

Trabajo original

Ensayo clínico aleatorizado de rivaroxaban en la prevención del síndrome postrombótico

Dra. Daniela Absalón De Alba,* Dr. Julio Abel Serrano-Lozano***
Dr. Carlos Abel Gutiérrez-Díaz***

RESUMEN

Antecedentes. El síndrome postrombótico (SPT) es un padecimiento que se presenta hasta en 30% con el tratamiento de enoxaparina y la adición de acenocumarina (E+A). Desde el punto de vista funcional los pacientes aquejan limitaciones importantes en sus actividades diarias alterando su calidad de vida. El rivaroxaban (R) ha sido una opción eficaz en su tratamiento. Sin embargo, no se ha demostrado si puede prevenir el SPT.

Objetivo. Comparar la efectividad del R contra E+A en la prevención del SPT en trombosis venosa profunda (TVP) femoropoplítea.

Material y métodos. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de TVP femoropoplítea por medio de ultrasonido Doppler dúplex. Se estableció tratamiento aleatorio con E+A o R. Se valoraron a los pacientes al mes, tres y seis meses por medio de escala de Villalta y ultrasonido Doppler para verificar recanalización y reflujo.

Resultados. Ciento sesenta pacientes completaron el estudio. El R redujo el riesgo de SPT (leve o moderado) en 16.3% (IC95% de 2.3 a 29.4%) al mes, 20% (IC95% de 6.2 a 32.9%) a los tres meses y de 16.2% (IC95% de 2.9 a 28.9%) en seis meses. Cuando se presentó el SPT en 90% fue leve, el resto moderado (escala Villalta). Se observó mayor porcentaje de recanalización con el uso de R al mes, tres y seis meses, con menos incidencia de reflujo.

Conclusión. El uso de rivaroxaban en pacientes con TVP femoropoplítea reduce el riesgo de SPT y presenta mayor recanalización.

Palabras clave. Trombosis venosa profunda, rivaroxaban, síndrome postrombótico, enoxaparina, acenocumarina, escala de Villalta.

ABSTRACT

Background. *post-thrombotic syndrome (PTS) is a chronic complication that presents in almost 30% of patients with DVT after treatment with E+A. In the functional point of view, patients complain important limitations in their daily activities affecting their quality of life. Rivaroxaban has been an effective treatment for DVT. However, it has not been shown its use for the prevention of PTS.*

Objective. *Compare the effectiveness of rivaroxaban (R) against enoxaparin plus acenocoumarin (E+A) in the prevention of PTS in femoropopliteal deep venous thrombosis (DVT).*

Material and methods. *Patients with femoropopliteal DVT diagnosed by Doppler ultrasound, we established a randomized treatment with R or E+A. Evaluated patients at one, three and six months*

* Residente del tercer año de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

** Jefe del Departamento de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

*** Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

with Villalta scale. Follow up with ultrasound at the third and sixth month to verify recanalization and reflux.

Results. 160 patients completed the study. Rivaroxaban reduced the risk of PTS (mild and moderate) in a 16.3% (CI95% of 2.3 to 29.4%) at the first month, a 20% (CI95% of 6.2 to 32.9%) at the third month and 16.2% (CI95% of 2.9 to 28.9%) at the sixth month. In 90% of the patients that developed PTS was mild, the rest moderate (Villalta score). There was a bigger percentage of venous recanalization in the Rivaroxaban group with a lower incidence of reflux.

Conclusion. The use of rivaroxaban in patients with femoro-popliteal DVT, reduce the risk of presenting PTS and has a better recanalization.

Key words: Deep venous thrombosis, post-thrombotic syndrome, rivaroxaban, enoxaparin, acenocoumarin, Villalta scale.

INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP) es una enfermedad muy común en la población adulta, estimada en una incidencia de uno a dos casos por cada 1,000 habitantes al año.¹

Uno de los tratamientos más utilizados para esta enfermedad es a base de heparina de bajo peso molecular con antagonistas de vitamina K. A pesar del éxito de su uso, el manejo ambulatorio requiere de la medición seriada del INR para mantener una dosis terapéutica y evitar subdosis o sangrados por sobredosis. Por consecuencia, el balance entre riesgos y beneficios de este tratamiento es sujeto a debate.²

El síndrome postrombótico (SPT) es una complicación común tardía en la TVP, se presenta de 20 a 50% de los pacientes hasta después de dos años del diagnóstico,^{3,4} y es severa en 5 a 10%.⁵ La repercusión en la calidad de vida de los pacientes después de un episodio de TVP es directamente proporcional a la severidad del SPT.⁶

La fisiopatología del SPT no se comprende del todo, pero se sabe que está relacionada con la persistencia de obstrucción venosa y reflujo, así como disfunción de la bomba muscular de la pierna y patrones inflamatorios. En una fase tardía, la presencia de reflujo en la vena femoral y en la vena poplítea se consideran como factores contribuyentes al desarrollo del SPT.⁷

La sintomatología se caracteriza por dolor, sensación de pesadez, prurito, calambres y parestesias en las extremidades; empeora durante el ejercicio e incluso en casos graves con sólo la bipedestación. Clínicamente se manifiesta edema, ectasias venosas de nueva aparición, hiperpigmentación, eczema, lipodermatoesclerosis y en los casos más avanzados se agregan úlceras. Desde el punto de vista funcional, los pacientes aquejan limitaciones importantes en sus actividades diarias alterando su calidad de vida.

El SPT es muy difícil de calificar. La mejor manera de definirlo es de acuerdo con la escala de Vi-

llalta, que es una combinación de la sintomatología y los signos en un sistema de puntaje.⁸ Entre más alto es el puntaje, mayor es la severidad del síndrome. Este sistema también permite una evaluación del cambio de severidad a través del tiempo (*Cuadro I*)

El tratamiento inicial de la TVP debe de ser con anticoagulante junto con medias de compresión de 30 a 40 mmHg, ya que se ha visto que el uso de las mismas a dos años ha llegado a disminuir la morbilidad postrombótica hasta en 55%.⁸

En años recientes se han desarrollado fármacos como el rivaroxaban (R), un inhibidor del factor Xa de forma competitiva y reversible al unirse a su centro activo. La inhibición del factor es dependiente de la dosis y en estudios preclínicos el grado máximo de inhibición osciló entre 20 y 61% para el intervalo de dosis de 5 a 8 mg, que se alcanza de 1 a 4 h después de la administración oral.

El R ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de TVP, así como en la prevención de su presentación en pacientes con riesgo. Este medicamento, además, tiene la ventaja de ser administrado por vía oral, no requiere vigilancia del INR y no tiene interacciones alimenticias ni farmacológicas.¹⁰

Una observación no evaluada ha sido la ausencia de reportes de SPT en los pacientes que recibieron el R en los ensayos clínicos donde se mostró su eficacia para TVP.

Por el mecanismo de acción del R puede que exista una recanalización por acción inmediata en la cascada de coagulación más pronta que con la enoxaparina y acenocumarina (E+A), disminuyendo el tiempo de oclusión, una pronta recanalización y así reducir la respuesta inflamatoria, previniendo la aparición del SPT.

Este estudio se basó en responder si el tratamiento de TVP con heparina de bajo peso molecular con la adición de acenocumarina contra R reduce la incidencia del SPT junto con los cuidados habituales, como lo es la compresoterapia de 30 a 40 mmHg.

Cuadro I
Escala de Villalta

Síntomas

Pesadez
Dolor
Calambres
Prurito
Parestesias

Signos

Edema pretibial
Induración
Hiperpigmentación
Ectasia venosa de nueva aparición
Eritema
Dolor a la compresión de la pantorrilla
Ulceración (recibe puntaje de 15 puntos)

Fuente: Kanh, et al. Puntaje: cada factor se califica del 0 (ninguno) a 3 (severo). Leve: puntaje 5-9. Moderado: puntaje 10 a 14. Severo: puntaje > 15.

OBJETIVO

Comparar la efectividad del R contra el uso de E+A en la prevención del SPT en trombosis venosa femoropoplítea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico con asignación aleatoria, prospectivo, comparativo, abierto, aplicado, biomédico y clínico.

Para el tamaño de la muestra se consideró una tasa de STP en el grupo control (E+A) de al menos 35%, y una reducción de 50% al menos en el grupo de R (frecuencia de 15%), con un poder estadístico de una beta de 80% y un error alfa menor de 5%. Se estimó un tamaño mínimo de muestra de 76, aceptando 10% de posibles pérdidas (Epidat 3.1).

El grupo de estudio fueron aquellos pacientes con diagnóstico de TVP femoropoplítea con base en la exploración física y ultrasonido Doppler dúplex que se presentaron al Servicio de Urgencias, mayores de 18 años, de uno u otro sexo, con una evolución del cuadro clínico de la TVP de máximo 15 días, sin tratamiento previo establecido para TVP, sin antecedentes de trombosis venosa previa.

Se estudiaron 163 pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda femoropoplítea por medio de clínica y ultrasonido Doppler dúplex color con un transductor de 5-10 Mhz, verificando falta de compresibilidad en modo B, ausencia de flujo en modo color, fascismo, augmentación y ausencia de involucre proximal a la vena femoral común.

Una vez aceptada y aprobada su participación se realizó la asignación al grupo de tratamiento en el momento de valoración, de manera aleatoria a dos grupos: grupo E+A y R.

En el grupo E+A se indicó la administración de enoxaparina 1 mg x kg cada 12 h de manera subcutánea durante cinco días y suspender. Al tercer día del diagnóstico se administró acenocumarina 8 mg vía oral de manera descendente hasta obtener un INR entre 2.0 y 3.0. En los pacientes mayores de 70 años se inició con dosis de 4 mg para evitar riesgos de sangrado.

Al segundo grupo, R, se le recetaron 15 mg vía oral cada 12 h por tres semanas, al iniciar la cuarta semana se descendió la dosis a 10 mg vía oral cada 12 h.

A todos los pacientes se les indicó medias de compresión de 30 a 40 mmHg.

A los pacientes en el grupo E+A se les dio cita a la semana para valoración de INR, a aquellos pacientes que alcanzaron nivel terapéutico (2.0-3.0) se les dio cita a los 30 días del diagnóstico. Aquellos que permanecieron con un nivel subóptimo o por arriba de los 3 de INR, se les modificó dosis y se les dio cita a la semana hasta alcanzar niveles de INR deseados.

Treinta días posteriores al inicio se aplicó la escala de criterios de Villalta para determinar la presencia y grado de SPT. Se solicitó en los pacientes con E+A un INR para su próxima cita. En los pacientes con R se modificó su dosis a 20 mg/día. Se hizo hincapié en el uso de medias elásticas con compresión de 30 a 40 mmHg.

Tres meses posteriores al inicio se repitieron los procedimientos ya descritos. Además, se hizo ultrasonido Doppler dúplex color de los segmentos venosos afectados, para la valoración de la recanalización, así como la competencia valvular por medio de reflujo. Estas mediciones se hicieron en la vena femoral común, vena femoral y vena poplítea.

Para la valoración de reflujo en la vena femoral común, femoral y poplítea, se colocó al paciente de pie, el transductor en la región anatómica correspondiente de manera longitudinal realizando compresión muscular distal a la zona evaluada.

Para la valoración de la recanalización en la vena femoral común, vena femoral y vena poplítea; el paciente se colocó de pie, el transductor se colocó en los mismos segmentos anatómicos antes señalados, sólo que ahora de forma transversa, realizando maniobra de Valsalva. Se utilizaron las medidas porcentaje de área del trombo y área con flujo del segmento venoso, obteniendo el diámetro del área recanalizada y del área ocluida.

Cuatro meses posteriores al inicio se suspendieron los medicamentos de ambos grupos y se continuó con medias de compresión 30 a 40 mmHg.

Seis meses posteriores al diagnóstico se revaloraron las condiciones clínicas de acuerdo con los criterios de Villalta y se realizó un nuevo ultrasonido Doppler dúplex color para evaluar nuevamente reflujo y recanalización.

Al término de la recolección de datos se compararon los resultados de ambos grupos.

Análisis estadístico

Para el análisis se construyeron cuadros de comparación de las características basales de los dos grupos de tratamiento, resumiendo la información en frecuencias simples y porcentajes para variables nominales. En los casos de las variables continuas se resumió su información en medidas de tendencia central y dispersión (media y desviaciones o mediana y rangos intercuantílicos, según la distribución de los datos). Para determinar si existieron diferencias estadísticamente significativas se utilizaron pruebas de comparación de grupos independientes. Para las variables nominales se utilizó prueba de χ^2 o exacta de Fisher de dos colas y para variables cuantitativas prueba de t de Student o U de Mann Whitney (según distribución de datos).

Las variables de resultado primarias fueron: grado de severidad del SPT, reflujo venoso y porcentaje de área de recanalización. La primera se comparó entre los grupos a través de porcentaje de pacientes con cada una de estas opciones, la contrastación estadística se realizó con prueba de χ^2 lineal por lineal. En el reflujo venoso se consideró una variable dicotómica y, por tanto, se calculó como medida de asociación el riesgo relativo con sus intervalos de confianza al 95%, se calculó la reducción del riesgo relativo y el número necesario a tratar. Para el porcentaje de recanalización se compararon los grupos a través de prueba de t de Student. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 20. Se consideró un nivel de significancia estadística con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se reunieron un total de 160 pacientes, 80 por grupo. Ningún paciente abandonó el seguimiento y todos pudieron ser evaluados al mes, tres y seis meses. Como se muestra en el *cuadro II* no hubo diferencias entre la distribución por sexos ni por los años de edad entre los grupos. En ambos grupos hubo un leve predominio del sexo femenino y la mediana de edad fue de 62 años.

De acuerdo con los créditos obtenidos de la escala de Villalta, la mayoría de los pacientes ($\approx 75\%$) no

mostró un puntaje > 5 para considerarse la presencia de SPT (*Figura 1*).

En el análisis del comportamiento en el tiempo, esta figura muestra que los datos no difirieron significativamente entre los grupos de tratamiento.

Al analizarse en frecuencias de pacientes con puntajes que definieron no tener el SPT o existir en forma leve o moderado, se observó que en el grupo con E+A hubo una mayor frecuencia de pacientes con SPT leve y moderado en todos los momentos de evaluación. Es de señalar que en ningún caso se observó un puntaje sugestivo de un SPT severo.

El R redujo el riesgo de SPT (leve o moderado) en 16.3% (IC95% de 2.3 a 29.4%) al mes, 20% (IC95% de 6.2 a 32.9%) a los tres meses y de 16.2% (IC95% de 2.9 a 28.9%) en seis meses, lo cual significó una estimación de siete pacientes (IC95% de tres a 34) con necesidad de tratamiento para reducir un caso más de SPT (*Cuadro I*).

Al analizar el porcentaje de recanalización según el tratamiento recibido, la *figura 2* compara este resultado de acuerdo con el segmento venoso analizado. En todos los segmentos venosos estudiados se observó que hubo un incremento en el porcentaje de recanalización conforme el paso del tiempo, diferencias estadísticamente significativas.

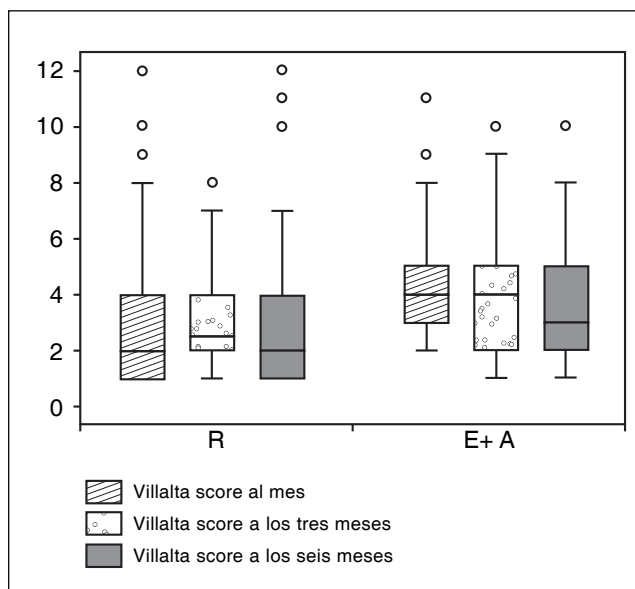


Figura 1. Distribución de puntajes de la escala de Villalta al mes, tres y seis meses según tratamiento recibido. No hubo diferencias estadísticas intratratamiento ni entre tratamientos. Las cajas representan los valores en la percentil 25 y 75, la línea horizontal la mediana. Los bigotes el equivalente al 95% de la población y los círculos y asteriscos son valores extremos. R: rivaroxaban. E+A: enoxaparina + acenocumarina.

Cuadro II
Características de los pacientes que recibieron rivaroxaban contra enoxaparina con acenocumarina postrombosis venosa (n = 160)

Variables	Rivaroxaban, n (%)	Enoxaparina + acenocumarina, n (%)	Valor de p
Sexo			
Hombres	32 (40)	36 (45)	0.31*
Mujeres	48 (60)	44 (55)	
Edad en años			
Media (1DE)	63.5 (12.8)	61.5 (11.9)	0.32**
Síndrome postrombótico leve o moderado			
Al mes	16 (20.0)	29 (36.2)	
A los tres meses	15 (18.5)	30 (37.5)	
A los seis meses	13 (16.5)	26 (32.5)	
Total	80	80	

DE: desviación estándar. * Prueba exacta de Fisher 1 cola. ** Prueba *t* de Student dos colas.

Al compararse los promedios de porcentaje de recanalización entre los grupos de tratamiento hubo diferencias estadísticamente significativas en todo momento.

En relación con la presencia de reflujo venoso, como se muestra en la *figura 3*, hubo más pacientes con esta complicación en el grupo de E+A, tanto a los tres como a los seis meses de seguimiento. En ambos momentos esta diferencia fue estadísticamente significativa y correspondieron a los mismos pacientes.

Resultados secundarios

Se observó presencia de sangrado en ambos grupos, fue considerado como leve y en su mayoría fue de mucosas (87%). Sólo en un caso el sangrado fue hemorroidal y no mostró descenso en los niveles de hemoglobina en el grupo E+A.

En los datos clínicos considerados en la escala de Villalta se observó que el grupo con R hubo menos pacientes con percepción de pesadez del miembro pélvico, dolor, existencia de parestesias, edema, induración pretibial, eritema y dolor a la compresión. Para la presencia de calambres no hubo diferencias y para el prurito el uso de R mostró mayor frecuencia. Es de notar que ningún paciente presentó ectasias venosas de nueva aparición, hiperpigmentación y ulceraciones.

Hallazgos secundarios

Al evaluarse el efecto del porcentaje de recanalización en la presencia de reflujo venoso se observa

que esta última condición fue más frecuente en los pacientes en quienes hubo menor recanalización. Esto sucedió en cualquier momento, aunque se muestra la asociación a los tres meses (*Figura 4*).

Por último, al analizar si los objetivos de anticoagulación fueron cumplidos en el grupo con E+A, establecido a través del INR, se observó que 19 pacientes (23%) no obtuvieron cifras esperadas en el transcurso de las primeras tres semanas (2.0 a 3.0), en 13 pacientes se tuvieron cifras entre 1.7 y 2.0; evidenciando que los pacientes que presentaron reflujo venoso tuvieron un INR más bajo a principio de tratamiento con una $p < 0.0005$.

DISCUSIÓN

En este estudio que incluyó a pacientes con TVP femoropoplíteo, el R vía oral proporcionó protección hasta en 20% para SPT, menos que con el tratamiento convencional a base de E+A, con mejor recanalización a seis meses, menos reflujo venoso y tasas de sangrado similares.

Durante una duración de seis meses del estudio se presentó SPT leve y moderado en 20% al mes, 17.5% a los tres meses y 16.2% a los seis meses. Con una media de porcentaje de recanalización en femoral común de 75% a los tres meses y de 87% a los seis meses. La recanalización en vena femoral a los tres meses de 69% y a los seis meses de 82%. En vena poplíteo un promedio de recanalización de 69% a los tres meses y de 80% a los seis meses. Con una incidencia de reflujo de 20%. Con estos datos se apoya a la hipótesis; sin embargo, no existen otros estudios para comparar estos resultados.

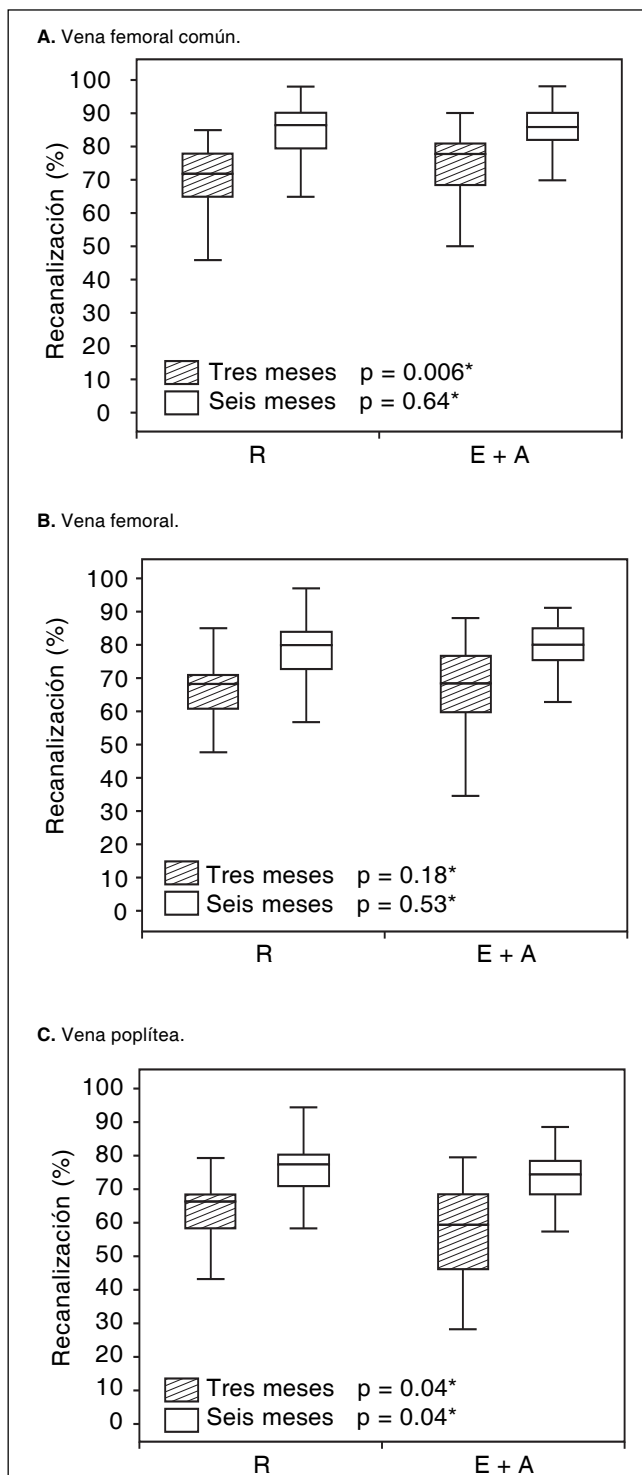


Figura 2. Porcentaje de recanalización en diferentes momentos según tratamiento recibido. **A.** Vena femoral común. **B.** Vena femoral. **C.** Vena poplítea. * Prueba U de Mann Whitney. R: rivaroxaban. E+A: enoxaparina + acenocumarina.

Se presentaron más casos de prurito en los pacientes que recibieron R que en los de E+A al evaluar con la escala de Villalta, esto puede estar relacionado

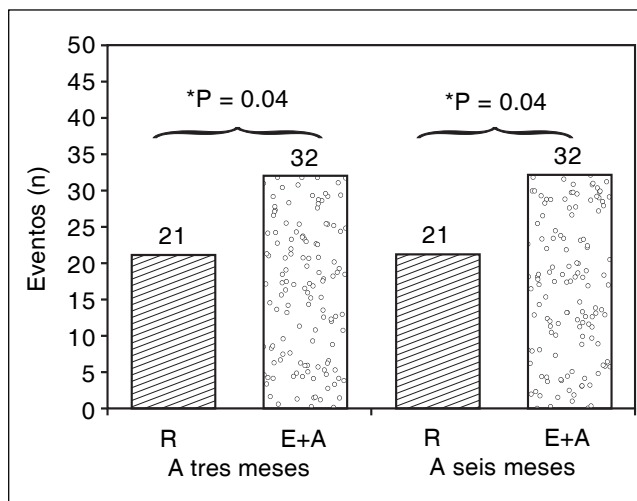


Figura 3. Pacientes que presentaron reflujo a los tres y seis meses de tratamiento con rivaroxaban (R) o enoxaparina más acenocumarina (E+A). * Prueba exacta de Fisher de una cola.

directamente con el evento inflamatorio postrombótico o como un efecto adverso del medicamento que ya ha sido señalado en otros ensayos clínicos.

Se analizaron los factores que pudieron influir en los resultados. Específicamente, la calidad del tratamiento convencional se encontraba dentro de lo aceptable desde el punto de vista clínico, con un INR terapéutico (2.0 a 3.0) en 76% de los pacientes. Estos resultados se compararon con los pacientes que desarrollaron SPT, reflujo venoso y menor recanalización, coincidiendo aquellos que se encontraban con niveles < 2.0 en su gran mayoría.

Dentro de las fortalezas de este estudio se encuentra el que fue aleatorizado de manera simple, la validación interna de ambos grupos de tratamiento se refuerza por la ausencia de pérdida de pacientes, hubo apego al tratamiento tanto de medicamentos como a las medias de compresión. Las características de los pacientes en ambos grupos eran similares entre sí, lo que apoya que los hallazgos pueden ser generalizados.

Este estudio tiene importantes implicaciones clínicas, puesto que la disminución de 20% de incidencia de SPT es de significancia importante. Asimismo, se correlaciona con lo existente en la literatura de que mantener una adecuada anticoagulación durante el tratamiento de la trombosis venosa profunda es directamente proporcional al riesgo de presentar SPT.

Puede que un estudio futuro se valore a los pacientes por un mayor periodo, puesto que el SPT es crónico y sea comparado con otros anticoagulantes como el dabigatrán para valorar si es efecto directo del R o de las limitaciones que tiene la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K.

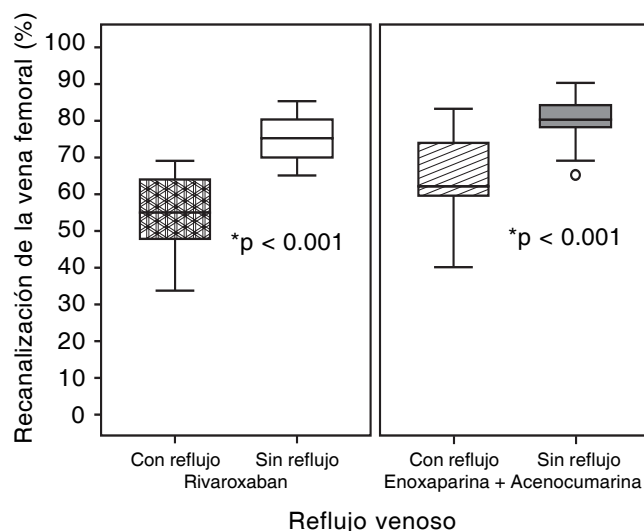


Figura 4. Distribución del porcentaje de recanalización de vena femoral común en los pacientes con o sin reflujo venoso a los tres meses de recibir alguno de los tratamientos. * Prueba U de Mann Whitney.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos en este estudio, que incluyeron a pacientes con trombosis venosa profunda femoropoplíteas, apoyan el uso de R como anticoagulante ideal para este padecimiento, así como para la disminución del índice de SPT, una mayor recanalización y menos presencia de reflujo venoso.

La terapia estándar a base de E+A tiene muchas limitantes, como la forma de administración, medición del INR, alcanzar el rango terapéutico ideal, así como las interacciones farmacológicas y alimentarias, que en un futuro se ven reflejados en la incidencia del SPT.

Una condición común que desarrollan los pacientes tratados con antagonistas de vitamina K es que en algún momento pueden presentar niveles subterapéuticos, y esto se va a relacionar con la presentación del SPT.

La administración de R vía oral es un gran avance en la calidad de anticoagulación de los pacientes a largo plazo y tiene el potencial de reducir la incidencia del SPT.

AGRADECIMIENTOS

Con todo mi cariño y amor para las personas que hicieron todo en la vida para que mi sueño se hiciera realidad, por motivarme, escucharme, impulsarme y comprenderme cuando sentí que el camino se terminaba, a ustedes mi eterno agradecimiento.

A mi ángel de la guarda, quien siempre estará en mi corazón y pensamiento hasta que nos volvamos a encontrar.

Familia Absalón De Alba

REFERENCIAS

1. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost* 2000; 83: 657-60.
3. Van Dongen CJJ, Prandoni P, Frulla M, et al. Relation between quality of antithrombotic treatment and the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 939-42.
4. Kahn SR, Shrier I, Julian JA. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698-707.
5. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249-56.
6. Kahn SR, Ducet T, Lamping DL, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, et al. Prospective evaluation of health related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1173-8.
7. Yamaki T, Hamahata A, Soejima K, Kono T, Nozaki M, Sakurai H. Factors predicting development of post-thrombotic syndrome in patients with a first episode of vein thrombosis: Preliminary report. *Eur J Endovasc Surg* 2011; 41: 126-33.
8. Kahn SR, Partsh 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* 2009; 7: 879-83.
9. Henke PK, Comerota AJ. An update on etiology, prevention, and therapy of post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2011; 53: 500-09.
10. Ordovás JP, Climent E, Jover A, Valero I. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp* 2009; 33(3): 125-33.
11. Ziegler S, Shiller M, Maca TH, Minar E. Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2671-7.
12. Asbeutah AM, Riha AZ, Cameron JD, McGrath BP. Five year outcome study of deep vein thrombosis in the lower limbs. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1184-9.
13. González Fajardo JA, Martín-Pedrosa M, Castrodeza J, et al. Effect of anticoagulant therapy in the incidence of post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism: Comparative study of enoxaparin versus coumarin. *J Vasc Surg* 2008; 48: 953.
14. Einstein PE. Rivaroxaban oral para el tratamiento de la embolia pulmonar sintomática. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.

Correspondencia:

Av. México: 727-4
Col. Héroes de Padierna
C.P. 10700, México, D.F.