalente a nivel gastrointestinal 4/6 (66.7%), seguida de la cerebral 2/6 (33.3%) (Tabla 21). En el caso de la cohorte de pacientes que recibieron tratamiento con técnicas endovasculares, hubo 1/55 (1.8%) caso, que precisó transfusión de concentrados de hematíes, de origen gastrointestinal y no se colocó filtro de vena cava inferior (Tabla 11).

La mortalidad durante el seguimiento fue mayor en el grupo de pacientes que no se sometieron a técnicas endovasculares, 32/121 (26.4%), mientras que en el grupo comparativo no se produjo ningún caso ($p < 0.001$) (Tabla 21).

Tabla 21. Análisis univariante de la prevalencia de eventos adversos durante el seguimiento a largo plazo entre el grupo de pacientes sometidos a técnicas endovasculares frente la cohorte de pacientes que recibieron anticoagulación aislada.

	No técnicas endovasculares (n:121)	Trombectomía/ Trombolisis (n:55)	p valor
Defunción	32 (26.4)	0	<0.001
Recidiva tromboembólica	13 (10.7)	4 (7.3)	0.470
Tipo de recurrencia			
TVP	9 (69.23)	1 (25)	0.424
TVS	3 (23.07)	1 (25)	
EP	1 (7.69)	2 (50)	
Localización recurrencia TVP/TVS			
Ipsilateral	10 (83.3)	2 (100)	0.290
Otros	2 (16.6)	0	
Finalización del tratamiento anticoagulante previo a la recurrencia	8 (61.5)	1 (25)	0.153
Hemorragia	6 (4.95)	1 (1.8)	0.348
Trasfusión hematías	5 (83.33)	1 (100)	0.412
Localización hemorragia			
Punto punción	1 (16.7)	0	0.792
Gastrointestinal	4 (66.7)	1 (100)	
Neurológico	1 (16.7)	0	
Genitourinario	0	0	
Otros	0	0	
Filtro vena cava	5 (83.33)	0	0.131
Finalizado tratamiento momento hemorragia	3 (50)	0	0.245
Otras reacciones adversas	4 (3.3)	0	0.178

8.9. ANÁLISIS DEL SUBGRUPO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE MAY THURNER.

8.9.1 Características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes con Síndrome de May Thurner

De nuestra población, 37/176 (21.02%) de los pacientes se diagnosticaron de un síndrome de May Thurner (SMT), siendo más prevalente en mujeres, 26/37 (70.3%), frente 75/139 (53.9%) en el grupo de pacientes sin SMT ($p=0.059$) (Tabla 22). La media de edad fue menor en el grupo de pacientes con SMT, 43 años, frente a 60 años en el grupo de pacientes sin SMT.

En los pacientes con SMT fue menos frecuente la presencia de factores de riesgo cardiovascular en comparación con la cohorte sin SMT, entre los que destaca la hipertensión arterial, 13.5% frente a 41.7% ($p=0.001$), y la dislipemia, 2.7% frente a 36.7% ($p<0.001$), respectivamente (Tabla 22).

Las cifras de Hb fueron más bajas en el grupo de pacientes sin SMT, con una mediana de 12 g/dl frente a 12.7 g/dl en la cohorte de pacientes diagnosticados de SMT. No encontramos otras diferencias significativas en cuanto a comorbilidad asociada entre ambos grupos. En cuanto a medicación crónica, en nuestro grupo de pacientes sin SMT fue más prevalente la toma de medicación concomitante, destacando el uso de tratamiento antidepresivo (11.5% Vs 0%, $p=0.03$), neurolépticos (5.4% Vs 19.4%, $p=0.041$) y otros tipos de medicación psicotrópica (8.1% Vs 23.7%, $p=0.036$) (Tabla 22).

Cuando analizamos la prevalencia de factores de riesgo de ETEV nos encontramos que el antecedente de neoplasia (5.4% Vs 28.1, $p=0.004$), incluyendo la neoplasia metastásica (0% Vs 15.8%, $p=0.011$), y el antecedente de inmobilizado durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico (13.5% Vs 42.4%, $p=0.001$), fue más prevalente en el grupo de pacientes sin diagnóstico de SMT. Mientras que el antecedente familiar de ETEV (27% Vs 10.1%, $p=0.008$), haber realizado un viaje superior a 6 horas últimas 3 semanas (13.5% Vs 1.4%, $p<0.001$) y el uso de tratamiento hormonal en los últimos 2 meses (37.8 Vs 10.1% $p<0.001$) fue más frecuente en la cohorte de pacientes con SMT (Tabla 22).

Tabla 22. Análisis univariante de las características clínicas, analíticas y socio-demográficas en los pacientes con Síndrome de May-Thurner.

	SMT (n:37)	No SMT (n:139)	p valor
Sexo - n (%)			0.059
Hombre	11 (29.7)	64 (46.1)	
Mujer	26 (70.3)	75 (53.9)	
Edad (años)- Med (RIC)	42.84 (29.6-52.21)	60.4 (44.9-75.9)	0.154
Peso (kg)- Med (RIC)	76.4 (58.5-86.1)	72 (65-82)	0.425
FRCV - n (%)			
Hipertensión arterial	5 (13.5)	58 (41.7)	0.001
Dislipemia	1 (2.7)	51 (36.7)	<0.001
Diabetes Mellitus	3 (8.1)	21 (15.2)	0.264
Diabetes Mellitus con lesión órgano diana	3 (8.1)	13 (9.6)	0.787
Tabaquismo	10 (27)	50 (36.8)	0.322
Comorbilidad - n(%)			
EPOC	1 (2.7)	12 (8.8)	0.210
Insuficiencia cardíaca	0	11 (8)	0.076
Fibrilación auricular	0	4 (2.9)	0.295
Cardiopatía isquémica	0	11 (8.1)	0.076
Enfermedad vascular periférica	0	13 (9.4)	0.052
Enfermedad cerebrovascular	0	13 (9.4)	0.052
Demencia	0	9 (6.5)	0.111
Enfermedad renal crónica	1 (2.7)	6 (4.4)	0.650
Patología del tejido conectivo	2 (5.4)	5 (3.6)	0.468
Enfermedad ulcerosa	1 (2.7)	6 (4.3)	0.650
Infección por VIH	0	0	
Patología hepática	0	1 (0.7)	0.605
Sangrado mayor reciente	0	2 (1.4)	0.461

Continuación ...

8. RESULTADOS

	SMT (n:37)	No SMT (n:139)	p valor
Laboratorio			0.059
Creatinina (mg/dl) - Med (RIC)	0.65 (0.57-0.76)	0.78 (0.63-0.99)	0.169
Hemoglobina (g/dl) - Med (RIC)	12.7 (11.9-13.3)	12 (10.5-13.3)	0.014
Plaquetas (x 10 ³ /uL)- Med (RIC)	256 (196.5-324.5)	245 (185-318)	0.325
Proteína C reactiva (ng/dL)- Med (RIC)	4.5 (2.35-6.1)	4.5 (2.37-7.9)	0.196
Dímero D (ng/ml) - Med (RIC)	4562 (2325.5- 9571.5)	5829 (3554.7- 14245.2)	0.195
Medicación concomitante al diagnóstico – n(%)			
Corticoesteroides	2 (5.4)	18 (13)	0.195
Antiagregantes	0	7 (5)	0.164
Antidepresivos	0	16 (11.5)	0.03
Neurolépticos	2 (5.4)	27 (19.4)	0.041
Otros psicotrópicos	3 (8.1)	33 (23.7)	0.036
Factores riesgo ETEV - n (%)			
Neoplasia	2 (5.4)	39 (28.1)	0.004
Neoplasia metastásica	0	22 (15.8)	0.011
Cirugía últimos 2 meses	2 (5.4)	25 (18)	0.054
Inmovilizado durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico	5 (13.5)	59 (42.4)	0.001
Antecedentes ETEV	6 (16.2)	15 (10.8)	0.366
Antecedentes familiares de ETEV	10 (27)	14 (10.1)	0.008
Viaje superior a 6 horas últimas 3 semanas	5 (13.5)	2 (1.4)	<0.001
Tratamiento hormonal (estrógenos, progestágenos, moduladores de receptores de estrógenos...) en los últimos 2 meses.	14 (37.8)	14 (10.1)	0.000
Embarazo	0	2 (1.4)	0.463
Varices en extremidades inferiores	7 (18.9)	13 (9.4)	0.103
Parto en los dos últimos meses	1 (2.7)	0	0.052

8.9.2. Análisis comparativo del tratamiento antitrombótico en el grupo de pacientes con síndrome de May Thurner.

8.9.2.1 Tratamiento médico antitrombótico en el grupo de pacientes con síndrome de May Thurner.

El tratamiento antitrombótico más empleado en ambos grupos de pacientes fue la anticoagulación con fármacos anti-vitamina K (AVK), sin encontrar diferencias significativas entre las dos cohortes de pacientes. Cuando analizamos otras opciones de tratamiento anticoagulante empleadas, observamos que el uso de heparinas de bajo peso molecular fue menos prevalente en el grupo de pacientes con SMT (10.8% Vs 35.5%, $p=0.004$), mientras que el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) fue más frecuente (37.83% vs 20.86%, $p=0.033$) en comparación con la cohorte de pacientes sin SMT. La prevalencia del uso de tratamiento antiagregante fue mayoritaria en el grupo de pacientes con SMT, 37.8% vs 3.5% ($p<0.001$), respectivamente (Tabla 23).

Al analizar aquellos pacientes en los que se suspendió el tratamiento anticoagulante nos encontramos que 24/37 (64.9%) de los pacientes con SMT suspendieron la terapia anticoagulante, frente a 42/139 (30.2%), del grupo de pacientes sin SMT ($p<0.001$). De los 24 pacientes del grupo con SMT a los que se suspendió el tratamiento anticoagulante, 20/24 (83.3%) recibieron antiagregación posterior (Tabla 23) De los 4 pacientes que no recibieron tratamiento antiagregante tras suspender la terapia anticoagulante, 2 fueron por sangrados previos, 1 se negó a mantener tratamiento crónico y del paciente restante no disponemos de datos sobre el tratamiento prescrito después de suspender la anticoagulación.

En el grupo de pacientes sin diagnóstico SMT se suspendió el tratamiento anticoagulante en 42/139 (30.2%), de los cuales se continuó con tratamiento antiagregante en 6/42 (14.3%) pacientes (Tabla 23).

Cuando analizamos otros tipos de terapia a largo plazo, observamos que el uso de sulodexida (25% Vs 10.1%; $p=0.019$) y de medias de compresión (71.4% Vs 44.20%, $p=0.004$), fue más prevalente en el grupo de pacientes con SMT (Tabla 23).

Tabla 23. Análisis univariante del tratamiento antitrombótico pautado en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de May-Thurner.

	SMT (n:37)	Total (n:139)	p valor
Terapia a largo plazo – n (%)			
Antagonistas de la vitamina K	19 (51.4)	61 (43.9)	0.418
Heparina bajo peso molecular	4 (10.8)	49 (35.5)	0.004
Anticoagulantes orales acción directa	14 (37.83)	29 (20.86)	0.033
• Apixabán 5 mg / 12 h	7 (50)	9 (6.5)	
• Apixabán 2,5 mg/12 h	1 (7.14)	10 (7.2)	
• Rivaroxabán 20 mg / 24 h	1 (7.14)	3 (2.2)	
• Rivaroxabán 10 mg / 24 h	1 (7.14)	0	
• Edoxabán 60 mg / 24 h	4 (28.57)	7 (5)	
Antiagregación	14 (37.8)	5 (3.5)	<0.001
• Acido acetilsalicílico 100 mg	12 (85.7)	5	
• Clopidogrel 75 mg	2 (5.4)	0	
Terminaron tratamiento anticoagulante	24 (64.9)	42 (30.2)	<0.001
Antiagregación tras suspender anticoagulación	20 (83.3)	6 (14.3)	
No tratamiento	4 (21.7)	36 (25.89)	
Sulodexida	9 (25)	14 (10.1)	0.019
Medias de compresión	25 (71.4)	61 (44.20)	0.004

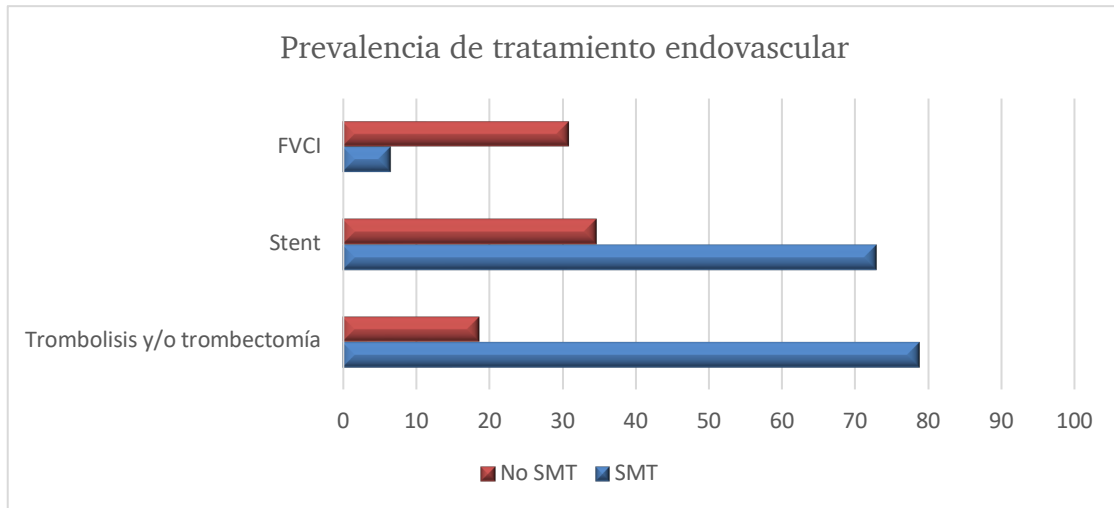
8.9.2.2 Tratamiento endovascular y antitrombótico en el grupo de pacientes con síndrome de May Thurner.

Al analizar el empleo de técnicas endovasculares comparando la cohorte de pacientes con SMT con el resto de población de nuestro estudio observamos que el empleo de trombólisis +/- trombectomía (78.4% vs 18.7%, $p < 0.001$) y la frecuencia de colocación de stent venoso (72.97% vs 34.6%, $p = 0.002$), fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con SMT (Figura 27).

En la cohorte de pacientes con SMT hubo 10 pacientes a los que no se colocó stent. En 4/10 (40%) no se conoce la razón por la que no se colocó stent. En los 6/10 (60%) restantes, no se colocó stent por no ser subsidiarios de intervencionismo a 4/6 (66.6%) debido a la falta de disponibilidad de radiología vascular en el momento del diagnóstico, o por diagnóstico tardío; en los otros 2/6 (33.3%) casos no se colocó stent venoso por no considerarse indicado ante ausencia de síntomas de gravedad.

De los 10 pacientes del grupo con diagnóstico de SMT a los que no se les colocó stent venoso, a 4/10 (40%) se les suspendió el tratamiento anticoagulante y a 2/4 (50%) se les pautó tratamiento antiagregante. De los 6/10 (60%) que no suspendieron la terapia anticoagulante, 2/6 (33.3%) se les mantuvo la anticoagulación de forma indefinida con ACOD y 4/6 (66.6%) con AVK.

La colocación de filtro de vena cava inferior fue más frecuente en el grupo de pacientes sin diagnóstico de SMT (30.8% Vs 6.7%, $p = 0.019$). No hubo diferencias en la aparición de eventos hemorrágicos entre ambos grupos (Tabla 24).



FVCI: filtro de vena cava inferior; SMT: síndrome de May Turner

Figura 27. Prevalencia del tratamiento endovascular antitrombótico empleado en la cohorte de pacientes con SMT.

Tabla 24. Análisis univariante del tratamiento endovascular antitrombótico pautado en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de May-Thurner.

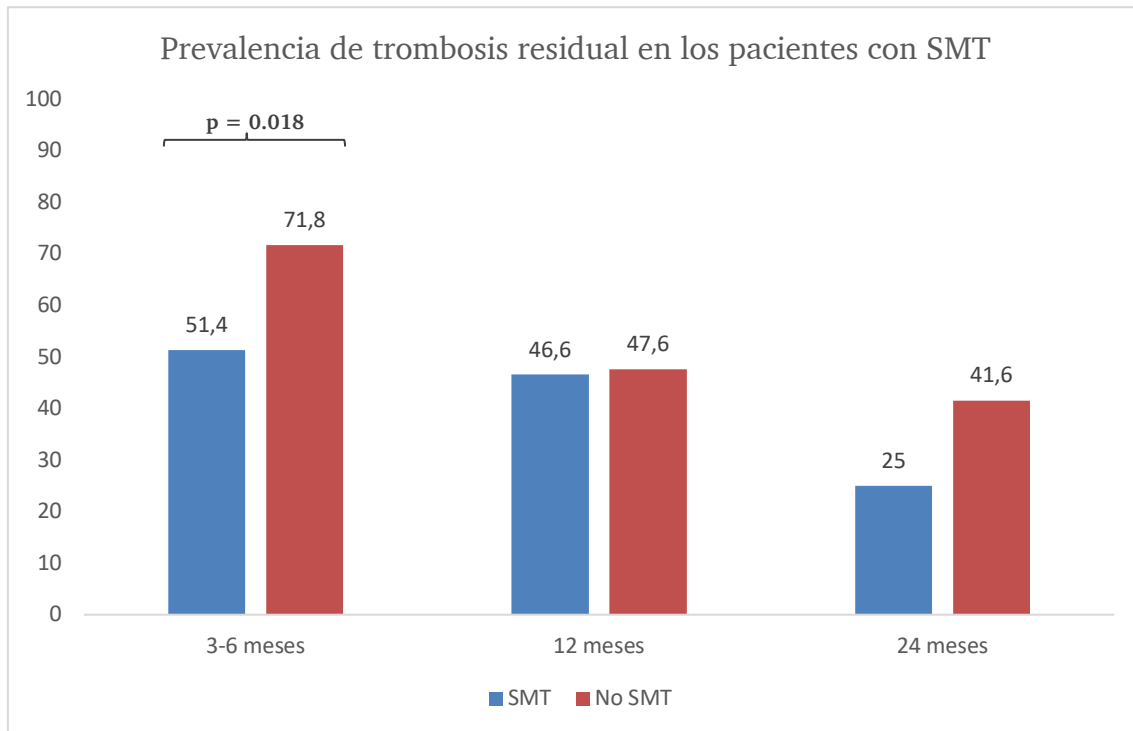
	SMT (n:37)	Total (n:139)	p valor
Técnicas endovasculares, n (%)	29 (78.4)	26 (18.7)	
- Trombectomía, n (%)	11 (37.9)	10 (38.5)	<0.001
- Trombolisis aislada, n (%)	7 (24.1)	3 (11.5)	
- Trombectomía más trombólisis, n (%)	11 (37.9)	13 (50)	
Trombectomía, n (%)	22 (59.5)	23 (16.5)	
- AngioJet, n (%)	6 (27.3)	15 (65.2)	0.011
- Aspirex, n (%)	16 (72.7)	8 (34.8)	
Colocación stent, n (%)	27 (72.97)	9 (34.6)	0.002
Sangrado tras técnicas, n (%)	2 (7.4)	2 (9.1)	0.83
Colocación FVCI profiláctico, n (%)	2 (6.7)	8 (30.8)	0.019

FVCI: filtro de vena cava inferior; SMT: síndrome de May Turner

8.9.3. Prevalencia de trombosis residual de los pacientes con diagnóstico de síndrome de May Thurner.

Cuando analizamos la prevalencia de trombosis residual comparando el grupo de pacientes con SMT con el resto de los pacientes del estudio, observamos que en los primeros 3-6 meses de seguimiento la presencia de trombosis residual fue significativamente más frecuente en la cohorte de pacientes sin diagnóstico de SMT, 71.8% frente a 51.4% ($p=0.018$), respectivamente. Aunque la prevalencia de trombosis fue mayor durante todo el seguimiento del estudio en la cohorte de pacientes sin diagnóstico de SMT, no encontramos diferencias entre ambos grupos al analizar la presencia de trombosis residual a los 12 y a los 24 meses del seguimiento (Figura 28).

Dentro del grupo de pacientes con SMT, analizamos si había diferencias en cuanto a la presencia de trombosis residual en función de la colocación de un stent venoso. Observamos que, para todos los períodos de seguimiento, 3-6 meses (100% Vs 50%; $p=0.002$), 12 meses (80% Vs 25.92%; $p=0.003$) y 24 meses (50% Vs 18.51%; $p=0.055$), la prevalencia en el grupo de pacientes a los que no se les colocó un stent venoso fue mayor en comparación con los pacientes que sí recibieron el dispositivo endovascular (Tabla 25).



SMT: síndrome de May Turner

Figura 28. Prevalencia de trombosis residual en la cohorte de pacientes con diagnóstico de Síndrome de May-Thurner.

Tabla 25. Análisis comparativo de la prevalencia de trombosis residual en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de May-Thurner a los que se les colocó un stent venoso.

Pacientes - n (%)	Total (n: 37)	SMT con stent (n: 27)	SMT sin stent (n: 10)	p valor
Trombosis residual 3-6 meses	19 (51.4)	9/18 (50)	10/10 (100)	0.002
Trombosis residual 12 meses	15 (40.5)	7/27 (25.92)	8/10 (80)	0.003
Trombosis residual 24 meses	10 (27)	5/27 (18.51)	5/10 (50)	0.055

SMT: síndrome de May Turner

8.9.4. Prevalencia de los signos y síntomas relacionados con el síndrome postrombótico en la cohorte de pacientes con diagnóstico de síndrome de May Thurner.

Analizamos la prevalencia de síntomas y signos relacionados con el síndrome postrombótico (SPT) a los 12 meses y 24 meses de seguimiento, comparando la cohorte de pacientes con SMT con el resto de los pacientes de nuestra población (Tabla 27).

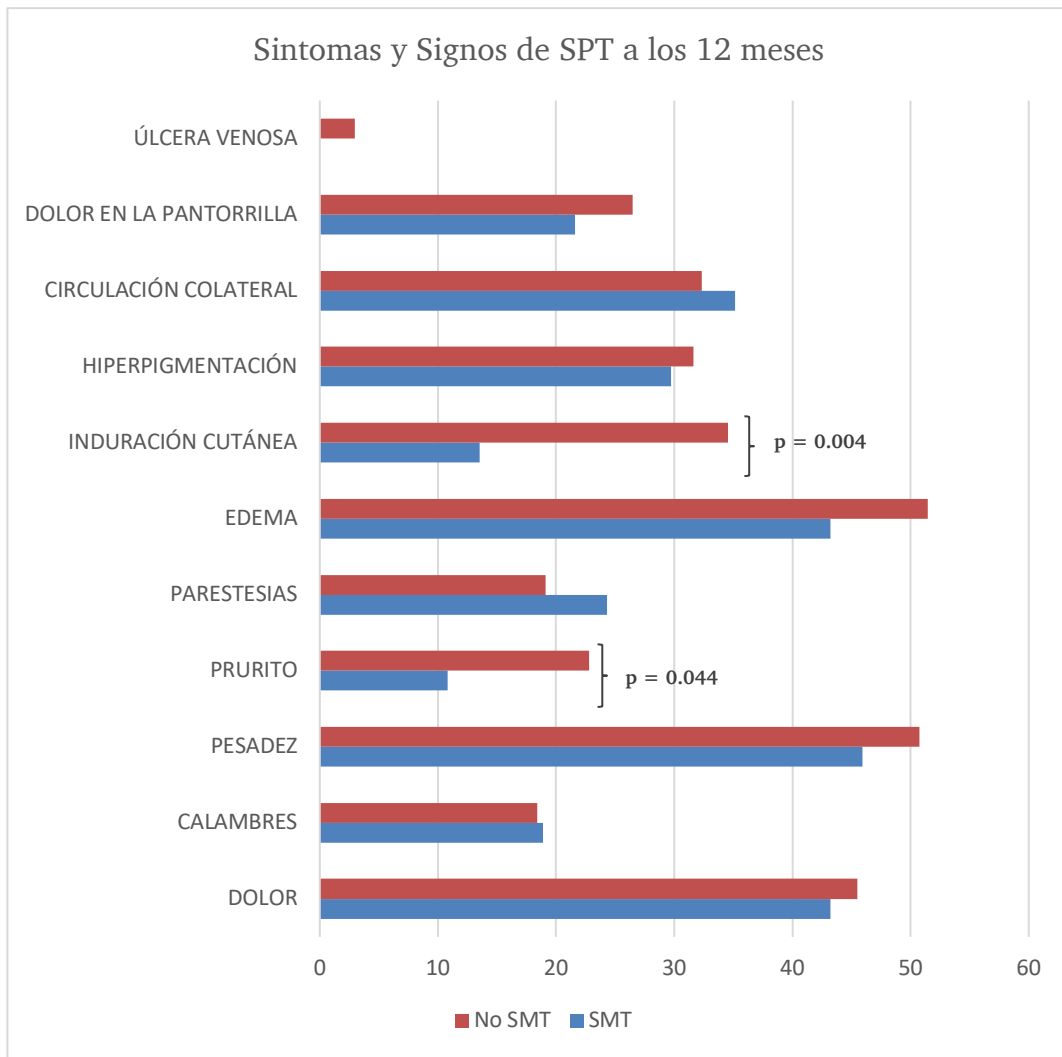
A los 12 meses de seguimiento, salvo en relación a la frecuencia de parestesias y de circulación colateral, que fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con SMT, el resto de los signos y síntomas relacionados con el SPT fueron más prevalentes en la cohorte de casos sin SMT (Tabla 16), destacando el prurito (12.5% Vs 30.4%; $p=0.044$), y la induración cutánea (14.7% Vs 41.6%; $p=0.004$) (Figura 29).

Cuando analizamos los datos a los 24 meses de seguimiento, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos de interés (Figura 30).

Tabla 27. Análisis univariante de los signos y síntomas de síndrome postrombótico en la cohorte de pacientes con diagnóstico de Síndrome de May-Thurner.

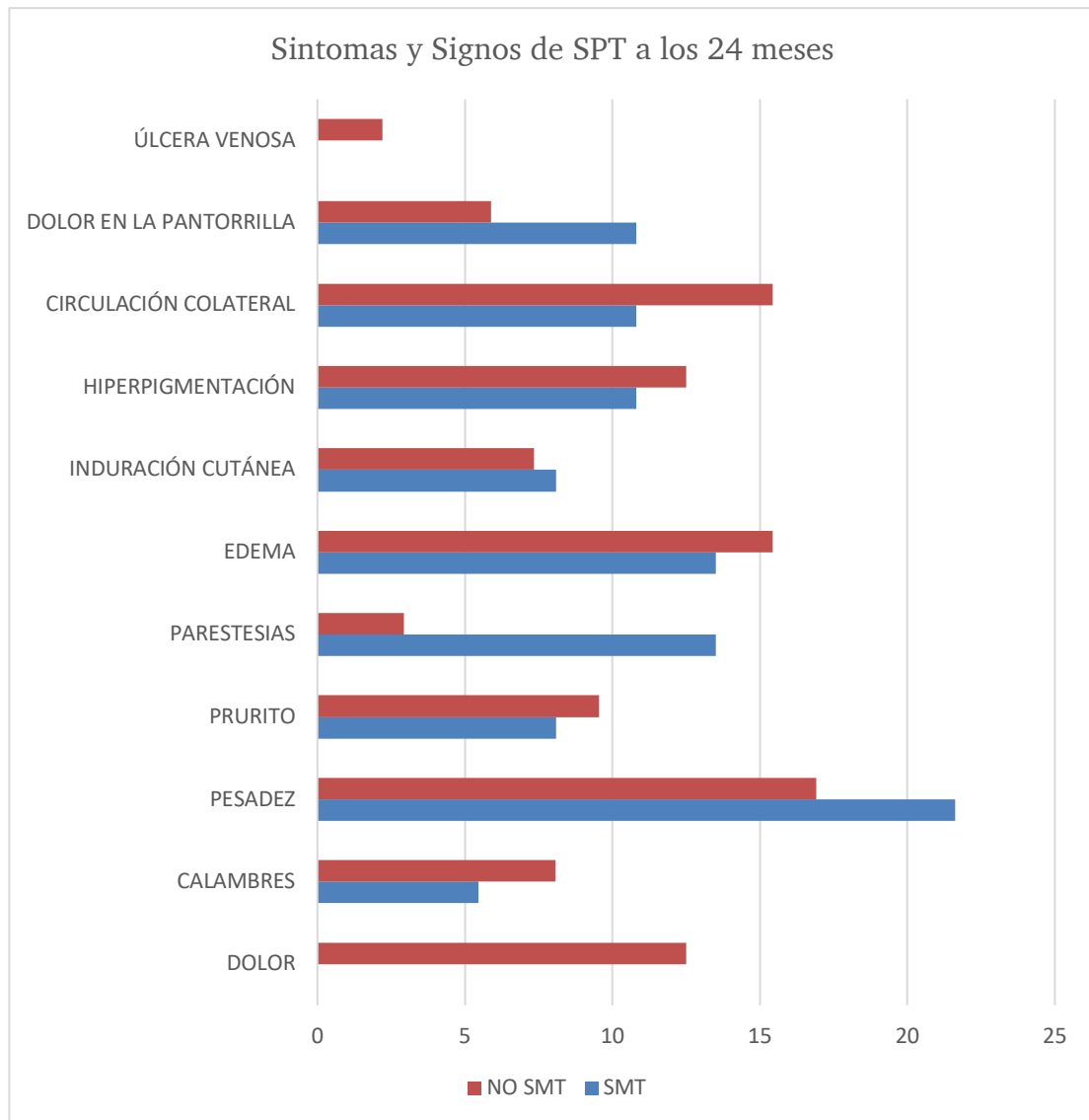
N %	SMT (n:37)	No SMT (n:139)	p valor	SMT (n:37)	No SMT (n:139)	p valor
	12 meses			24 meses		
Dolor	16 (43.24)	64 (45.45)	0.460	4 (10.81)	17 (12.5)	0.442
	16/34 (47.1)	64/118 (54.2)		4/16 (25)	17/48 (35.4)	
Calambres	7 (18.91)	25 (18.38)	0.9	2 (5.45)	11 (8.08)	0.258
	7/32 (21.9)	25/109 (22.9)		2/17 (10)	11/44 (25)	
Pesadez	17 (45.94)	69 (50.73)	0.299	8 (21.62)	23 (16.91)	0.313
	17/32 (53.1)	69/109 (63.3)		8/18 (44.4)	23/48 (58.3)	
Prurito	4 (10.81)	31 (22.79)	0.044	3 (8.10)	13 (9.55)	0.336
	4 / 32 (12.5)	31/102 (30.4)		3/18 (16.7)	13/46 (28.3)	
Parestesias	9 (24.32)	26 (19.11)	0.745	5 (13.51)	4 (2.94)	0.053
	9/32 (28.1)	26/103 (25.2)		5/18 (27.8)	4/45 (8.9)	
Edema	16 (43.24)	70 (51.47)	0.167	5 (13.51)	21 (15.44)	0.262
	16/33 (48.5)	70 /103 (61.9)		5/18 (27.8)	21/49 (42.9)	
Induración cutánea	5 (13.51)	47 (34.55)	0.004	3 (8.10)	10 (7.35)	0.595
	5/34 (14.7)	47/113 (41.6)		3/18 (16.7)	10/44 (22.7)	
Hiperpigmentación	11 (29.72)	43 (31.61)	0.621	4 (10.81)	17 (12.5)	0.442
	11/33 (33.3)*	43/113 (38.1)		4/16 (25)	17/48 (35.4)	
Circulación colateral	13 (35.13)	44 (32.35)	0.835	4 (10.81)	21 (15.44)	0.165
	13/32 (40.6)	44 / 114 (38.6)		4/16 (25)	21/47 (44.7)	
Dolor en pantorrilla	8 (21.62)	36 (26.47)	0.491	4 (10.81)	8 (5.88)	0.701
	8/32 (25)	36/115 (32.3)		4/19 (21.1)	8/47 (17)	
Úlcera venosa	0/31	4 (2.94)	0.292	0	3 (2.2)	0.275
		4/115 (3.5)			3/45 (6.7)	

SMT: síndrome de May Turner



SMT: síndrome de May Turner; SPT: síndrome postrombótico.

Figura 29. Diagrama de barras agrupado. Análisis comparativo de la prevalencia de signos y síntomas de síndrome postrombótico en el seguimiento a los 12 meses en el grupo de pacientes con síndrome de May Thurner.



SMT: síndrome de May Turner; SPT: síndrome postrombótico.

Figura 30. Diagrama de barras agrupado. Análisis comparativo de la prevalencia de signos y síntomas de síndrome postrombótico en el seguimiento a los 24 meses en el grupo de pacientes con síndrome de May Turner.

8. RESULTADOS

9. DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

9.1. BREVE INTRODUCCIÓN

En los últimos años, las técnicas endovasculares han experimentado un notable avance en el tratamiento de la TVP, dando lugar a la aplicación de procedimientos menos invasivos y más precisos en el tratamiento antitrombótico.

Como comentamos al comienzo de este trabajo, el objetivo del estudio es evaluar la presencia de signos y síntomas de SPT en pacientes sometidos a técnicas endovasculares (trombolisis y/o trombectomía), y comparar los resultados frente a los observados en un grupo de pacientes con unas características equiparables, que habían recibido anticoagulación aislada como tratamiento antitrombótico, tras presentar una TVP de miembros inferiores con afectación del territorio ilíaco o ilíaco-femoral.

En este sentido, los resultados de nuestro estudio refuerzan la evidencia disponible sobre el importante papel que pueden desempeñar las técnicas endovasculares en el tratamiento antitrombótico relacionadas con una disminución de complicaciones a largo plazo relacionadas con el evento trombótico. Para ello, analizamos cada uno de los signos y síntomas que componen el síndrome posttrombótico, además de hacerlo de forma conjunta como síndrome, con el fin de evaluar de una forma más minuciosa e individualizada los potenciales beneficios a largo plazo de las técnicas endovasculares.

Como describimos en el apartado de resultados y discutiremos a continuación, en nuestro trabajo, con un total de 176 pacientes, analizamos características socio-demográficas, clínicas y analíticas de los miembros de nuestra cohorte y su posible relación con el desarrollo de SPT y/o presencia de trombosis residual tras el evento trombótico, teniendo como objetivo principal su relación con las técnicas endovasculares. Hemos demostrado que el uso de las técnicas endovasculares como parte del tratamiento antitrombótico en los pacientes con TVP de miembros inferiores con afectación del territorio ilíaco podría asociarse a una menor prevalencia de trombosis residual, y a un SPT menos grave.

Además, este estudio aporta nuevos datos sobre el manejo en vida real de los pacientes sometidos a técnicas endovasculares en los que se coloca un stent venoso, poniendo de manifiesto la controversia existente sobre cuál es el manejo anticoagulante óptimo en estos pacientes a largo plazo.

9.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LOS SUJETOS INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

La anticoagulación aislada como tratamiento antitrombótico ha sido el pilar fundamental del manejo terapéutico de la TVP desde los años 60, dejando la eliminación del trombo a cargo del sistema fibrinolítico. El empleo de técnicas endovasculares se ha incrementado en los últimos años gracias a la publicación de relevantes ensayos clínicos como el CaVenT, ATTRACT y CAVA, agrupando un total de 617 pacientes sometidos a diferentes técnicas endovasculares (114,113,151).

En nuestro trabajo, las características socio-demográficas, clínicas y analíticas de nuestra cohorte de pacientes son similares a las que podemos encontrar descritas en otros estudios (136,154,260). La edad media observada en los pacientes sometidos a técnicas endovasculares en el momento de la inclusión en el estudio fue de 41 ± 14 años, inferior a la observada en los ensayos ATTRACT y CAVA donde la edad mediana fue de 51 a 53 años (147,154). En cuanto a la proporción de hombres y mujeres en el grupo de técnicas endovasculares de nuestra muestra, observamos una ratio mujer:hombre de 1.89:1; similar a la observada en otros estudios en los que analizaban los resultados de las técnicas endovasculares a largo plazo (135,153).

Sabemos que algunos factores de riesgo cardiovascular pueden aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso (261). Además, existen varios estudios que presentan los FRCV como factores de riesgo para presentar SPT, destacando el tabaco que puede llegar a duplicar el riesgo de SPT (262). En nuestra cohorte, encontramos que hasta un 27,3% de pacientes eran fumadores. Otros factores de

riesgo prevalentes fueron la HTA en un 35,8%, la dislipemia un 29.5% y la diabetes mellitus hasta en un 13,6%.

En cuanto a otras patologías como EPOC, cardiopatía isquémica, ictus y enfermedad arterial periférica, no encontramos ningún caso en nuestra cohorte de pacientes sometidos a técnicas endovasculares, posiblemente en relación con que la mayoría de los casos tenían una edad comprendida entre los 30 y los 50 años.

En relación a la presencia de EP concomitante en pacientes con TVP, en la literatura se ha descrito una elevada prevalencia de EP asintomático en pacientes con TVP, con una prevalencia comprendida entre el 11 y el 46% empleando gammagrafía de ventilación-perfusión y hasta un 72% si se emplea angioTC (263,264). En nuestra cohorte de pacientes sometidos a técnicas endovasculares, un 38.2% de los pacientes presentaban un diagnóstico concomitante de EP, y un 33.1% en el grupo de pacientes que recibieron anticoagulación aislada, aunque por el diseño del estudio no pudimos diferenciar si era asintomático o no, ni la razón por la que se había solicitado el angioTC.

Dentro de los parámetros analíticos observados, los niveles de creatinina, proteína C reactiva, hemoglobina, plaquetas y dímero D no presentaban diferencias significativas entre las dos cohortes de nuestro estudio, resultados que concuerdan con los publicados en la literatura (164,176,200).

Respecto a los estudios de trombofilia realizados, en aquellos pacientes sometidos a técnicas endovasculares hubo un 65.3% de los pacientes a los que no se les realizó el estudio. En aquellos a los que se les realizó, el hallazgo más frecuente fue la mutación del Factor V Leiden en heterocigosis (6.3%), hallazgo que va en concordancia con lo publicado por el registro RIETE (265) y por la revisión publicada recientemente por Andrew B Dicks *et al.*(266).

9.3. FACTORES DE RIESGO DE ETEV.

La ETEV es una enfermedad multifactorial donde entran en juego numerosos factores participantes. En el registro GARFIELD-VTE se describen diferentes factores de riesgo para ETEV en pacientes de todo el mundo (267). En este registro se describe que hasta un 51% de los pacientes no tenían un claro factor de riesgo asociado al evento trombótico (267). Por otro lado, en el registro RIETE, con la información actualizada a marzo de 2024, un 45.12% de los pacientes incluidos en el registro no tenían un factor de riesgo conocido. En nuestra cohorte esta prevalencia fue menor, encontrando que en 26 pacientes (14,8%) no se identificó un factor de riesgo asociado al evento trombótico: 7 (5.7%) en el grupo de anticoagulación aislada y 19 (34.54%) en el grupo de técnicas endovasculares. Esta diferencia en la prevalencia de factores de riesgo conocidos pueda deberse a que mientras que nuestro estudio recoge pacientes con TVP con afectación de territorio ilíaco, los datos de los dos registros internacionales abarcan todo el espectro de la ETEV. Además, otros factores asociados como las varices y la historia familiar de ETEV no se consideran factores provocadores de ETEV, y en nuestro estudio fueron incluidos dentro de la variable de factor de riesgo asociado a la TVP.

En cuanto a la prevalencia de los diferentes factores de riesgo asociados a ETEV, de los datos obtenidos de RIETE, encontramos el antecedente de inmovilización en un 23.39% de los casos, antecedente de cáncer en un 22.5%, antecedente de cirugía en un 10.75% y el uso de tratamiento hormonal en un 5.59% (268). En nuestra población de estudio, el factor de riesgo más prevalente fue la inmovilización de más de 4 días por una causa no quirúrgica, presente en un 36,4% de los casos, datos algo superiores a los recogidos en RIETE.

Al analizar en nuestra muestra la prevalencia de factores de riesgo de ETEV entre los pacientes del grupo anticoagulación aislada y de técnicas, la inmovilización durante 4 días o más por alguna causa no quirúrgica, la neoplasia activa al diagnóstico del evento trombótico y la cirugía reciente tuvieron una proporción significativamente mayor en el grupo de anticoagulación aislada. Estos hallazgos podrían explicarse inicialmente porque la inmovilización sigue siendo

uno de los principales factores de riesgo de la ETEV, y en el caso de los pacientes con neoplasia activa, la enfermedad oncológica hacía menos probable un manejo invasivo por probable mayor riesgo hemorrágico en estos pacientes, y en algunos casos también se veía implicada en la decisión de un manejo conservador una menor esperanza de vida. Estos resultados son similares a los que podemos encontrar en estudios previos (269–271).

En la literatura, se ha descrito que entre un 20 a 50% de los casos de ETEV sin un factor de riesgo conocido se asocian a una trombofilia subyacente (272). El porcentaje de pacientes con TVP que se someten a estudios de trombofilia varía ampliamente, desde tasas tan bajas como el 10 % hasta tasas tan altas como el 80% según diferentes estudios. En un estudio de Roldán et al, mostraron datos del registro RIETE donde se solicitaba estudio trombofilia a un 21% de pacientes, de los cuales un 68% fueron negativos (273).

Cuando analizamos toda nuestra cohorte de pacientes encontramos datos similares, ya que se realizó estudio de trombofilia a un 34.7%, de los cuales un 62.3% fueron negativos. Si evaluamos los casos sin un factor de riesgo identificado, a un 42,3% no se les realizó estudio de trombofilia, y de los realizados en este grupo, un 38,5% de los estudios fueron negativos. De los estudios que resultaron positivos, la trombofilia congénita más prevalente, hasta en un 7.7%, fue el factor V Leiden en heterocigosis, todos los casos descritos en el grupo de anticoagulación aislada; un 3,8% mutación del gen de la protrombina; 3,8% déficit proteína C y 3,8% déficit proteína S. No se identificó ningún caso de deficiencia de antitrombina. El factor V Leiden está presente en heterocigosis en un 5% de la población general, y hasta un 14% en determinadas poblaciones europeas (206), datos similares a lo objetivado en nuestro estudio. Por otro lado, en los ensayos clínicos que evaluaron diferentes técnicas endovasculares como el ATTRACT y el CAVA no se especificó a qué porcentaje de pacientes se les había realizado estudio de trombofilia (113,151).. Sin embargo, en el ensayo clínico CaVenT se realizó estudio de trombofilia a todos los pacientes antes o después del tratamiento anticoagulante, con un 56.6% de resultados negativos, y encontrando porcentajes similares de mutaciones en heterocigosis del Factor V Leiden entre el

grupo de técnicas endovasculares y de anticoagulación aislada, aunque en unos porcentajes notablemente superiores a los de nuestra muestra (26% y 22% respectivamente)(114).

9.4. TERRITORIO VASCULAR AFECTADO.

La TVP con afectación ilíaca supone una obstrucción parcial y/o completa de cualquier tramo de la vena ilíaca (común, externa y/o interna), y suele ir acompañada de afectación del territorio distal a esta (274). La importancia de estudiar la extensión de un evento trombótico radica en que una mayor extensión de la TVP, sobre todo en aquellos casos con afectación del territorio ilíaco, puede conllevar un mayor riesgo de SPT, y sobre todo de un SPT más grave, además de un mayor riesgo de recurrencia trombótica (275,276).

En nuestra muestra encontramos que la forma de presentación más frecuente era la ilíaco-femoro-poplíteo, hasta en un 63.6% de los pacientes sometidos a técnicas endovasculares y un 54.5% en el grupo de pacientes que recibieron anticoagulación aislada.

En cuanto a la afectación aislada de la vena ilíaca, la prevalencia de casos en toda nuestra población fue del 7.4%, siendo del 1.8% en el grupo de pacientes que recibieron técnicas endovasculares, y del 9.9% en la cohorte de pacientes en los que se trató con anticoagulación aislada, cifra algo superior a la de otros estudios que datan la afectación aislada de la vena ilíaca en un 2% de las TVP de miembros inferiores (277).

Cuando analizamos los diferentes territorios afectados de la vena ilíaca, la trombosis de la vena ilíaca común izquierda es la más frecuente, y suele estar asociada al Síndrome de May-Thurner (108). Casi la mitad de nuestra población se presentaron como TVP de vena ilíaca externa, acompañada o no de otros territorios más distales. La afectación de la vena ilíaca común con extensión a la vena ilíaca externa y/o interna fue la segunda afectación más frecuente, presente en hasta un 32.7% de los pacientes sometidos a técnicas endovasculares y un 26.4% en el grupo de anticoagulación aislada (figura 10). En nuestra cohorte de

pacientes encontramos que hasta un 21% de los casos se asociaron a síndrome de May Thurner, 8 (6.6%) casos en el grupo anticoagulación aislada y 29 (52.72%) casos entre los pacientes que se sometieron a técnicas endovasculares. En cuanto a la extensión a territorios más distales, la trombosis de la vena ilíaca externa puede asociarse a menudo a la afectación de la vena femoral común, mientras que la trombosis aislada de la vena ilíaca interna es menos frecuente (274). En nuestra muestra encontramos un total de 11 de casos con afectación aislada de vena ilíaca interna, un 6,3% del total, algo superior a lo descrito en la literatura (274).

La afectación del territorio ilíaco suele conllevar síntomas más graves que aquellas trombosis sin afectación de vena ilíaca, lo que hace que sea más probable la elección de tratamientos endovasculares adyuvantes a la anticoagulación estándar (278). Además, los eventos trombóticos con afectación del territorio ilíaco-femoral supone un factor de riesgo independiente para desarrollar SPT (149,203,279). Los resultados de nuestro estudio refuerzan lo descrito en la literatura. Observamos que los pacientes sometidos a técnicas endovasculares tenían una mayor prevalencia de afectación de territorios ilíaco-femoro-poplíteo e ilíaco-femoral, con una mayor prevalencia, aunque no significativa, de dolor y pesadez en el miembro afectado en el seguimiento a largo plazo, entre otros síntomas relacionados con el SPT.

9.5. TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

La anticoagulación sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la ETEV y se recomienda durante al menos 3 meses en todos los pacientes con TVP. Si bien la gran mayoría de guías de práctica clínica recomiendan emplear inhibidores directos del factor Xa o factor II frente a heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o AVK, la elección entre estas opciones depende con frecuencia del riesgo hemorrágico, las comorbilidades, posibles interacciones con otros fármacos, costes y las preferencias del paciente (55,79,129,139,280). A pesar de estas recomendaciones, el tratamiento de elección en nuestra cohorte fue mayoritariamente con anti-vitamina K, seguidos del tratamiento con HBPM, y

finalmente de ACOD, con una prevalencia del 45,5%, 30% y 24,4%, respectivamente. Aunque no hay recomendaciones para pautar un ACOD sobre otro, los diferentes meta-análisis posicionan al apixabán como uno de los ACOD con mejor perfil de seguridad, lo que justificaría que sea el ACOD más empleado en nuestra cohorte de pacientes (281).

En relación al empleo de tratamiento antiagregante, se ha estudiado su potencial beneficio en la prevención de recurrencias de TVP o EP, así como de la aparición de SPT (282). Tras un evento no provocado, la antiagregación con ácido acetil salicílico podría reducir hasta en un 33% la posibilidad de una recurrencia trombótica en comparación con el tratamiento anticoagulante, asumiendo un riesgo similar de sangrado al de dosis bajas de inhibidores del factor Xa orales (rivaroxabán) según los resultados obtenidos en el ensayo EINSTEIN CHOICE (283,284). En nuestra población sometida a técnicas endovasculares se prescribió tratamiento antiagregante tras suspender la anticoagulación a un 73,1%, frente a un 26,9% del grupo anticoagulación simple. Esto podría asociarse al hecho de que en la cohorte de pacientes en los que se realizó algún tipo de técnica endovascular como parte del tratamiento antitrombótico, a un 61,8% se les colocó un stent venoso, lo que podría justificar una mayor prevalencia del uso de tratamiento antiagregante para evitar la trombosis intrastent, aunque a día de hoy no haya una evidencia firme acerca del tratamiento en estos casos, y de si la mejor terapia es la anticoagulante o la antiagregante.

Respecto al empleo de la sulodexida, no hay prácticamente estudios que valoren su uso a largo plazo en pacientes con TVP y las tasas de prescripción en nuestra muestra fueron muy bajas, un 24,1% en la cohorte de pacientes que recibieron técnicas endovasculares, y un 8,3% en la cohorte de anticoagulación simple. En el ensayo clínico SURVET se mostraba como la sulodexida es más eficaz que el placebo para prevenir las recurrencias trombóticas en pacientes con antecedentes de ETEV no provocado (4,7% vs 9,7% respectivamente), sin aumentar riesgo hemorrágico (237). Estos resultados plantean un posible campo a investigar, ya que se trata de un fármaco eficaz, seguro, bien tolerado y con una buena relación coste-beneficio. Además podría disminuir la gravedad de los

síntomas de la insuficiencia venosa crónica tras tener una TVP y mejorar de la calidad de vida del paciente (285).

En cuanto al uso de las medias de compresión elástica, aunque su eficacia en la prevención del SPT tras una TVP sigue siendo incierta, debido en parte a una irregular adherencia a las mismas, así como al efecto placebo, se sigue indicando su uso tras el diagnóstico de TVP (286). En nuestra cohorte se indicaron medias de compresión a un total de 48,9% de los pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, no encontramos otros trabajos que especifiquen el porcentaje de uso de medias de compresión tras un diagnóstico de TVP para comparar estos resultados. El uso de medias de compresión tras una TVP sigue siendo bajo, a pesar de que revisiones recientes han demostrado que la terapia de compresión alivia los síntomas de la TVP aguda y podría disminuir la frecuencia y/o gravedad del SPT (287). Por tanto, parece un tratamiento recomendable como parte del manejo inicial estándar, y que se debería adaptar la terapia compresiva para mejorar la adherencia a las mismas.

9.6. EVALUACIÓN DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS ENDOVASCULARES

Son pocos los estudios que valoran únicamente la trombectomía como técnica endovascular sin trombolisis dirigida por catéter (53,168,288–291). Ya en 2001, K Kasirajan et al. obtuvieron tasas de lisis superior al 50% en un 59% de los pacientes sometidos a trombectomía sin trombolisis (291). Aunque no existen estudios comparativos entre los diferentes sistemas de trombectomía, Allam et al. demostraron que tanto el sistema AngioJet[®] percutáneo como Aspirex[®] fueron seguros y efectivos en comparación con la trombolisis dirigida por catéter (TDC) estándar en términos de permeabilidad venosa, seguridad e incidencia de SPT; logrando una reducción significativa en el tiempo del procedimiento y de la dosis total de fármaco lítico utilizado (292). Además, según los resultados del estudio anterior, AngioJet[®] tuvo mejores resultados que Aspirex[®] debido a su acción combinada. E. Murphy et al. también observaron una mayor lisis de la trombosis con el sistema AngioJet[®], aunque el sistema Trellis[®] obtuvo también muy buenos

resultados (88% vs 72% respectivamente), aunque empleaban tenecteplasa como fibrinolítico (293).

En nuestro estudio se realizó trombectomía aislada a 10 pacientes (18.2%). En lo que respecta al sistema de trombectomía mecánica percutánea empleada, el sistema más empleado fue el Aspirex® (53.3%) seguido del AngioJet® (46.6%), sin encontrar diferencias entre ambos a largo plazo en cuanto a recurrencias, sangrado, defunción o trombosis residual.

Aunque no fue la finalidad de nuestro estudio comparar diferentes técnicas endovasculares entre sí, en nuestro trabajo vimos cómo la realización de trombectomía (TM) junto con TDC era la técnica que lograba menores tasas de trombosis residual (TR) (1.6%), seguido de la TDC aislada (6.6%) y por último la TM (8.2%). Estos resultados contrastan con la revisión sistemática y metaanálisis realizada por Michael KW Lichtenberg et al. donde tras analizar 1417 pacientes, la proporción de permeabilidad a los 6 meses fue menor tras la TDC que con la TM (68% frente a 94% respectivamente)(289).

9.7. TÉCNICAS ENDOVASCULARES Y TROMBOSIS RESIDUAL

El uso de las técnicas endovasculares (TDC, trombectomía o ambos) han sido objeto de debate en los últimos años sobre el potencial beneficio que podría tener la lisis precoz del trombo en la fase aguda de la trombosis y en la prevención del SPT a largo plazo.

Numerosos estudios han valorado las diferentes técnicas descritas, utilizando como objetivo primario la lisis del trombo y/o tasas de SPT (114,154,260,294,295). Aunque el hecho de tener menos trombosis residual (TR) podría asociarse a una menor prevalencia de SPT, no hay estudios que lo hayan valorado de forma conjunta. Por otro lado, sabemos que la presencia de TR se asocia a un mayor riesgo de recurrencia trombótica, independiente de que el primer evento trombótico haya sido provocado o no (296,297). Se hipotetiza que la trombosis residual podría facilitar la formación de nuevos trombos, favoreciendo un estado protrombótico (298); así la ausencia de TR podría

identificar a un subgrupo de pacientes con un menor riesgo de recurrencia trombótica (299).

En nuestro estudio, a pesar de que nuestros resultados en cuanto a la prevalencia de TR tras realizar técnicas endovasculares no fueron tan óptimos como los presentados por Lichtenberg et al. que mostraban hasta un 95% de lisis del trombo tras las técnicas(289), encontramos que la prevalencia de TR fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibió anticoagulación aislada frente aquellos que se sometieron a técnicas endovasculares, en todos los períodos de tiempo analizados (3-6 meses, 12 meses y 24 meses).

En el metanálisis de Broderick et al. también se concluyó que la realización de trombolisis logró con mayor frecuencia la lisis del trombo, y la incidencia de SPT se redujo ligeramente (300). En nuestro estudio, obtuvimos tasas de TR del 30.9% a 12 meses y 9.1% a 24 meses, en la cohorte de pacientes que recibieron técnicas endovasculares, cifra similares a la de otros estudios que emplean únicamente la trombectomía como técnica endovascular (290). Estos resultados también se asemejaron a los descritos en el ensayo clínico CaVenT, donde las tasas de TR a los 6 meses fue de un 34,1% en los pacientes sometidos a técnicas endovasculares, frente a un 53,6% en los pacientes que recibieron anticoagulación aislada (260).

Por último, en nuestra cohorte hubo un 43.6% de paciente a los que se les realizaron técnicas combinadas de TDC y TM, obteniendo la menor tasa de TR (1.6%). Estos resultados son comparables a los del metaanálisis recientemente publicado por Weihao Li et al., donde muestran como la TM adyuvante a la TDC presenta mejores resultados clínicos y menor incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores(301). Estudios incluidos en dicho metaanálisis, como el de Haig et al., mostraron tasas de hasta el 90% de lisis de más del 50% del trombo tras la realización de TDC (302).

En lo que respecta al acceso para realizar las diferentes técnicas endovasculares, no pudimos analizar si diferentes abordajes tenían alguna relación con una mayor o menor tasas de TR, ya que en todos los pacientes salvo

en uno el acceso fue poplíteo. Sin embargo, según lo publicado por Duan y Ni et al. no parece haber diferencias en la prevalencia de TR y el acceso venoso empleado (303).

9.8. FACTORES RELACIONADOS CON LA RECANALIZACIÓN INCOMPLETA DEL VASO: TROMBOSIS RESIDUAL

Independiente del tratamiento empleado, analizamos también posibles factores de riesgo asociados a la presencia de TR. Entre otros factores, observamos que los pacientes con elevación persistente del dímero D tenían una mayor prevalencia TR, lo cual podría ayudar a la hora de decidir la duración del tratamiento anticoagulante. Algunos estudios describen que la decisión de interrumpir la anticoagulación tras un primer episodio de TVP proximal guiada por la evaluación de la presencia de TR y las cifras seriadas de dímero D, se asocia a una tasa anual de ETEV recurrente inferior al 5% (304).

Otro factor que encontramos asociado a la presencia de TR fue el antecedente personal de una TVP ipsilateral previa, lo cual concuerda con los resultados de la revisión sistemática realizada por Melanie Tan et al, donde describe la trombosis venosa residual como un factor predictivo de recurrencia trombotica (297). En nuestra cohorte, además, encontramos mayores tasas de recurrencia del evento trombotico sobre el miembro ipsilateral. En cuanto a la extensión del evento trombotico, y en concordancia con lo descritos en la literatura, la afectación del territorio ilíaco-femoro-poplíteo se asoció en nuestro estudio a mayores tasas de TR en comparación con otras TVP menos extensas (305).

Al analizar el tipo de tratamiento anticoagulante empleado en la fase a largo plazo, aunque no existen muchos estudios que comparen directamente AVK con ACOD y su relación con la TR, Christos Karathanos et al. mostraron tasas más bajas de TR con rivaroxabán en comparación con warfarina (36,5 % frente a 51,8%)(306). En nuestro estudio encontramos una menor prevalencia de TR en el grupo de pacientes que recibió tratamiento con ACOD en comparación con

aquellos que recibieron tratamiento con AVK o HBPM. Esto podría explicarse por su mecanismo de acción directo sobre los factores de coagulación, farmacocinética más predecible y menos variabilidad entre individuos, la ausencia de necesidad de monitorización regular y mejor adherencia al tratamiento(139). Por otro lado, como era de esperar encontramos menores tasas de TR en pacientes que recibieron sulodexida o ácido acetil salicílico a largo plazo, resultados similares a los presentados en otros estudios (307,308).

9.8.1. Trombosis residual y síndrome posttrombótico

En nuestro estudio, nos planteamos analizar la prevalencia de SPT y su posible relación con la presencia de trombosis residual durante el seguimiento de los pacientes. Encontramos que los pacientes con TR presentaban de forma significativa mayor prevalencia de SPT que aquellos que habían experimentado una recanalización completa del vaso, determinado por una mayor frecuencia de signos y síntomas como dolor, prurito, parestesias, edema, induración cutánea, hiperpigmentación, circulación colateral y dolor en la pantorrilla. Otros estudios han obtenido resultados similares a las observadas en nuestro trabajo en cuanto a las tasas de SPT (309), pero no existen estudios que especifiquen por tipo de signos/síntomas compatibles con SPT y su relación con la TR. Nuestros resultados también concuerdan con los hallazgos de un estudio realizado por el grupo de trabajo de RIETE en el que la TR fue un factor predictivo de desarrollo de SPT (OR 1.4) (295). Sin embargo, existen datos discordantes como los de Razavi et al. En su trabajo concluyen que la carga de trombo residual tras un procedimiento endovascular no se correlacionaba con la aparición de SPT a los 24 meses siguientes, aunque sí presentaban menor gravedad del SPT y mejor calidad de vida (200).

En base a nuestros resultados, podemos decir que la evaluación de la trombosis residual podría ser una herramienta útil en la estimación del riesgo de recurrencia trombótica y de aparición de SPT, junto con otros marcadores como el dímero D, la extensión de la trombosis, el empleo de técnicas endovasculares, el tipo de anticoagulante empleado. Y de esta manera, conocer la presencia o no

de TR podría ayudarnos en la toma de decisiones sobre la duración e intensidad del tratamiento anticoagulante ante una TVP.

9.9. FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE SÍNDROME POSTROMBÓTICO

El síndrome postrombótico (SPT) surge como una consecuencia a largo plazo de una trombosis venosa profunda (TVP) previa, que afecta hasta al 50% de los pacientes con un primer evento trombótico. En nuestro estudio se observó una prevalencia de SPT entre el 23-25%, según el tratamiento empleado, cifras algo inferiores a las descritas en la literatura (246,253). Según los diferentes estudios publicados hasta la fecha, el empleo de técnicas endovasculares para la eliminación precoz del trombo pueden llegar a disminuir ligeramente el riesgo de SPT, así como el riesgo de recurrencia trombótica (114).

El SPT puede generar una morbilidad importante en los pacientes, manifestándose con signos y síntomas como edema, alteraciones cutáneas, dolor crónico y sensación de pesadez en la extremidad afectada. En nuestra cohorte de pacientes encontramos que los más prevalentes fueron la pesadez, el dolor, el edema y la aparición de circulación colateral. Estos síntomas no solo impactan negativamente en la calidad de vida del paciente, sino que también representan una carga asistencial y consumo de recursos significativos para los sistemas de salud (19,92).

Cuando analizamos posibles factores de riesgo relacionados con la aparición de SPT en el seguimiento a largo plazo, nos encontramos que la edad, el sexo masculino, la TVP ipsilateral previa y la trombosis residual, así como la elevación persistente del dímero D y un INR subterapéutico (<20% del tiempo en rango en los primeros 3 meses) se asociaban a mayor presencia de SPT, como ya se ha descrito en otros trabajos de la literatura (106,204).

Por otro lado, aunque no fue la finalidad de nuestro estudio, al analizar si existían diferencias en cuanto al tratamiento anticoagulante empleado (AVK frente a ACOD) y la prevalencia de SPT, encontramos que los pacientes que habían

recibido tratamiento a largo plazo con AVK presentaron SPT con mayor frecuencia que los pacientes que recibieron tratamiento con ACOD, 62% frente a 16%, respectivamente. Aunque son escasos los estudios que valoren esta asociación, Karathanos et al. pusieron de manifiesto como el rivaroxabán tuvo una reducción significativa en el desarrollo de SPT en comparación con el grupo de warfarina (OR 0,52), y además, el SPT clasificado como grave fue menos común en el grupo de rivaroxabán que en el grupo de warfarina (3,7% frente a 6,4%; OR, 0,55) (306).

9.9.1. Relación entre técnicas endovasculares y el síndrome postrombótico.

No encontramos en la literatura estudios que hayan analizado de manera independiente los diferentes signos/síntomas relacionados con el SPT, si no que la gran mayoría de estudios que analizan el impacto de las técnicas endovasculares lo hacen en base al diagnóstico global de SPT, definido por la puntuación de la escala de Villalta (tabla 28). En el ensayo clínico ATTRACT se produjeron menos casos de SPT moderado a grave (Villalta score ≥ 10) en el grupo sometido a trombolisis farmacomecánica respecto a la anticoagulación simple (18% vs 24%), con puntuaciones de gravedad más baja en todos los momentos del seguimiento, aunque sin especificar en base a qué signos/síntomas estas puntuaciones fueron más bajas (391). Sin embargo, de los 692 pacientes reclutados inicialmente, sólo un 57% tenían afectación de la vena ilíaca, por lo que en 2018 se publicaron datos extraídos de la cohorte del EC ATTRACT analizando el subgrupo de pacientes con afectación del territorio ilíaco-femorales. En este análisis, los resultados fueron similares a los de nuestro estudio, como veremos a continuación, en los que el empleo de técnicas endovasculares disminuyó la gravedad del SPT, la prevalencia de SPT moderado-grave y lograba una mejoría calidad de vida en los pacientes (147).

Tabla 28. Tabla comparativa de resultados a largo plazo tras realización de diferentes técnicas endovasculares.

	Nuestra cohorte	CaVenT ²⁶⁰	ATTRACT ¹¹³	ATTRACT ¹⁴⁷ (sólo ilíaco-femorales)	CAVA ¹⁵²
SPT a los 12 meses	25.45% (vs 23.2%)			37% (vs 36%)	29% (vs 35% AE)
SPT a los 24 meses	7.27% (vs 9.1%)	41.1% (vs 55.6%)	47% (vs 48%)	33% (vs 39%)	
Hemorragias mayores	1.8% (vs 4.1%)	3.3%	14% (vs 11%)	1.5% (vs 0.5%)	5% (vs 0%)
Recurrencias	10.7%	11% (vs 18%)	12% (vs 8%)	13% (vs 9.2%)	6% (vs 5%) 13% ¹
Muerte	0% (vs 26.4%)	0%	2% (vs 2%)	3.1% (vs 3.1%)	1% (vs 4%)

AE: Anticoagulación estándar. ¹ Trombosis dentro del stent

En cuanto al tipo de técnica endovascular empleada, en nuestra cohorte la técnica más empleada fue la TDC junto con la TM por AngioJet[®], obteniendo una clara disminución de la presencia de edema en el miembro afecto tanto a los 12 como a los 24 meses de seguimiento en comparación con anticoagulación sola. Encontramos resultados similares en el estudio de Vedantham et al. que demostró una reducción del SPT a 6 meses y una mejoría del estado de los síntomas, sobre todo edema de miembro inferior, y de la calidad de vida al mes, con la realización de TDC incluyendo trombectomía reolítica con AngioJet[®].

Al analizar los datos de prevalencia de los diferentes signos y síntomas relacionados con el SPT a los 12 meses de seguimiento, observamos que los pacientes sometidos a técnicas endovasculares tenían una mayor frecuencia de pesadez, dolor y presencia de circulación colateral en el miembro afecto en comparación con el grupo de anticoagulación simple. Esto se podría justificar por el posible daño endotelial producido por los sistemas de trombolisis/trombectomía, por la inflamación venosa asociada los procedimientos y/o a la necesidad de cicatrización del punto de entrada del catéter, que precisa

de restricción del movimiento durante la misma. Por otro lado, como comentamos más adelante en el apartado de limitaciones de nuestro estudio, por el tipo de estudio y las limitaciones técnicas para poder estratificar la gravedad de los signos y síntomas relacionados con el SPT en nuestros pacientes, definimos como diagnóstico de SPT si el paciente tenía 5 o más signos y/o síntomas compatibles con SPT, lo que podría producir una sobreestimación de la presencia de SPT.

Sin embargo, cuando analizamos la prevalencia del resto de signos y síntomas relacionado con el SPT a los 12 meses de seguimiento, como el edema, la hiperpigmentación, y algunos de los que producen mayor comorbilidad como son las parestesias y la presencia de úlceras venosas, estos fueron más prevalentes en el grupo de pacientes que recibieron anticoagulación aislada. Según la clasificación de la escala CEAP, la hiperpigmentación y las úlceras venosas, ubican a los pacientes en estadios más avanzados de la IVC (311). En relación con esto, nuestros hallazgos podrían relacionar el hecho de haber recibido tratamiento anticoagulante de manera aislada, con cuadros de insuficiencia venosa crónica más graves a largo plazo.

Al evaluar a más largo plazo, a los 24 meses de seguimiento, la presencia de estos signos y/o síntomas relacionados con SPT, nos encontramos que, a excepción de la sensación de pesadez en el miembro afecto, todos los demás fueron más prevalentes en el grupo que no fue sometido a técnicas endovasculares. Datos que son similares a lo descrito en la literatura, en la que podemos encontrar varios estudios en los cuales las técnicas endovasculares se relacionaban con una disminución de las tasas de SPT a largo plazo, a los 24 meses, a los 36 meses y hasta 5 años de seguimiento (136,146,154,227,260). Aunque el seguimiento de nuestro estudio no abarcó más de 36 meses, publicaciones como las de Haig et al. respaldan la persistencia del beneficio clínico y aumento de la TDC a 5 años (114).

En conclusión, nuestro estudio muestra cómo la realización de técnicas endovasculares puede reducir la presencia de algunos signos y/o síntomas de SPT a largo plazo, sobre todo aquellos de mayor gravedad según escala CEAP. Aunque son resultados prometedores, todavía falta definir mejor cual es el manejo clínico

óptimo aquellos pacientes con TVP iliaca y/o iliaco-femoral, e identificar cuales son aquellos pacientes que realmente se van a beneficiar de un intervencionismo precoz, con el fin de que dichas técnicas tengan realmente un impacto en la calidad de vida a largo plazo al reducir la presencia de signos y síntomas relacionados con el SPT, y sobre todo, de aquellos asociados con una mayor morbilidad.

9.10. TÉCNICAS VASCULARES Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

A pesar de la demostrada eficacia en la lisis precoz del trombo de las técnicas endovasculares, en nuestro estudio hubo un 7.3% de recurrencias trombóticas en el grupo pacientes en los que se realizaron técnicas endovasculares, cifras algo inferiores a las presentadas en los ensayos CaVenT, ATTRACT y CAVA(136,154,260).

En cuanto a las complicaciones hemorrágicas, los casos de hemorragia mayor fueron menores en el grupo de técnicas endovasculares en comparación con el grupo de pacientes que recibieron anticoagulación aislada, 1.8% frente a 4.95%, respectivamente, lo cual contrasta con los resultados de los principales ensayos clínicos referidos anteriormente. Nuestros resultado respaldan lo que otros estudios ya habían concluido, las técnicas endovasculares son un recurso terapéutico seguro (114,136,154,176).

Finalmente, la mortalidad durante el seguimiento a largo plazo fue mayor en el grupo de anticoagulación aislada, así como la colocación de filtro de vena cava asociado a los casos de hemorragia mayor. Si bien es cierto, podría existir un importante sesgo en cuanto a la selección de los casos, ya que en nuestra cohorte de pacientes que no fueron sometidos a técnicas endovasculares, un 30% tenían un diagnóstico concomitante de neoplasia, de los cuales un 59.4% tenían enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico de la TVP.

9.11. USO DE STENT ENDOVASCULAR

El empleo de stents venosos tras la realización de técnicas endovasculares en TVP ha ido en aumento en los últimos años (312). Las principales indicaciones de colocar un stent endovenoso son la obstrucción venosa superior al 50%, presencia de colaterales superficiales y cuando hay reflujo y/o incompetencia muy marcada en las venas profundas y/o venas superficiales. En nuestra cohorte, se colocaron stents a un 61.8% de los pacientes sometidos a técnicas endovasculares, cifras superiores a las reflejadas en los principales ensayos clínicos: 16.7% (15/90 de TDC) en CaVenT, 14.8% (27/91) en TORPEDO, 24.4% (82/336 TDC) en ATTRACT y 45.5% (35/77) en el CAVA(136,145,153,260).

La mayoría de stents que se colocaron se debieron al diagnóstico concomitante de Síndrome de May-Thurner (SMT), y el resto se asoció a obstrucciones residuales superiores al 50% tras la trombolisis y/o trombectomía.

Actualmente no existe consenso sobre la mejor terapia antitrombótica post-procedimiento, debido a la gran heterogeneidad de los estudios e información incompleta de los mismos. En nuestra cohorte, todos los pacientes recibieron anticoagulación durante los primeros 3-6 meses, mayoritariamente AVK y ACOD, junto con HBPM concomitante los primeros días tras el diagnóstico de la TVP. Estos resultados se ajustan a la mayoría de estudios publicados, recogidos en gran parte en una revisión sistemática realizada por Notten et al (313).

En nuestro estudio encontramos que se empleó el tratamiento con AVK y ACOD tras la colocación del stent en una proporción idéntica (44.4% AVK, 44.4% ACOD, y 11.1% HBPM). Aunque se han publicado estudios retrospectivos que demuestran buenos resultados asociados al tratamiento con ACOD tras colocar un stent en territorio venoso, en lo que a permeabilidad del stent se refiere, no existen ensayos clínicos aleatorizados sobre terapia endovascular con colocación de stent y uso de ACOD (314). Además, en un reciente consenso Delphi desarrollado por Guo et al. se obtuvo que el 87,3% de los encuestados eligió HBPM o ACOD con o sin antiagregante plaquetario, 29% y 64,7%, respectivamente, durante la fase inicial tras el diagnóstico de la TVP. En cuanto el tratamiento a largo plazo, el 65% eligió el tratamiento con ACOD, mientras que un 23.3% la antiagregación aislada

(315). Sin embargo, todos los ensayos controlados aleatorizados publicados hasta la fecha emplean AVK tras terapia inicial con HBPM (113,260,290,316).

En nuestro estudio obtuvimos un uso de antiagregación concomitante en el 55.9% de pacientes a los que se les colocó un stent tras el procedimiento endovascular, lo que contrasta con lo publicado recientemente en el registro de Lee Cervi et al. donde después de la colocación de un stent venoso, un 63% de pacientes recibieron terapia anticoagulante aislada (ACOD 29%, AVK 22% y HBPM 10%) y un 34% recibió doble terapia, anticoagulante y antiagregante (312). En ambos grupos del estudio de Lee Cervi, el tratamiento anticoagulante fue indefinido en un 29% y un 19% de pacientes, respectivamente, datos aproximados a los de nuestra cohorte, en la cual un 38,5% de los pacientes se mantuvieron anticoagulados de forma permanente tras la colocación de un stent venoso.

En cuanto a la interrupción de la anticoagulación tras haber colocado un stent en territorio venoso, en 2018 se publicaba un Consenso internacional Delphi desarrollado por cirujanos vasculares, radiólogos intervencionistas y hematólogos donde se recomendaba la interrupción de la anticoagulación después de 6 a 12 meses de la colocación de un stent venoso para un único episodio de TVP aguda (317). En vista a los resultados obtenidos en nuestra cohorte, vemos cómo se adaptan a estas recomendaciones, ya que en nuestro estudio se suspendió la anticoagulación a largo plazo a un 61.8% de los pacientes tras la colocación del stent, con una media aproximada de unos 260 días, unos 8 meses, de tratamiento anticoagulante.

No existe consenso en cuanto al tratamiento antiagregante a largo plazo tras la colocación de un stent en territorio venoso. En nuestra muestra a un 81% de los pacientes a los que se les había colocado el stent se les mantuvo la antiagregación de forma indefinida tras suspender el tratamiento anticoagulante. Aunque no exista una recomendación firme, en nuestra cohorte se mantuvo la antiagregación indefinida con el fin de intentar disminuir las recurrencias trombóticas en aquellos pacientes a los que se les colocó un stent tras el procedimiento endovascular.

A la luz de estos resultados podemos concluir que sigue sin existir un consenso sobre cuál es la mejor terapia tras colocar un stent en territorio venoso, ni la duración adecuada del mismo o el manejo a largo plazo. Además, se hacen necesarios ensayos clínicos aleatorizados que valoren el papel de los ACOD en dosis extendidas como potencial terapia a largo plazo en este contexto, con el fin de evitar complicaciones como la trombosis intrastent.

Otro punto que plantear es la realización de angioplastia tras la TDC, sin colocación de stent posterior. Sin embargo, no nos planteamos analizar estos resultados puesto que Zhang et al. ya demostraron que en la fase aguda, la dilatación adicional con balón no mejoraba las puntuaciones en la escala de Villalta y actualmente no se recomienda realizar angioplastia sin colocación posterior de stent, en casos de estenosis, debido a la alta tasa de retrombosis (79,316).

9.12. SÍNDROME DE MAY THURNER

La obstrucción de la vena ilíaca común es una de las causas mejor conocidas de TVP e insuficiencia venosa crónica (IVC)(184). Una de las causas más comunes de dicha obstrucción es el síndrome de compresión de la vena ilíaca o SMT, presente hasta en casi el 46.7% de los pacientes con IVC (278). En nuestra población de estudio, encontramos 37 casos con SMT, un 21% del total, de los cuales un 52.7% se sometieron a técnicas endovasculares.

En nuestra cohorte de paciente con SMT destaca un predominio femenino, con un 70.3% de mujeres, con una ratio mujer: hombre del 2.3:1, similar a lo publicado en otros estudios (318). Entre los factores de riesgo de trombosis más prevalentes en los pacientes con SMT, encontramos el uso de terapia hormonal y el antecedente familiares de ETEV. Estos factores de riesgo ya se han visto asociados en otras series de casos de SMT(319).

En cuanto al tratamiento anticoagulante empleado, el manejo no difirió sustancialmente del resto de la cohorte de nuestro estudio. La mayoría de los pacientes fueron anticoagulados con AVK a largo plazo (51.4%) seguido en segundo lugar del tratamiento con ACOD (37.83%). En la revisión sistemática

elaborada por Padrnos et al., en todos los estudios incluidos se emplearon los AVK como tratamiento anticoagulante (108). Existen estudios retrospectivos que han evaluado la duración del uso de ACOD en pacientes sometidos a tratamiento endovascular de lesiones no trombóticas de la vena ilíaca, demostrando que un régimen de 3 meses de terapia con ACOD presenta un riesgo similar de trombosis y sangrado post-operatorio en comparación con duraciones más prolongadas de la terapia anticoagulante con ACOD, en el transcurso de 1 año después de la intervención endovascular(320).

Al analizar la duración del tratamiento antitrombótico en nuestra cohorte de paciente de SMT, el tratamiento anticoagulante se suspendió a un 64.9% de los casos, tras una media de 267.52 días de tratamiento, manteniendo con antiagregación indefinida a un 83.3% de ellos. No existen ningunas pautas específicas sobre la duración de la anticoagulación tras el tratamiento endovascular en los SMT trombóticos, por lo que se siguen las mismas recomendaciones que con el empleo de stents endovenosos en general. En nuestro estudio se realizaron técnicas endovasculares en un 78.4% de los pacientes con SMT seguido de la colocación de stent endovenoso en un 72.97% de los pacientes.

La colocación de un stent endovenoso autoexpandible es segura y supone el tratamiento de primera línea junto con la terapia anticoagulante en el SMT, con tasas de permeabilidad y resultados clínicos satisfactorios a medio plazo, combinado con la TDC (112,321). Sin embargo, no existen unas recomendaciones firmes sobre cuál es el tratamiento antitrombótico óptimo. En un estudio reciente publicado por Sebastian et al. mostraron como el uso de stent oblicuo presentaba altas tasas de permeabilidad, con una considerable reducción en la gravedad del SPT a 2 años de seguimiento(322).

Es destacable que en comparación con otros pacientes sin SMT, la prescripción de medias de compresión fue considerablemente mayor, 71.4% frente a 44.2%, respectivamente. Esto podría deberse a que los pacientes con SMT presentasen previo al diagnóstico de la TVP clínica de insuficiencia venosa, que se habría visto agravada tras el diagnóstico del evento trombótico, lo que haría más

probable la indicación de media de compresión para el tratamiento de los síntomas de IVC.

Cuando analizamos la prevalencia de TR en los pacientes con SMT de nuestro estudio, observamos que este subgrupo de pacientes presentaba menos TR en el seguimiento, y sobre todo en los primeros 3-6 meses, lo que podría explicarse por el mayor empleo de técnicas endovasculares en este subgrupo del estudio. Además, al analizar la relación entre la colocación de stent endovenoso y la prevalencia de TR en los pacientes con SMT, observamos que las tasas de TR eran considerablemente mayores si no se colocaba stent, 50% con stent frente a 100% sin stent a los 3-6 meses, y 25.9% frente a 80%, respectivamente, a los 12 meses. Estos datos refuerzan el beneficio de colocar un stent endovenoso tras la terapia endovascular ante un evento trombótico en pacientes con diagnóstico de SMT(321).

En el seguimiento de los pacientes, encontramos que los signos y síntomas asociados a SPT eran más frecuentes en los pacientes sin SMT, a excepción de la presencia de circulación colateral que fue mayor en el grupo de pacientes con SMT, 40.6% frente a 38.6%, lo cual podría asociarse a la obstrucción crónica que suele generarse en los casos SMT. Según lo descrito por Miriam Wu et al., el cuerpo puede desarrollar venas colaterales para intentar drenar la sangre de la pierna afectada, como respuesta a la obstrucción del flujo venoso en la vena cava inferior (323). Estas venas colaterales suelen ser más pequeñas y frágiles que las venas normales, lo que las hace más propensas a dilatarse y formar varices.

En conclusión, y acorde a lo descrito en la literatura, todos los pacientes con SMT se podrían beneficiar de una combinación de tratamiento endovenoso que incluya la colocación de un stent autoexpandible para mantener la permeabilidad de la luz y prevenir la recurrencia trombótica, así como el desarrollo de SPT.

8. RESULTADOS

10. LIMITACIONES, PUNTOS FUERTES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

10. LIMITACIONES, PUNTOS FUERTES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

10.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las posibles limitaciones están relacionadas con el diseño del estudio, el tamaño muestral, la recogida de datos y los regímenes de tratamiento utilizados de los diferentes pacientes que se incluyeron. Encontramos diferencias sustanciales en las características basales de los pacientes en lo que a factores de riesgo ETEV se refiere, con una alta tasa de neoplasia asociada en el grupo de anticoagulación aislada, lo que podría no reflejar adecuadamente la población control con la que comparamos los resultados.

Aunque analizamos como objetivo primario las tasas de SPT a largo plazo, una de las principales limitaciones de esta estimación de SPT, es que al no graduarse la gravedad de los síntomas/signos, se hizo el diagnóstico en base a cumplir 5 ítems (al menos 5 signos y/o síntomas), mientras que en la escala de Villalta con dos ítems de intensidad moderada y uno leve, o bien uno grave junto con uno moderado ya cumpliría el diagnóstico de SPT (Villalta score ≥ 5). Por tanto, estaríamos infraestimando la tasa real de SPT.

Otra limitación es que no se valoraron los síntomas / signos de insuficiencia venosa previos a la TVP, que podría infraestimar el efecto beneficioso de las técnicas endovasculares.

En cuanto a la trombosis residual se consideró su existencia si presentaban datos de trombosis residual en la última ecografía realizada durante el seguimiento. Si no tuvieron ecografía durante el seguimiento no se consideró trombosis residual. Es por esto que se consideraron valores perdidos aquellos pacientes que no tenían ecografía en el momento del seguimiento analizado. Por otro lado, si tenían ecografía previamente realizada se asumió el diagnóstico en dicha ecografía. Al analizar la presencia de trombosis residual al final del seguimiento hubo 12 pacientes que no disponían de valoración ecográfica, todos ellos pertenecientes al grupo de pacientes que recibieron anticoagulación aislada. Sin embargo, de estos pacientes, 8 de 12 no tenían signos/síntomas de SPT

recogidos en la historia clínica, y de los 4 restantes sólo 2 cumplían nuestro criterio predefinido de SPT. Por tanto, en el análisis definitivo de trombosis residual al final del seguimiento se clasificaron como pacientes sin trombosis residual.

Finalmente, hemos de destacar una posible limitación de nuestro estudio es que el SMT esté infradiagnosticado ya que en algunos casos el diagnóstico de la TVP fue únicamente ecográfico, sin disponer de TAC ni de flebografía para descartar un probable SMT subyacente.

10.2. PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar, los datos de registros en vida real reflejan mejor el efecto del tratamiento en los pacientes manejados en condiciones de práctica clínica habitual, que aquellos datos obtenidos de ensayos clínicos.

Aunque las conclusiones de nuestro estudio en términos de beneficios clínicos a largo plazo de las técnicas endovasculares no difieren sustancialmente de los resultados obtenidos de grandes ensayos clínicos, creemos que nuestro estudio proporciona una visión más amplia de los efectos a largo plazo de realizar técnicas endovasculares por dos razones:

(1) Analizamos todos y cada uno de los síntomas y signos que definen el SPT, para valorar sobre cuáles tienen más impacto, la realización de técnicas endovasculares y así poder valorar, a largo plazo, la gravedad de estos de una forma objetiva mediante la escala CEAP.

(2) las técnicas endovasculares empleadas en nuestra muestra son muy similares, en lo que a dispositivos intravasculares y fármacos fibrinolíticos respecta, lo cual difiere de los ensayos clínicos que emplearon diferentes regímenes y protocolos de trombolíticos, así como de dispositivos intravasculares.

10.3. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Se hace fundamental desarrollar escalas validadas que ayuden a estratificar el riesgo real de desarrollar SPT en el momento agudo de la TVP, ya que podría ayudar a guiar la decisión de usar o no las técnicas endovasculares, además de la anticoagulación.

Clásicamente, la decisión de realizar terapias endovasculares depende muchas veces de la gravedad de la TVP, cuya valoración se ha realizado clásicamente de forma subjetiva. Según los estudios publicados hasta la fecha, el score de Villalta podría tener utilidad en el momento agudo de la TVP para seleccionar aquellos pacientes que se beneficiarían de dichos tratamientos, aunque inicialmente se emplease para medir únicamente SPT. Dado que los pacientes con puntuación mayor a 10 en el score de Villalta en el momento agudo del diagnóstico se beneficiaban más de la TDC en lo que respecta a la gravedad del SPT, se deberían hacer ensayos clínicos aleatorizados que valorasen el Score de Villalta como criterio de inclusión para realizar técnicas endovasculares (324).

Debido a que los subanálisis realizados sobre el Ensayo ATTRACT se han encontrado menores tasas de SPT con rivaroxabán, se hace necesario realizar más estudios para evaluar las asociaciones entre los diversos ACOD y el riesgo de SPT(325).

Otra opción de mejora en los futuros estudios podría ser la inclusión de la calidad de vida como una medida de resultado, ya que según lo reportado por Enden et al. en el ensayo CaVenT, los pacientes que desarrollan SPT presentan una peor calidad de vida y más síntomas que los pacientes sin SPT (326).

Otra línea posible de investigación es analizar el beneficio-coste de realizar técnicas endovasculares. Enden et al. ya concluía en su estudio que la TDC adicional resultó en 0,63 años de vida ajustados por calidad (AVAC) más que el tratamiento estándar solo (32,31 vs. 31,68), con probabilidad de que la TDC fuese rentable del 82%(327). Magnusonet aL. realizaron un análisis de costo-efectividad de la TDC en la población del ensayo ATTRACT, concluyendo que no era una opción económicamente atractiva para la TVP proximal, por lo que se debían

seleccionar muy bien los pacientes candidatos a la misma (328). Sin embargo, no se han publicado nuevas investigaciones en esta línea en los últimos 5 años.

Finalmente, existen actualmente diversos ensayos clínicos en marcha que tratan de mejorar el conocimiento que tenemos sobre las técnicas endovasculares (EC ChiCTR-INR-16009090; IRCT201108035625N3; NCT02959801)

En conclusión, es necesario continuar expandiendo el conocimiento y la investigación en técnicas endovasculares para el tratamiento de la TVP. Es preciso desarrollar estudios más amplios y detallados para comprender mejor la eficacia, seguridad y aplicaciones óptimas de estas intervenciones. Esta investigación puede llevar a avances significativos en el cuidado y atención a los pacientes, seleccionando de una forma óptima los tratamientos, reduciendo riesgos y costes, y en última instancia mejorando los resultados a largo plazo. Además, un conocimiento más amplio de las técnicas endovasculares podría abrir nuevas vías para la innovación terapéutica y a la mejora continua de la práctica clínica en el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa.

11. CONCLUSIONES

11. CONCLUSIONES

- Los pacientes con TVP ilíaca o ilíaco-femoral sometidos a técnicas endovasculares (trombolisis y/o trombectomía) seguidas de anticoagulación, en comparación con aquellos con anticoagulación aislada, no presentaron diferencias en la prevalencia de síndrome posttrombótico a largo plazo. Sí se observó una disminución significativa algunos de los signos y síntomas de gravedad de insuficiencia venosa de la escala CEAP, cómo son el edema, la hiperpigmentación y la induración cutánea.

- Los pacientes con TVP ilíacas e ilíaco-femorales sometidos a TDC y/o trombectomía junto con tratamiento anticoagulante eran con mayor frecuencia mujeres, con menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, menor comorbilidad concomitante y una mayor frecuencia de diagnóstico de Síndrome de May Thurner.

- Los pacientes sometidos a técnicas endovasculares no presentaron mayor número de eventos hemorrágicos, ni menor prevalencia de recurrencias trombóticas, en comparación con el grupo de pacientes con anticoagulación aislada.

- La presencia de una mayor extensión de la trombosis venosa profunda, y en particular la afectación del territorio iliaco-femoro-poplíteo, se asoció a una mayor prevalencia de trombosis residual y de síndrome posttrombótico durante el seguimiento.

- La presencia de trombosis residual, la elevación persistente del dímero D y una mayor edad fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de síndrome posttrombótico.

- Los pacientes con trombosis residual presentaron mayor prevalencia de síndrome posttrombótico tanto a los 12 como a los 24 meses de seguimiento. Síntomas como el dolor en el miembro afectado, dolor a la palpación de la pantorrilla, las parestesias y el prurito, y signos como la circulación colateral, hiperpigmentación y la induración cutánea, fueron más prevalentes en los pacientes con una recanalización incompleta de la vena trombosada.

- En el grupo de pacientes con síndrome de May Thurner la colocación de un stent endovenoso y el tratamiento antiagregante a largo plazo fue más prevalente, con una menor frecuencia de trombosis residual durante el seguimiento, aunque sin diferencias en cuanto a la presencia de síndrome posttrombótico en comparación con los pacientes sin síndrome de May Thurner.

12. BIBLIOGRAFÍA

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet* . 2021;398(10294):64-77.
2. Jane E. Freedman; Joseph Loscalzo. Harrison. Principles of Internal Medicine 21 th Edition. Chapter 117 Arterial and venous thrombosis. 2021. 919-924 p.
3. Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):402-11.
4. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5-6):209-12.
5. Pierre Adolphe Piorry. *Traité De Pathologie Iatrique Ou Médicale Et De Médecine Pratique*. Ed.11. Francia. HardPress Publishing.2020
6. Berczi V, Bottomley JR, Thomas SM, Taneja S, Gaines PA, Cleveland TJ. Long-term retrievability of IVC filters: Should we abandon permanent devices? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30(5):820-7.
7. Dickson BC. Virchow's triad? *South Med J*. 2004;97(9):915-6.
8. Hodgson J. *Traité des maladies des artères et des veines*. Vol.2. Francia. Forgotten Books. 2018
9. Nathan P. Couch. About heparin, or ... whatever happened to Jay McLean? *J Vasc Surg*. 1989;10 (1): 1-8.
10. Markwardt F. The comeback of hirudin--an old-established anticoagulant agent. *Folia Haematol Leipz Ger* 1928. 1988;115(1-2):10-23.
11. Rocha Hernando E. Historia de la heparina. *Angiología*. 2014;66(5):277-8.
12. Sharifi-Rad J, Cruz-Martins N, López-Jornet P, Lopez EP, Harun N, Yeskaliyeva B, Beyatli A, Sytar O, Shaheen S, Sharopov F, Taheri Y, Docea AO, Calina D, Cho WC. Natural Coumarins: Exploring the Pharmacological Complexity and Underlying Molecular Mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6492346.

13. Macfarlane RG, Pilling J. Fibrinolytic Activity of Normal Urine. *Nat* 1947 159:4049. 1947;159(4049):779-779.
14. Clifton EE. Early experience with fibrinolysin. *Angiology*. 1959;10(4):244-52.
15. Clifton EE. The use of plasmin in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 1957;68(1):209-29.
16. Plate G, Einarsson E, Ohlin P, Jensen R, Qvarfordt P, Eklöf B. Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: the treatment of choice in acute iliofemoral venous thrombosis. *J Vasc Surg*. noviembre de 1984;1(6):867-76.
17. Mahorner H, Castleberry JW, Coleman WO. Attempts to Restore Function in Major Veins Which Are the Site of Massive Thrombosis. *Ann Surg*. 1957;146(3):510.
18. Fontaine R. Remarks concerning venous thrombosis and its sequelae. *Surgery*. 41 (1):6-2.
19. Broholm R, Sillesen H, Damsgaard MT, Jørgensen M, Just S, Jensen LP, et al. Postthrombotic syndrome and quality of life in patients with iliofemoral venous thrombosis treated with catheter-directed thrombolysis. *J Vasc Surg*. 2011;54(6 Suppl):18S-25S.
20. Weitz JI. Emerging anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2006;96(3):274-84.
21. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3.
22. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE Study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(4):401.
23. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study

Cohort. *Am J Med.* 2013;126(9):832.e13-832.e21.

24. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585-93.

25. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH.* 2011;9(10):1877-82.

26. Patel KN, Payne AB, Bean CJ, Hooper WC. Differences in Protein S, Protein C, and Antithrombin Levels and Risk of Venous Thromboembolism Among American Black and White Enrollees in the Gate Study. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):1224-1224.

27. Guijarro R, Trujillo-Santos J, Bernal-Lopez MR, de Miguel-Díez J, Villalobos A, Salazar C, et al. Trend and seasonality in hospitalizations for pulmonary embolism: a time-series analysis. *J Thromb Haemost.* 1 de enero de 2015;13(1):23-30.

28. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):62-9.

29. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353(9162):1386-9.

30. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013;131(1):24-30.

31. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):277-87.

32. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015;29(1):17-24.

33. Rauch A, Paris C. Hemostasia primaria. EMC - Tratado Med. 2018;22(1):1-12.
34. López Farré A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. Rev Esp Cardiol Supl. enero de 2013;13:2-7.
35. Maureane Hoffman. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. Blood Rev. 2003;17 Suppl 1.
36. Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. Rev Esp Cardiol. 2007;60:1217-9.
37. Hathcock JJ. Flow Effects on Coagulation and Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(8):1729-37.
38. Line BR. Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. Semin Nucl Med. 2001;31(2):90-101.
39. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. 2014;123(18):2768-76.
40. J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo JL. Harrison principios de Medicina Interna. Edición 21. 2020.
41. Páramo JA, Lecumberri R. New mechanisms in venous thrombosis: Immunothrombosis. Med Clínica Engl Ed. 19 de julio de 2019;153(2):78-81.
42. Goldhaber SZ. Deep-Venous Thrombosis and Pulmonary Thromboembolism. En: Harrison Principles of Internal Medicine. 2021. p. 2091-101.
43. Ministerio de Sanidad. Centro Nacional de Epidemiología. Sitio web del Centro Nacional de Epidemiología COVID-19. Madrid: Ministerio de Sanidad; [fecha de acceso: 22-1-2024]. Disponible en: <https://cnecovid.isciii.es/covid19/>
44. Kipshidze N, Dangas G, White CJ, Kipshidze N, Siddiqui F, Lattimer CR, et al. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. Clin

Appl Thromb. 2020;26.

45. Massoud GP, Hazimeh DH, Amin G, Mekary W, Khabsa J, Araji T, et al. Risk of thromboembolic events in non-hospitalized COVID-19 patients: A systematic review. *Eur J Pharmacol.* 2023;941:175501.

46. Fernández-Capitán C, Barba R, Díaz-Pedroche MDC, Sigüenza P, Demelo-Rodríguez P, Siniscalchi C, et al. Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):351-61.

47. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18(9):2103-9.

48. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martín AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100742.

49. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. Prothrombotic phenotype in covid-19: Focus on platelets. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24).

50. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiol J Immunopathol Mol Cell Biol.* 2021;88(1):15-27.

51. Clinical Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 2005;143(2):I-40.

52. Gil-Díaz A, Martín Guerra J, Parra Caballero P, Puche Palao G, Muñoz-Rivas N, Ruiz-Giménez Arrieta N. Diagnosis and treatment of deep vein thrombosis of the lower and upper limbs. 2024 recommendations of the venous thromboembolism group of the Spanish Society of Internal Medicine. *Rev Clin Esp (Barc).* 2024 May;224(5):300-313.

53. Said A, Sahlieh A, Sayed L. A comparative analysis of the efficacy and safety of therapeutic interventions in phlegmasia cerulea dolens. *Phlebology.* 2021;36(5):392-400.

54. Butterworth JA, Huynh TT, Lewis VO, Chang EI. Phlegmasia cerulea dolens

following internal hemipelvectomy: Case report and literature review. *Injury*. 2020;51 Suppl 4:S68-70.

55. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):2247-59.

56. Poyyamoli S, Mehta P, Cherian M, Anand RR, Patil SB, Kalva S, et al. May-Thurner syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(5):1104.

57. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1524-31.

58. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician*. 2012;86(10):913-9.

59. Frederikus A, Klok MVH. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;49: 170027.

60. Krutman M, Wolosker N, Kuzniec S, de Campos Guerra JC, Tachibana A de AMC. Risk of asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2013;1(4):370-5.

61. Wells P, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350(9094):1795-8.

62. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001;135(2):98-107.

63. Stevens H, Peter K, Tran H, McFadyen J. Predicting the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: Current Challenges and Future Opportunities. *J Clin*

Med. 2020 May 22;9(5):1582.

64. Jacques Wicki, MD; Thomas V. Perneger, MD, PhD; Alain F. Junod, MD; Henri Bounameaux, MD; Arnaud Perrier M. Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism in the Emergency Ward. *Ann Intern Med.* 2001;161:92-7.

65. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G, Goldhaber SZ, Hull R, Hernandez A, Mentz R, Harrington R, Lip G, Peacock F, Welker J, Martin-Loeches I, Daaboul Y, Korjian S, Gibson CM. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39(1):55-9.

66. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol.* 1 de mayo de 2017;39 Suppl 1:98-103.

67. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-Dimer for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2004;140(8).

68. Soto MJ, Monreal M. Utilidad del dímero-D en la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc).* 2005;124(19):749-53.

69. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999;353(9148):190-5.

70. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349(13):1227-35.

71. Sijens PE, Van Ingen HE, Van Beek EJR, Berghout A, Oudkerk M. Rapid ELISA assay for plasma D-dimer in the diagnosis of segmental and subsegmental pulmonary embolism. A comparison with pulmonary angiography. *Thromb Haemost.* 2000;84(2):156-9.

72. Blondon M, Le Gal G, Meyer G, Righini M, Robert-Ebadi H. Age-adjusted D-dimer cutoff for the diagnosis of pulmonary embolism: A cost-effectiveness analysis. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):865-75.

73. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d -Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2125-34.
74. Siddiqui NA, Malik M, Wijeratne Fernando R, Sreekantan Nair A, Illango J, Gor R, Hamid P. D-Dimer: A Potential Solution to Problems of Cancer Screening, Surveillance, and Prognosis Assessment. *Cureus*. 2021. 16;13(5):e15064.
75. AIUM Practice Guideline for the Performance of Peripheral Venous Ultrasound Examinations. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2015;34(8):1-9.
76. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging*. 2005;5(1):1-13.
77. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(5):438-45.
78. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1043-66.
79. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9-82.
80. Cogo A, Lensing AWA, Koopman MWM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ*. 1998;316(7124):17-20.
81. Ageno W, Camporese G, Riva N, Iotti M, Bucherini E, Righini M, et al.

Analysis of an algorithm incorporating limited and whole-leg assessment of the deep venous system in symptomatic outpatients with suspected deep-vein thrombosis (PALLADIO): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2015;2(11):e474-80.

82. Karande GY, Hedgire SS, Sanchez Y, Baliyan V, Mishra V, Ganguli S, et al. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(6):49307-507.

83. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJR. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63(3):299-304.

84. Begemann PGC, Bonacker M, Kemper J, Guthoff AE, Hahn KE, Steiner P, et al. Evaluation of the deep venous system in patients with suspected pulmonary embolism with multi-detector CT: a prospective study in comparison to Doppler sonography. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(3):399-409.

85. Saha P, Andia ME, Modarai B, Blume U, Humphries J, Patel AS, et al. Magnetic resonance T1 relaxation time of venous thrombus is determined by iron processing and predicts susceptibility to lysis. *Circulation.* 2013;128(7):729-36.

86. Van Dam LF, Van Den Hout WB, Gautam G, Dronkers CEA, Ghanima W, Gleditsch J, et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance imaging for diagnosing recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood Adv.* 2021;5(5):1369-78.

87. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, Beek EJR. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: Systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2007;17(1):175-81.

88. Tan M, Mol GC, Van Rooden CJ, Klok FA, Westerbeek RE, Del Sol AI, et al. Magnetic resonance direct thrombus imaging differentiates acute recurrent ipsilateral deep vein thrombosis from residual thrombosis. *Blood.* 2014;124(4):623-7.

89. van Dam LF, Group on behalf of the TS, Dronkers CEA, Group on behalf of the TS, Gautam G, Group on behalf of the TS, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood*. 2020;135(16):1377-85.
90. Spritzer CE, Sostman HD, Wilkes DC, Coleman RE. Deep venous thrombosis: experience with gradient-echo MR imaging in 66 patients. *Radiology*. 1990;177(1):235-41.
91. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
92. Monreal M, Agnelli G, Chuang LH, et al. Deep Vein Thrombosis in Europe—Health-Related Quality of Life and Mortality. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25.
93. Franco L, Giustozzi M, Agnelli G, Becattini C. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2017;15(6):1142-54.
94. Garry J, Duke A, Labropoulos N. Systematic review of the complications following isolated calf deep vein thrombosis. *Br J Surg*. 2016;103(7):789-96.
95. Meissner MH, Caps MT, Bergelin RO, Manzo RA, Strandness J. Early outcome after isolated calf vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 1997;26(5):749-56.
96. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, Hutten BA, Jaff MR, Manja V, Schulman S, Thurston C, Vedantham S, Verhamme P, Witt DM, D Florez I, Izcovich A, Nieuwlaat R, Ross S, J Schünemann H, Wiercioch W, Zhang Y, Zhang Y. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020 13;4(19):4693-4738.
97. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang LV. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing: Observations on NICE Guideline [NG158]. *Thromb Haemost*. 2020 Aug;120(8):1143-1146. doi:

10.1055/s-0040-1712913. Epub 2020; 11. PMID: 32526791.

98. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: A randomized, controlled study. *J Vasc Surg*. 2010;52(5):1246-50.

99. Franco L, Giustozzi M, Agnelli G, Becattini C. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2017;15(6):1142-54.

100. Chung JW, Yoon CJ, Jung SI, Kim HC, Lee W, Kim YI, et al. Acute iliofemoral deep vein thrombosis: evaluation of underlying anatomic abnormalities by spiral CT venography. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2004;15(3):249-56.

101. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):698-707.

102. Crouner J, Marston W, Almeida J, McLafferty R, Passman M. Classification of anatomic involvement of the ilio caval venous outflow tract and its relationship to outcomes after ilio caval venous stenting. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2014;2(3):241-5.

103. Metzger PB, Rossi FH, Kambara AM, Izukawa NM, Saleh MH, Pinto IMF, et al. Criteria for detecting significant chronic iliac venous obstructions with duplex ultrasound. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016;4(1):18-27.

104. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):698-707.

105. Kahn SR, Vydykhan T, Lamping DL, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants of Health-Related Quality of Life after Deep Venous Thrombosis: Two-Year Results from a Canadian Multicenter Prospective Cohort Study (The VETO Study). *Blood*. 2005;106(11):585-585.

106. Tick LW, Kramer MHH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJM. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(12):2075-81.
107. R May JT. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology.* 8(5):419-27.
108. J Padrnos L, Garcia D. May-Thurner syndrome and thrombosis: A systematic review of antithrombotic use after endovascular stent placement. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018 19;3(1):70-78.
109. Gurel K, Gurel S, Karavas E, Buharalioglu Y, Daglar B. Direct contrast-enhanced MR venography in the diagnosis of May-Thurner syndrome. *Eur J Radiol.* noviembre de 2011;80(2):533-6.
110. Behzadi AH, Khilnani NM, Zhang W, Bares AJ, Boddu SR, Min RJ, Prince MR. Pelvic cardiovascular magnetic resonance venography: venous changes with patient position and hydration status. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2019 3;21(1):3
111. Murphy EH, Davis CM, Journeycake JM, DeMuth RP, Arko FR. Symptomatic iliofemoral DVT after onset of oral contraceptive use in women with previously undiagnosed May-Thurner Syndrome. *J Vasc Surg.* 2009;49(3):697-703.
112. Park JY, Ahn JH, Jeon YS, Cho SG, Kim JY, Hong KC. Iliac vein stenting as a durable option for residual stenosis after catheter-directed thrombolysis and angioplasty of iliofemoral deep vein thrombosis secondary to May-Thurner syndrome. *Phlebology.* 2014;29(7):461-70.
113. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2240-52.
114. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised

controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(2):e64-71.

115. Roy M, Sasson M, Rosales-Velderrain A, Moon S, Grove M, King T. Pharmacomechanical Thrombolysis for Deep Vein Thrombosis in May-Thurner Syndrome. *Innov Phila Pa.* 2017;12(6):466-71.

116. Moudgill N, Hager E, Gonsalves C, Larson R, Lombardi J, Dimuzio P. May-Thurner syndrome: case report and review of the literature involving modern endovascular therapy. *Vascular.* 2009;17(6):330-5.

117. Ferris EJ, Lim WN, Smith PL, Casali R. May-Thurner syndrome. *Radiology.* 1983;147(1):29-31.

118. Trujillo Santos AJ. Tratamiento de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores. *Rev Clínica Esp.* 2020;220:57-68.

119. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 1960;1(7138):1309-12.

120. Liu D, Peterson E, Dooner J, Baerlocher M, Zypchen L, Gagnon J, et al. Diagnosis and management of iliofemoral deep vein thrombosis: clinical practice guideline. *CMAJ CME 1288 CMAJ.* 2015;(17):187.

121. Makedonov I, Kahn S, Abdulrehman J, Schulman S, Delluc A, Gross PL, Galanaud JP. TILE pilot trial study protocol: Tinzaparin Lead-in to Prevent the Post-Thrombotic syndrome study protocol. *BMJ Open.* 2023 31;13(10):e064715.

122. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52.

123. Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang LV. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing: Observations on NICE Guideline [NG158]. *Thromb Haemost.* 2020;120(8):1143-6.

124. Wang P, Chi L, Zhang Z, Zhao H, Zhang F, Linhardt RJ. Heparin: An old drug for new clinical applications. *Carbohydr Polym.* 2022. 1;295:119818.

125. Hogwood J, Mulloy B, Lever R, Gray E, Page CP. Pharmacology of Heparin and Related Drugs: An Update. *Pharmacol Rev.* 2023;75(2):328-379.
126. Sindhu S, Silberstein P. Fondaparinux. *XPharm Compr Pharmacol Ref.* 2012;1-6.
127. Turpie AGG. Fondaparinux: a Factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(6):1373-84.
128. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 16 de julio de 2015;373(3):252-61.
129. Margetić S, Goreta SŠ, Čelap I, Razum M. Direct oral anticoagulants (DOACs): From the laboratory point of view. *Acta Pharm Zagreb Croat.* 2022;72(4):459-82.
130. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;124(12):1968-75.
131. Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Direct oral anticoagulants: An update. *Med Clin (Barc).* 2018;151(5):198-206.
132. Tsai ML, Lee CH, Hsieh MJ, Chen SW, Chang SH, Tseng CN, et al. A Comparison among Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Asian Patients with Venous Thromboembolism: A Multi-Institutional Study. *J Clin Med.* 2022;11(23):7159.
133. Harrington J, Piccini JP, Alexander JH, Granger CB, Patel MR. Clinical Evaluation of Factor XIa Inhibitor Drugs: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(8):771-9.
134. Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(3):331-8.
135. Weitz JI, Strony J, Ageno W, Gailani D, Hylek EM, Lassen MR, et al. Milvexian for the Prevention of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2161.

136. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2240-52.
137. Shah KJ, Roy TL. Catheter-Directed Interventions for the Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. *Life (Basel)*. 2022 27;12(12):1984.
138. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S-e496S.
139. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-738.
140. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9-82.
141. Thrombosis Canada™members. Thrombosis Canada™ Clinical Guides. Canada: Thrombosis Canada. 2021. Disponible en: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>
142. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost JTH*. 2013;11(5):795-805.
143. Vedantham S, Desai KR, Weinberg I, Marston W, Winokur R, Patel S, et al. Society of Interventional Radiology Position Statement on the Endovascular Management of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2023;34(2):284-299.e7.
144. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in

iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002 Sep;24(3):209-14.

145. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M, Sharifi J. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2012;19(2):273-80.

146. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(2):e64-71.

147. Comerota AJ, Kearon C, Gu CS, Julian JA, Goldhaber SZ, Kahn SR, et al. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *Circulation*. 2019;139(9):1162-73.

148. Rinfret F, Gu CS, Vedantham S, Kahn SR. New and known predictors of the postthrombotic syndrome: A subanalysis of the ATTRACT trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022; 29;6(6):e12796.

149. Thukral S, Salter A, Lancia S, Kahn SR, Vedantham S. Predictors of Clinical Outcomes of Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: Analysis of a Multicenter Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2022;33(10):1161-1170.e11.

150. Vedantham S, Goldhaber SZ, Kearon C. Pharmacomechanical Therapy for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1752-3.

151. Dumantepe M, Tarhan IA, Ozler A. Treatment of chronic deep vein thrombosis using ultrasound accelerated catheter-directed thrombolysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2013;46(3):366-71.

152. Notten P, De Smet AAEA, Lidwine ;, Tick W, Marlène ;, Van De Poel HW, et al. CAVA (Ultrasound-Accelerated Catheter-Directed Thrombolysis on Preventing Post-Thrombotic Syndrome) Trial: Long-Term Follow-Up Results. *J*

Am Heart Assoc J Am Heart Assoc. 2021;10:18973.

153. Notten P, de Smet AAEA, Tick LW, van de Poel MHW, Wikkeling ORM, Vleming LJ, Koster A, Jie KG, Jacobs EMG, Ebben HP, Coppens M, Ten Cate H, Wittens CHA, Ten Cate-Hoek AJ. CAVA (Ultrasound-Accelerated Catheter-Directed Thrombolysis on Preventing Post-Thrombotic Syndrome) Trial: Long-Term Follow-Up Results. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(11):e018973.

154. Shafi I, Zlotshewer B, Zhao M, Lakhter V, Bikdeli B, Comerota A, Zhao H, Bashir R. Association of vena cava filters and catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis with hospital readmissions. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024 Jan;12(1):101677.

155. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost JTH.* 2009;7(5):879-83.

156. Mastoris I, Kokkinidis DG, Bikakis I, Archontakis-Barakakis P, Papanastasiou CA, Jonnalagadda AK, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulation for the prevention and treatment of post-thrombotic syndrome in deep vein thrombosis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. 2019;34(10):675-82.

157. Thomas M, Hollingsworth A, Mofidi R. Endovascular Management of Acute Lower Limb Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Vasc Surg.* 2019;58:363-70.

158. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. 10;11(11):CD002783.

159. Lu Y, Chen L, Chen J, Tang T. Catheter-Directed Thrombolysis Versus Standard Anticoagulation for Acute Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Clin Appl Thromb.* 2018;24(7):1134.

160. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard

anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 19;1(1):CD002783.

161. Nunes, A. D., Krambeck, P. A., Koerner, M. M., Bloch, K. D., & Huber TS. Trombina e dano da válvula venosa na trombose venosa profunda. *J Vasc Bras.* 2018;17(1):36-42.

162. López, J. A., González-Juanatey, C., & López-Mínguez JR. Trombina e dano da válvula venosa: uma revisão. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2017;39 (2):126-33.

163. Bowden S, VanAsseldonk B, Eisenberg N, Mafeld S, Roche-Nagle G. Ten-year trends in iliofemoral deep vein thrombosis treatment and referral pathways. *Vascular.* 2021;29(5):751-61.

164. Köksoy C, Yilmaz MF, Başbuğ HS, Çalik ES, Erkut B, Kaygin MA, et al. Pharmacomechanical thrombolysis of symptomatic acute and subacute deep vein thrombosis with a rotational thrombectomy device. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2014;25(12):1895-900.

165. Meissner MH. Rationale and indications for aggressive early thrombus removal. *Phlebology.* 2012;27 Suppl 1(SUPPL. 1):78-84.

166. Ignatyev IM, Evseeva VV, Gradusov EG. Surgical thrombectomy for treatment of acute iliofemoral venous thrombosis. *Clin Exp Surg.* 2022;10(2):60-9.

167. Bozkurt A, Kirbaş I, Kösehan D, Demirçelik B, Nazli Y. Pharmacomechanical thrombectomy in the management of deep vein thrombosis using the cleaner device: an initial single-center experience. *Ann Vasc Surg.* 2015;29(4):670-4.

168. Moriarty JM, Rueda V, Liao M, Kim GHJ, Rochon PJ, Zayed MA, et al. Endovascular Removal of Thrombus and Right Heart Masses Using the AngioVac System: Results of 234 Patients from the Prospective, Multicenter Registry of AngioVac Procedures in Detail (RAPID). *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2021;32(4):549-557.e3.

169. Li GQ, Wang L, Zhang XC. AngioJet Thrombectomy Versus Catheter-Directed Thrombolysis for Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 - ;27:10760296211005548.
170. Razavi C, Khalsa B, Openshaw L, Razavi MK. Single-Session Treatment of Patients with Symptomatic Iliocaval and Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: Technical Results of a Prospective Pilot Study. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 2022;33(2):183-8.
171. Benarroch-Gampel J, Pujari A, Aizpuru M, Rajani RR, Jordan WD, Crawford R. Technical success and short-term outcomes after treatment of lower extremity deep vein thrombosis with the ClotTrievers system: A preliminary experience. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(2):174-81.
172. Renew JR, Wittwer ED, Robb TM, Fritock MD. AngioVac Removal of a Saddle Pulmonary Embolus Using TEE Guidance and Venoarterial ECMO Support. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(3):749-52.
173. J. Stephen Jenkins, MD, FACC, FSCAI and Paul Michael M. Deep Venous Thrombosis: An Interventionalist's Approach. *Ochsner J.* 2014 Winter 144 633–640.
174. Karthikesalingam A, Young EL, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM, Holt PJE. A Systematic Review of Percutaneous Mechanical Thrombectomy in the Treatment of Deep Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;41(4):554-65.
175. Wang W, Sun R, Chen Y, Liu C. Meta-analysis and systematic review of percutaneous mechanical thrombectomy for lower extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(6):788-800.
176. Liu Z, Fu G, Gong M, Zhao B, Gu J, Wang T, Zhou Y, He X, Kong J. AngioJet Rheolytic Thrombectomy to Treat Inferior Vena Cava Filter-Related Thrombosis: Efficacy and Safety Compared With Large-Lumen Catheter Suction. *Front Cardiovasc Med.* 2022 21;9:837455.

177. D'Ayala M, Worku B, Gulkarov I, Sista A, Horowitz J, Salemi A. Factors Associated with Successful Thrombus Extraction with the AngioVac Device: An Institutional Experience. *Ann Vasc Surg*. 2017;38:242-7.
178. Kaufman JA, Barnes GD, Chaer RA, Cuschieri J, Eberhardt RT, Johnson MS, et al. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guideline for Inferior Vena Cava Filters in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolic Disease: Developed in collaboration with the American College of Cardiology, American College of Chest Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Heart Association, Society for Vascular Surgery, and Society for Vascular Medicine. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2020;31(10):1529-44.
179. Oropallo A, Andersen CA. Venous Stenting. 2023; 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 -. PMID: 34662029
180. Razavi MK, Black S, Gagne P, Chiacchierini R, Nicolini P, Marston W; VIRTUS Investigators. Pivotal Study of Endovenous Stent Placement for Symptomatic Iliofemoral Venous Obstruction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 ;12(12):e008268.
181. Razavi MK, Jaff MR, Miller LE. Safety and Effectiveness of Stent Placement for Iliofemoral Venous Outflow Obstruction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):e002772.
182. Neglén P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg*. 2007 ;46(5):979-990.
183. Avgerinos ED, Saadeddin Z, Abou Ali AN, Pandya Y, Hager E, Singh M, et al. Outcomes and predictors of failure of iliac vein stenting after catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2019;7(2):153-61.
184. Cheng L, Zhao H, Zhang FX. Iliac Vein Compression Syndrome in an Asymptomatic Patient Population: A Prospective Study. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(11):1269-75.

185. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1082-115.

186. Sebastian T, Engelberger RP, Spirk D, Hakki LO, Baumann FA, Spescha RS, et al. Cessation of anticoagulation therapy following endovascular thrombus removal and stent placement for acute iliofemoral deep vein thrombosis. *VASA Z Gefasskrankheiten.* 2019;48(4):331-9.

187. Raju S. Evidence summary best management options for chronic iliac vein stenosis and occlusion. *J Vasc Surg.* 2013;57:1163-9.

188. O'Donnell TF, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery ® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2014;60(2 Suppl):3S-59S.

189. Grewal SK, Hedrick AL, Man L, Sharma AM, Desai KR, Khaja MS. A Brief Review of Thrombolytics for Venous Interventions. *Semin Interv Radiol.* 2022;39(4):394-9.

190. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The Postthrombotic Syndrome: Evidence-Based Prevention, Diagnosis, and Treatment Strategies. *Circulation.* 2014;130(18):1636-61.

191. Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Epidemiology of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.* 2018;164:100-9.

192. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood.* 2009;114(21):4624-31.

193. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost JTH.* 2013;11(5):795-805.

194. Araki CT, Back TL, Padberg FT, Thompson PN, Jamil Z, Lee BC, et al. The significance of calf muscle pump function in venous ulceration. *J Vasc Surg.* 1994;20(6):872-9.
195. Pollack AA, Wood EH. Venous pressure in the saphenous vein at the ankle in man during exercise and changes in posture. *J Appl Physiol.* 1949;1(9):649-62.
196. Meissner MH, Caps MT, Zierler BK, Polissar N, Bergelin RO, Manzo RA, et al. Determinants of chronic venous disease after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg.* 1998;28(5):826-33.
197. A Markel , M Meissner, R A Manzo, R O Bergelin DESJ. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombus extension. *Int Angiol.* 22 (4):376.
198. Prandoni P, Frulla M, Sartor D, Concolato A, Girolami A. Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):401-2.
199. Comerota AJ, Grewal N, Martinez JT, Chen JT, Disalle R, Andrews L, et al. Postthrombotic morbidity correlates with residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2012;55(3):768-73.
200. Razavi MK, Salter A, Goldhaber SZ, Lancia S, Kahn SR, Weinberg I, et al. Correlation between Post-Procedure Residual Thrombus and Clinical Outcome in Deep Vein Thrombosis Patients Receiving Pharmacomechanical Thrombolysis in a Multicenter Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2020;31:1517-1528.e2.
201. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):413-8.
202. Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, Anderson DR, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the

- REVERSE study. *J Thromb Haemost JTH*. 2012;10(10):2039-44.
203. Galanaud JP, Bertoletti L, Amitrano M, Fernández-Capitán C, Pedrajas JM, Rosa V, et al. Predictors of Post-Thrombotic Ulcer after Acute DVT: The RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(2):320-8.
204. Stain M, Schönauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost JTH*. 2005;3(12):2671-6.
205. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Läfers 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 JTH*. 2006;4(4):734-42.
206. Spiezia L, Tormene D, Pesavento R, Salmaso L, Simioni P, Prandoni P. Thrombophilia as a predictor of persistent residual vein thrombosis. *Haematologica*. 2008;93(3):479-80.
207. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The Postthrombotic Syndrome: Evidence-Based Prevention, Diagnosis, and Treatment Strategies. *Circulation*. 2014;130(18):1636-61.
208. Probst S, Weller CD, Bobbink P, Saini C, Pugliese M, Skinner MB, Gethin G. Prevalence and incidence of venous leg ulcers-a protocol for a systematic review. *Syst Rev*. 2021. 12;10(1):148.
209. Galanaud JP, Bertoletti L, Prandoni P, Gallego P, Mastroiacovo D, Mazzolai L, et al. Risk Factors for Venous Ulcer Following ACUTE Venous Thromboembolism: Results from the Riete Registry. *Blood*. 2015;126(23):3548-3548.
210. Polak MW, Siudut J, Plens K, Undas A. Prothrombotic clot properties can predict venous ulcers in patients following deep vein thrombosis: a cohort study. 1914;48:603-9.
211. Kolluri R, Lugli M, Villalba L, Varcoe R, Maleti O, Gallardo F, et al. An

estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease. *Vasc Med U K*. 2022;27(1):63-72.

212. Rabinovich A, Kahn SR. How I treat the postthrombotic syndrome. *Blood*. 2018;131(20):2215-22.

213. Shrier I, Kahn SR. Effect of physical activity after recent deep venous thrombosis: a cohort study. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(4):630-4.

214. Isma N, Johansson E, Björk A, Björgell O, Robertson F, Mattiasson I, et al. Does supervised exercise after deep venous thrombosis improve recanalization of occluded vein segments? A randomized study. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23(1):25-30.

215. Wu C, Li X, Zhao H, Ling Y, Ying Y, He Y, Zhang S, Liang S, Wei J, Gan X. Resistance exercise promotes the resolution and recanalization of deep venous thrombosis in a mouse model via SIRT1 upregulation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023 13;23(1):18.

216. Zhang Y, Du X, Li W, Sang H, Qian A, Sun L, Li X, Li C. Resveratrol Improves Endothelial Progenitor Cell Function through miR-138 by Targeting Focal Adhesion Kinase (FAK) and Promotes Thrombus Resolution In Vivo. *Med Sci Monit*. 2018 15;24:951-960.

217. Blumenstein MS. Early ambulation after acute deep vein thrombosis: is it safe? *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24(6):309-13.

218. Bauer g. Thrombosis early diagnosis and abortive treatment with heparin. *Lancet*. 1946;247(6396):447-54.

219. Righini M, Galanaud JP, Guennevez H, Brisot D, Diard A, Faisse P, Barrellier MT, Hamel-Desnos C, Jurus C, Pichot O, Martin M, Mazzolai L, Choquenot C, Accassat S, Robert-Ebadi H, Carrier M, Le Gal G, Mermillod B, Laroche JP, Bounameaux H, Perrier A, Kahn SR, Quere I. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 ;3(12):e556-e562.

220. Latella J, Desmarais S, Miron MJ, Roussin A, Joyal F, Kassis J, et al. Relation between D-dimer level, venous valvular reflux and the development of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2169-75.
221. Roumen-Klappe EM, Janssen MCH, Van Rossum J, Holewijn S, Van Bokhoven MMJA, Kaasjager K, et al. Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(4):582-7.
222. Shbaklo H, Holcroft CA, Kahn SR. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):505-12.
223. Rabinovich A, Cohen JM, Cushman M, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, Tagalakakis V, Lazo-Langner A, Solymoss S, Miron MJ, Yeo E, Smith R, Schulman S, Kassis J, Kearon C, Chagnon I, Wong T, Demers C, Hanmiah R, Kaatz S, Selby R, Rathbun S, Desmarais S, Opatrny L, Ortel TL, Ginsberg JS, Kahn SR. Inflammation markers and their trajectories after deep vein thrombosis in relation to risk of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2015;13(3):398-408.
224. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-Inflammatory Effects of Heparin and Its Derivatives: A Systematic Review. *Adv Pharmacol Sci.* 2015;2015:507151.
225. Hull RD, Liang J, Townshend G. Long-term low-molecular-weight heparin and the post-thrombotic syndrome: a systematic review. *Am J Med.* 2011;124(8):756-65.
226. Hull RD, Pineo GF, Brant R, Liang J, Cook R, Solymoss S, Poon MC, Raskob G; LITE Trial Investigators. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. *Am J Med.* 2009 Aug;122(8):762-769.e3.
227. Bashir R, Zack CJ, Zhao H, Comerota AJ, Bove AA. Comparative outcomes

of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(9):1494-501.

228. Kessinger CW, Kim JW, Henke PK, Thompson B, McCarthy JR, Hara T, Sillesen M, Margey RJ, Libby P, Weissleder R, Lin CP, Jaffer FA. Statins improve the resolution of established murine venous thrombosis: reductions in thrombus burden and vein wall scarring. *PLoS One.* 2015 13;10(2):e0116621.

229. San Norberto EM, Gastambide MV, Taylor JH, García-Saiz I, Vaquero C. Effects of rosuvastatin as an adjuvant treatment for deep vein thrombosis. *Vasa.* 2016;45(2):133-40.

230. Schmidt M, Cannegieter SC, Johannesdottir SA, Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Statin use and venous thromboembolism recurrence: A combined nationwide cohort and nested case-control study. *J Thromb Haemost.* 2014;12(8):1207-15.

231. Delluc A, Ghanima W, Kovacs MJ, Shivakumar S, Kahn SR, Sandset PM, Kearon C, Mallick R, Rodger MA. Statins for venous event reduction in patients with venous thromboembolism: A multicenter randomized controlled pilot trial assessing feasibility. *J Thromb Haemost.* 2022;20(1):126-132.

232. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Simancas-Racines D, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM, Vargas E, Bonfill Cosp X. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 3;11(11):CD003229.

233. Smith PC. Daflon 500 mg and venous leg ulcer: new results from a meta-analysis. *Angiology.* 2005;56 Suppl 1:S33-9.

234. Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost JTH.* 2019;17(1):31-8.

235. Opal SM, Kessler CM, Roemisch J, Knaub S. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med.* 2002;30(5 Suppl):S325-331.

236. Matuška AAB and J. Sulodexide for the Symptoms and Signs of Chronic

Venous Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther.* 2020;37(3):1013-1033.

237. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davì G, Palareti G, Matuška J, Holý M, et al. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation.* 2015;132(20):1891-7.

238. Cirujeda JL, Granado PC. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology.* 2006;57(1):53-64.

239. González Ochoa A. Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer. *Int Angiol.* 2017;36(1):82-87.

240. Pompilio G, Integlia D, Raffetto J, Palareti G. Comparative Efficacy and Safety of Sulodexide and Other Extended Anticoagulation Treatments for Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Bayesian Network Meta-analysis. *TH Open Companion J Thromb Haemost.* 2020;4(2):e80-93.

241. Jull AB, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12(12):CD001733.

242. Boisseau MR. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency. *Int Angiol J Int Union Angiol.* 2002;21(2 Suppl 1):33-9.

243. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: Much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2002;1569(1-3):1-9.

244. Morling JR, Broderick C, Yeoh SE, Kolbach DN. Rutosides for treatment of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(11).

245. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: A randomised placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2014;383(9920):880-8.

246. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997 15;349(9054):759-62.
247. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Laandevries MV, Magier D, MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med*. 2001;161(17):2105-9.
248. Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MH, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 26;9(9):CD004174.
249. Azirar S, Appelen D, Prins MH, Neumann MH, de Feiter AN, Kolbach DN. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(9).
250. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, van Rossum J, Wollersheim H, Vleuten C, den Thien T, et al. Multilayer compression bandaging in the acute phase of deep-vein thrombosis has no effect on the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(4):400-5.
251. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S, Bucherini E, Astorri F, Cuppini S, Dalla Valle F, Lensing AW, Prins MH, Villalta S; Canano Investigators. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood*. 2012. 9;119(6):1561-5.
252. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):795-805.
253. Malone PC AP. To what extent might deep venous thrombosis and chronic venous insufficiency share a common etiology? *Int Angiol*. 28(4):254-.
254. Kahn SR, Lamping DL, Ducruet T, Arsenaault L, Miron MJ, Roussin A, et al. VEINES-QOL/Sym questionnaire was a reliable and valid disease-specific quality

of life measure for deep venous thrombosis. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(10):1056.e1-1056.e4.

255. Méan M, Limacher A, Kahn SR, Aujesky D. The VEINES-QOL/Sym questionnaire is a reliable and valid disease-specific quality of life measure for deep vein thrombosis in elderly patients. *Qual Life Res.* 2014;23(9):2463-71.

256. Launois R. Health-related quality-of-life scales specific for chronic venous disorders of the lower limbs. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(2):219-227.e3.

257. Soosainathan A, Moore HM, Gohel MS, Davies AH. Scoring systems for the post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg.* 2013;57(1):254-61.

258. Douketis JD. The 2016 American College of Chest Physicians treatment guidelines for venous thromboembolism: a review and critical appraisal. *Intern Emerg Med.* 2016;11(8):1031-5.

259. Franco L, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Vanni S, Nitti C, Re R, et al. Definition of major bleeding: Prognostic classification. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18(11):2852-60.

260. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): A randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012;379(9810):31-8.

261. Wang H, Rosendaal FR, Cushman M, van Hylckama Vlieg A. Association between cardiovascular risk factors and venous thromboembolism in the elderly. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(2):e12671.

262. Yu T, Song J, Yu L, Deng W. A systematic evaluation and meta-analysis of early prediction of post-thrombotic syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1250480.

263. Krutman M, Wolosker N, Kuzniec S, de Campos Guerra JC, Tachibana A, de Almeida Mendes C. Risk of asymptomatic pulmonary embolism in patients

with deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* octubre de 2013;1(4):370-5.

264. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med.* mayo de 2010;123(5):426-31.

265. Monreal M, Campo RD, Papadakis E. Thrombophilia and venous thromboembolism: RIETE experience. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):285-94.

266. Dicks AB, Moussallem E, Stanbro M, Walls J, Gandhi S, Gray BH. A Comprehensive Review of Risk Factors and Thrombophilia Evaluation in Venous Thromboembolism. *J Clin Med.* 2024;13(2):362.

267. Ageno W, Farjat A, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, et al. Provoked versus unprovoked venous thromboembolism: Findings from GARFIELD-VTE. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(2):326-41.

268. S & H Medical Science Service SL (2022). RIETE Registry (2.0) [Aplicación móvil]. Apple Store. <https://apps.apple.com/cl/app/riete-registry/id1610734447>

269. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):62-9.

270. Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J.* 2003;21(2):374-6.

271. Mugeni R, Nkusi E, Rutaganda E, Musafiri S, Masaisa F, Lewis KL, et al. Proximal deep vein thrombosis among hospitalised medical and obstetric patients in Rwandan university teaching hospitals: prevalence and associated risk factors: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(11):e032604.

272. Effectiveness of Factor V Leiden and Prothrombin Mutation Testing in Patients Presenting With a First Unprovoked Venous Thromboembolic Episode:

A Systematic Review and Economic Analysis. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.

273. Roldan V, Lecumberri R, Muñoz-Torrero JFS, Vicente V, Rocha E, Brenner B, et al. Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2009;124(2):174-7.

274. Gabriel Botella F, Labiós Gómez M, Portolés Reparaz O, Ibáñez Gadea L. Tratamiento de la trombosis venosa profunda iliofemoral y del síndrome postrombótico. *Angiología.* 2013;65(6):218-27.

275. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med.* 2001;110(7):515-9.

276. Akesson H, Brudin L, Dahlström JA, Eklöf B, Ohlin P, Plate G. Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation. *Eur J Vasc Surg.* 1990;4(1):43-8.

277. Spritzer CE, Arata MA, Freed KS. Isolated pelvic deep venous thrombosis: relative frequency as detected with MR imaging. *Radiology.* 2001;219(2):521-5.

278. Larkin TA, Hovav O, Dwight K, Villalba L. Common iliac vein obstruction in a symptomatic population is associated with previous deep venous thrombosis, and with chronic pelvic pain in females. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(6):961-9.

279. Siddiqui NA, Sophie Z, Zafar F, Soares D, Naz I. Predictors for the development of post-thrombotic syndrome in patients with primary lower limb deep venous thrombosis: A case-control study. *Vascular.* 2017;25(1):10-8.

280. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(SUPPL. 6).

281. Su X, Yan B, Wang L, Cheng H, Chen Y. Comparative efficacy and safety of oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in the patients

with different renal functions: a systematic review, pairwise and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(2):e048619.

282. Kiekens C, Cattadori G. Should we add antiplatelet agents to current deep venous thrombosis treatments? A Cochrane Review summary with commentary. *NeuroRehabilitation*. 2023;53(3):413-5.

283. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 30 de marzo de 2017;376(13):1211-22.

284. Wang KL, van Es N, Cameron C, Castellucci LA, Büller HR, Carrier M. Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis. *Heart Br Card Soc*. 2019;105(7):545-52.

285. Chupin AV, Katorkin SE, Katelnitsky II, Katelnitskaya OV, Prostov II, Petrikov AS, et al. Sulodexide in the Treatment of Chronic Venous Insufficiency: Results of the All-Russian Multicenter ACVEDUCT Program. *Adv Ther*. 2020;37(5):2071-82.

286. Galanaud J, Genty-Vermorel C, Rolland C, Comte A, Ouvry P, Bertaina I, et al. Compression stockings to prevent postthrombotic syndrome: Literature overview and presentation of the CELEST trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(8):1239-50.

287. Thieme D, Linnemann B, Mühlberg K, Noppeney T, Kreutz M, Thieme M. Compression Therapy in Acute Deep Venous Thrombosis of the Lower Limb and for the Prevention of Post-Thrombotic Syndrome. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2024;121(6):188-94.

288. Vedantham S, Salter A, Lancia S, Lewis L, Thukral S, Kahn SR. Clinical Outcomes of a Pharmacomechanical Catheter-Directed Venous Thrombolysis Strategy that Included Rheolytic Thrombectomy in a Multicenter Randomized Trial. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2021;32(9):1296-1309.e7.

289. Lichtenberg MKW, Stahlhoff S, Młyńczak K, Golicki D, Gagne P, Razavi MK,

et al. Endovascular mechanical thrombectomy versus thrombolysis in patients with iliofemoral deep vein thrombosis - a systematic review and meta-analysis. *VASA Z Gefasskrankheiten*. 2021;50(1):59-67.

290. Cakir V, Gulcu A, Akay E, Capar AE, Gencpinar T, Kucuk B, et al. Use of percutaneous aspiration thrombectomy vs. anticoagulation therapy to treat acute iliofemoral venous thrombosis: 1-year follow-up results of a randomised, clinical trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(4):969-76.

291. Kasirajan K, Gray B, Ouriel K. Percutaneous AngioJet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2001;12(2):179-85.

292. Allam A, Afifi H, El-Laboudy M, Ahmed A. AngioJet and Aspirex thrombectomy versus thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis. A multi-center retrospective comparative evaluation of three therapeutic interventional modalities. *Acta Phlebol*. 2022;22.

293. Murphy EH, Broker HS, Johnson EJ, Modrall JG, Valentine RJ, Arko FR. Device and imaging-specific volumetric analysis of clot lysis after percutaneous mechanical thrombectomy for iliofemoral DVT. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. 2010;17(3):423-33.

294. Ageno W, Steidl L, Piantanida E, Dentali F, Mera V, Squizzato A, et al. Predictors of residual venous obstruction after deep vein thrombosis of the lower limbs: A prospective cohort study. *Thromb Res*. 2002;108(4):203-7.

295. Bosevski M, Krstevski G, Di Micco P, Fidalgo A, Loring M, Porras JA, et al. Risk for post-thrombotic syndrome after lower-limb deep vein thrombosis: location of the thrombus or residual thrombi? *Angiol Sosud Khirurgiia Angiol Vasc Surg*. 2021;27(2):62-72.

296. Piovela F, Crippa L, Barone M, Viganò D'Angelo S, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica*. 2002;87(5):515-22.

297. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):955-60.
298. Becattini C, Agnelli G. Residual Thrombosis: Still Relevant in the Direct Oral Anticoagulant (DOAC) Era? *Thromb Haemost.* 2023;123(8):747-9.
299. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood.* 2008;112(3):511-5.
300. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(1).
301. Li W, Zaid Al-Kaylani A, Zeebregts CJ, El Moumni M, de Vries JPM, van der Doef HPJ, Bokkers RPH. Effectiveness and safety of catheter-directed thrombolysis in conjunction with percutaneous mechanical thrombectomy for acute iliofemoral deep vein thrombosis: A meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2023;11(4):843-853.e2.
302. Haig Y, Enden T, Slagsvold CE, Sandvik L, Sandset PM, Kløw NE. Determinants of early and long-term efficacy of catheter-directed thrombolysis in proximal deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(1):17-24.
303. Duan PF, Ni CF. Randomized study of different approaches for catheter-directed thrombolysis for lower-extremity acute deep venous thrombosis. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2016;115(8):652-7.
304. Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M, Bucherini E, Corradini S, Enea I, et al. Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res.* 2017;154:35-41.
305. Tan M, Mos ICM, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as

predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol.* 2011;153(2):168-78.

306. Karathanos C, Nana P, Spanos K, Kouvelos G, Brotis A, Matsagas M, et al. Efficacy of rivaroxaban in prevention of post-thrombotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(6):1568-1576.e1.

307. Jiang QJ, Bai J, Jin J, Shi J, Qu L. Sulodexide for Secondary Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2018;9:876.

308. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1959-67.

309. Vedovetto V, Valle FD, Milan M, Pesavento R, Prandoni P. Residual vein thrombosis and trans-popliteal reflux in patients with and without the postthrombotic syndrome. *Thromb Haemost.* 2013;110(10):854-5.

310. Wang J, Smeath E, Lim HY, Nandurkar H, Kok HK, Ho P. Current challenges in the prevention and management of post-thrombotic syndrome-towards improved prevention. *Int J Hematol.* 2023;118(5):547-67.

311. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1248-52.

312. Lee Cervi A, Applegate D, Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger LM, Punchhalapalli K, et al. Antithrombotic management of patients with deep vein thrombosis and venous stents: an international registry. *J Thromb Haemost JTH.* 2023;21(12):3581-8.

313. Notten P, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. Postinterventional antithrombotic management after venous stenting of the iliofemoral tract in acute and chronic thrombosis: A systematic review. *J Thromb Haemost.* 2021;19(3):753-96.

314. Hays K, Jolly M, Silver M, Phillips J, Huff C, Secic M, et al. Outcomes of endovascular venous stenting in patients on direct oral anticoagulants and antiplatelet therapy at a tertiary referral center. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(3):753-759.e1.
315. Guo B, Chen C, Li Y, Lv Q, Li X, Guo D, et al. Principles of Optimal Antithrombotic Therapy for Iliac Venous Stenting (POATIVES): A national expert-based Delphi consensus study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024;12(2).
316. Zhang X, Ren Q, Jiang X, Sun J, Gong J, Tang B, et al. A prospective randomized trial of catheter-directed thrombolysis with additional balloon dilatation for iliofemoral deep venous thrombosis: a single-center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(4):958-68.
317. Milinis K, Thapar A, Shalhoub J, Davies AH. Antithrombotic Therapy Following Venous Stenting: International Delphi Consensus. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2018;55(4):537-44.
318. Kaltenmeier CT, Erben Y, Indes J, Lee A, Dardik A, Sarac T, et al. Systematic review of May-Thurner syndrome with emphasis on gender differences. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6(3):399-407.e4.
319. Tye GA, Rosenberg J, Kuo WT, Kothary N, Sze DY, Hofmann LV. Abstract No. 63: Oral Contraceptive-Induced Deep Venous Thrombosis: A Correlation with May-Thurner Syndrome. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(2):S26.
320. Peng M, Nie C, Chen J, Li C, Huang W. An Evaluation of the Duration of Oral Anticoagulant Use Among Patients Undergoing Endovascular Treatment of Nonthrombotic Iliac Vein Lesions. *Ann Vasc Surg.* 2024;100:110-9.
321. Liu Q, Liu F, Lü P, Wu HX, Ye P, You Y, et al. Current Status and Prospect of Stent Placement for May-Thurner Syndrome. *Curr Med Sci.* 2021;41(6):1178-86.
322. Sebastian T, Barco S, Voci D, Lichtenberg M, Schlager O, Jalaie H, et al.

The TOPOS study. *VASA Z Gefasskrankheiten*. 2024; Volume 53. Issue 3

323. Wu WLM, Tzeng WS, Wu RH, Tsai WL, Chen MC, Lin PC, et al. Comprehensive MDCT evaluation of patients with suspected May-Thurner syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5):W638-645.

324. Desai KR. Endovascular Management of Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: Who Benefits? *J Vasc Interv Radiol*. 2022;33:1171-2.

325. Kang JM, Park KH, Ahn S, Cho S, Han A, Lee T, et al. Rivaroxaban after Thrombolysis in Acute Iliofemoral Venous Thrombosis: A Randomized, Open-labeled, Multicenter Trial. *Sci Rep*. 2019;9:20356.

326. Enden T, Wik HS, Kvam AK, Haig Y, Kløw NE, Sandset PM. Health-related quality of life after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis: secondary outcomes of the randomised, non-blinded, parallel-group CaVenT study. *BMJ Open*. 2013;3(8):e002984.

327. Enden T, Resch S, White C, Wik HS, Kløw NE, Sandset PM. Cost-effectiveness of additional catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1032-42.

328. Magnuson EA, Chinnakondepalli K, Vilain K, Kearon C, Julian JA, Kahn SR, et al. Cost-Effectiveness of Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis Versus Standard Anticoagulation in Patients With Proximal Deep Vein Thrombosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12(10):e005659.

“BIEN ESTÁ LO QUE BIEN ACABA”