

Trabajo original

Trombosis venosa profunda recurrente: Una entidad anunciada. Experiencia en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE

Dr. Rodrigo Lozano-Corona,** Dr. Martín Hilarino Flores-Escartín,*
Dr. Jorge Antonio Torres-Martínez,* Dr. Julio Abel Serrano-Lozano,*
Dr. Alejandro Loera-Barragán,** Dr. Larry Romero-Espinosa**

RESUMEN

Objetivo. Describir la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa recurrente de miembros pélvicos en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” durante un periodo de tres años.

Antecedentes. La trombosis venosa profunda cuenta con un alto índice de recurrencia, asociado a diferentes factores y esquemas de tratamiento que el cirujano vascular debe conocer para disminuir los eventos trombóticos futuros.

Material y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en pacientes tratados por un cuadro de trombosis venosa recurrente de miembros inferiores en el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2015.

Resultados. Se identificaron 23.8% de recurrencias de un total de 113 casos atendidos por TVP en dicho periodo, 38% de ellas fueron idiopáticas para el primer evento y 66% para el subsecuente. En 100% de las recurrencias se presentó un síndrome posttrombótico: Leve en 22%, moderado en 33% y severo hasta en 44% de los pacientes.

Conclusiones. La trombosis venosa profunda recurrente es una entidad frecuente en nuestro medio, asociada a muchos factores, algunas veces desconocidos, y que debe ser tomada en cuenta por el impacto que representa en los pacientes.

Palabras clave. Trombosis venosa recurrente, trombosis venosa idiopática, anticoagulación indefinida, NOAC.

ABSTRACT

Aim. To identify the main causes of DVT and its association with the causes and major complications in recurrent DVT in a period of 4 years in the Service of Angiology and Vascular Surgery of the Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”.

Background. Deep vein thrombosis has a high rate of recurrence, and factors associated with different treatment regimens that vascular surgeons should know to avoid future thrombotic events.

Material and methods. A retrospective, descriptive and observational study of patients who came to our service for a recurrent venous thrombosis of the lower limbs in the period January 2012 to December 2015 was performed.

* Adscrito al Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Ciudad de México, México.
** Residente de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, ISSSTE. Ciudad de México, México.

Results. 23.8% of recurrences was found of the total cases handled by TVP in that period of time, 38% of them were identified like Idiopathic form, for the first event and 66% for the subsequent. In 100% of recurrences post-thrombotic syndrome occurred, mild in 22% of patients, moderate in 33% and severe in up to 44%.

Conclusions. Recurrent deep vein thrombosis is a frequent condition in our environment associated with many factors, sometimes unknown, and it must be taken into account for the impact that represents in patients.

Key words. Deep vein thrombosis, recurrence, idiopathic thrombosis, indefinite anticoagulation, NOAC.

INTRODUCCIÓN

Es bien sabido que la trombosis venosa (TEV) es un padecimiento que acompaña a la humanidad desde sus inicios. La ciencia ha conseguido darle tratamiento, profilaxis e incluso disminuir la mortalidad asociada a su complicación más grave: Tromboembolia pulmonar (TEP); pero hasta el momento no ha logrado prevenir de forma eficaz la recurrencia y las secuelas de dichos cuadros.

En todos los pacientes con antecedente de TEV existe un riesgo latente de recaída, el cual estará determinado por diferentes factores que cobrarán importancia en un tiempo indefinido, algunos como actores principales, otros como un conjunto de ellos; finalmente darán pie a un episodio oclusivo en terreno ya afectado, aumentando en su conjunto la morbilidad, posibles secuelas y restando calidad de vida a los pacientes.¹

Sabiendo que en muchos casos los factores que originaron el primer cuadro de trombosis serán los responsables de la recaída, es indispensable –ante un evento de trombosis venosa profunda (TVP) *de novo*– identificar las causas que le produjeron, de tal manera que después de una investigación detallada se puedan agrupar a los pacientes como portadores de una trombosis provocada (donde se logró identificar el factor desencadenante) o de una trombosis de causas desconocidas. La TEV idiopática se define como aquella patología que se produce en ausencia de cáncer (incluso curado), trombofilia conocida y de factores de riesgo temporales como traumatismo reciente, inmovilización prolongada, cirugía, embarazo, parto, puerperio, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal.²

En 80% de los casos es posible detectar la etiología de la TVP, ya sea ésta temporal o permanente, pero en 20% restante, pese a específicos estudios hematológicos, es imposible identificar algún factor asociado con la génesis del cuadro.³ La importancia de agrupar a los pacientes como portadores de una TVP idiopática radica a su vez en el alto porcentaje de recurrencia que presentan. Por tal motivo el

American College of Chest Physicians⁴ ha definido el riesgo de retrombosis asociándolo a la naturaleza clínica de la TEV, estimando así la retrombosis en las siguientes subpoblaciones:

- Riesgo de recurrencia para el primer episodio de TEV idiopática: 10% para el primer año; 5% / año a partir de entonces.
- Riesgo de recurrencia para el segundo episodio de TEV idiopática: 15% para el primer año; 7.5% / año a partir de entonces.
- Riesgo de recurrencia para el primer episodio de TEV secundario a cirugía: 1% para el primer año; 0.5 % / año a partir de entonces.
- Riesgo de recurrencia para el primer episodio de TEV secundario a factores no quirúrgicos: 5% para el primer año; 2.5% / año a partir de entonces.

Como se puede apreciar, el porcentaje de riesgo es mayor en TEV idiopática.

Al intentar buscar un culpable es indispensable tener presentes los factores involucrados en la etiopatogenia de la trombosis venosa (TEV), mismos que están relacionados con lo descrito por Virchow desde el siglo XIX: Estasis venosa, lesión endotelial e hipercoagulabilidad. Estas entidades a su vez se pueden dividir en temporales o permanentes. Para su estudio en recurrencia los factores temporales se subdividen en quirúrgicos y no quirúrgicos, de estos últimos destacan el embarazo, el puerperio, la inmovilización prolongada, el uso de hormonales, los antecedentes de cáncer, la fijación ortopédica, etc.

Los factores permanentes se dividen en congénitos y adquiridos. Los congénitos relacionados con trombofilias como deficiencia de proteína S o proteína C, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden y mutaciones del gen de la protrombina en homocigotos. Los adquiridos que se relacionan con síndrome antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico, cáncer activo, entre otras entidades patológicas.

Existen factores débilmente asociados con recurrencia, pero que están relacionados con un riesgo latente de complicaciones graves en caso de produ-

cirse ésta, que incluyen: sexo masculino, síndrome posttrombótico moderado o severo, pobre reserva cardiorrespiratoria (pacientes en los que una TEP puede ser potencialmente mortal), y niveles elevados de dímero D dentro de los tres primeros meses después de haber suspendido la anticoagulación.²

De tal manera que aquellos pacientes que desarrollan TVP por un factor desencadenante temporal presentarán un riesgo de recaída o recurrencia anual de 3.3%, pero hasta 50% de los pacientes con antecedente de TVP idiopática presentará una recaída independiente al tiempo que hayan sido anticoagulados (es decir, esquemas de 6, 12 o 24 meses).³ Por lo tanto, el mejor dato para pronosticar una recaída es identificar el factor que desencadenó el primer episodio trombótico.

Ante la importancia clínica de la trombosis venosa profunda, su relativa frecuencia, el alto índice de recurrencia y la emergencia de nueva evidencia científica sobre los esquemas de anticoagulación en diferentes escenarios, es que se realizó el presente reporte con el objetivo de describir la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa recurrente de miembros pélvicos en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" durante el periodo de enero de 2012 a diciembre de 2015, así como discutir las tendencias actuales en cuanto al tiempo que debe durar la anticoagulación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión retrospectiva y observacional de los casos de trombosis venosa recurrente de miembros pélvicos diagnosticados y tratados en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", perteneciente al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) entre enero de 2012 y diciembre de 2015, los datos se obtuvieron de los expedientes. Se trató de un estudio de inclusión por conveniencia. Por lo tanto, se incluyó la mayor cantidad posible de expedientes de pacientes evaluados en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, con diagnóstico de TVP recurrente, durante un periodo de cuatro años, tomando como referencia que durante un año se atienden aproximadamente 50 pacientes con trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

La unidad de observación fueron los expedientes. De las notas médicas se determinaron las variables al momento del diagnóstico del primer cuadro de TVP, el transcurso de su tratamiento, el tiempo libre de enfermedad y la valoración al momento de la recurrencia, así como el seguimiento correspondiente de dicho evento.

Para fines del presente protocolo, los criterios de inclusión fueron: Expedientes de pacientes con antecedente de al menos un cuadro de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, sin importar la etiología de la misma, que fueron diagnosticados por nuestro servicio (clínicamente y por ultrasonido) y que recibieron un tratamiento de anticoagulación con heparina (bajo peso molecular o no fraccionada), cumarínicos (warfarina o acenocumarina) o nuevos anticoagulantes orales (NOAC). Los criterios de exclusión fueron: Expediente incompleto, tratamiento en cuadro inicial incompleto, primer cuadro tratado en centro hospitalario, ausencia de Doppler al diagnóstico, evaluación de síndrome posttrombótico fuera de la escala de Villalta, diagnóstico histopatológico de cáncer.

Los diagnósticos de trombosis venosa profunda, tanto de inicio como la recurrencia, fueron realizados mediante la evaluación clínica de los criterios de Wells⁴ y corroborados por ultrasonografía en todos los casos (ultrasonido Doppler ESAOTE, transductor lineal de 7.1 Mhz, Italia). Los criterios diagnósticos de TVP por Doppler fueron los siguientes: En la pierna contralateral, la ecografía de compresión positiva; en la pierna ipsilateral, un defecto de llenado intraluminal o el hallazgo de un segmento no compresible en la vena. Los criterios para el diagnóstico de embolia pulmonar fueron: una angiografía pulmonar positiva, una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión con alta probabilidad, una gammagrafía pulmonar sin alta probabilidad, pero asociada a una TVP recurrente diagnosticada de forma conjunta.

Se revisaron los expedientes clínicos para determinar las variables de género, edad, comorbilidades, tiempo entre un cuadro de TVP y otro, estudio de trombofilias, anticoagulante elegido para el tratamiento del primer cuadro, duración del primer tratamiento, factor desencadenante del primer episodio, complicaciones del tratamiento, anticoagulante elegido para el tratamiento del segundo cuadro, duración del tratamiento, factor desencadenante del segundo episodio, complicaciones de la terapéutica empleada, calificación del síndrome posttrombótico (SPT) según escala de Villalta del primer cuadro, así como en la recurrencia, éste último mediante citas programadas a la Consulta Externa y aplicación de escala de Villalta (ausencia de SPT = menos de 5 puntos, SPT leve = 5 a 9 puntos, SPT moderado = 10 a 14 puntos, SPT severo = 15 puntos o más). El análisis estadístico para expresar los resultados de dicha revisión se realizó mediante medidas de tendencia central para las variables numéricas, prevalencia y porcentajes para variables categóricas, así como su representación en tablas.

RESULTADOS

Se reportaron 113 de casos de trombosis venosa profunda en miembros pélvicos, tratados durante enero de 2012 a diciembre de 2015, de los cuales 27 fueron eventos de trombosis recurrente (23.8%). Sólo 18 expedientes (15.9%) reunieron los criterios de inclusión planteados para el presente estudio, obteniéndose los siguientes datos: del total de casos, 61% se presentó en mujeres ($n = 11$) y 39% en hombres ($n = 7$), la media de edad fue de 55.27 años. El 27% de los pacientes se reportó como sano previo al cuadro de trombosis ($n = 5$), mientras que el resto presentaba alguna de las siguientes comorbilidades: Hipertensión arterial 38% ($n = 7$), diabetes mellitus 33% ($n = 6$), artritis reumatoide 11% ($n = 2$), asma 11% ($n = 2$), obesidad 16% ($n = 3$), sobrepeso 66% ($n = 12$), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 5% ($n = 1$), depresión 5% ($n = 1$)

CUADRO I

Presentación tabular de los datos demográficos.

Variables	Número / Total (%)
Sexo	
Masculino	7/38
Femenino	11/62
Media de edad (años)	55.2
Comorbilidades	
Hipertensión arterial	7/38
Diabetes mellitus	6/33
Asma	2/11
EPOC	1/5
Artritis reumatoide	2/11
Hipertiroidismo	1/5
Cardiopatía	1/5
Depresión	1/5
Sin comorbilidades	5/27
Media de IMC (kg/m^2)	29.2
Sobrepeso	12/66
Obesidad	1/5
Cáncer activo	
Sí	0/0
No	18/100
Media de tiempo entre un cuadro y otro (meses)	56.1
Primer recurrencia	14/78
Segunda recurrencia	2/11
Tercer recurrencia	2/11

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

e hipotiroidismo 5% ($n = 1$). Para 78% de los pacientes se diagnosticó un primer cuadro de recurrencia durante el tiempo estudiado, mientras que para 11% se presentó como un tercer evento y 11% restante ya había presentado tres o más cuadros de trombosis venosa profunda. El tiempo entre el primer evento y el recurrente varió de siete meses a 15 años, siendo la media de tiempo 56.1 meses (4.6 años). Los datos demográficos se presentan en el *cuadro I*.

Algunas variables fueron aplicadas tanto para el antecedente del primer evento de trombosis venosa profunda de miembros inferiores, como para la re-

CUADRO II

Factores asociados a la trombosis venosa profunda inicial y recurrente.

Variables	Primer cuadro, número / total (%)	Cuadro recurrente, número / total (%)
Factores de riesgo para TVP		
Cirugía reciente	3/16	1/5
Inmovilización reciente ≥ 4 días	2/11	2/11
Embarazo o puerperio	0/0	0/0
Terapia hormonal	1/5	0/0
Viaje prolongado	0/0	0/0
Trauma	1/5	0/0
Nivel subóptimo de anticoagulación	-	1/5
Suspensión de la anticoagulación	-	2/11
Sin factor desencadenante	11/61	12/66
Pruebas de trombofilia		
Pacientes analizados	18/100	0/0
Factor V de Leiden	1/5	0/0
Mutación PT 20210	-	-
Síndrome antifosfolípidos	1/5	0/0
Deficiencia proteína C	2/11	0/0
Deficiencia proteína S	0/0	0/0
Deficiencia de antitrombina	0/0	0/0
Trombosis idiopática	7/38	12/66
Sitio anatómico afectado		
Poplíteo	2/11	1/5
Femoropoplíteo	9/50	3/16
Femoral	4/22	5/27
Iliaco	3/16	8/44
TEP	0/0	1/5
Síndrome posttrombótico		
Sin SPT	9/50	0/0
SPT leve	4/22	4/22
SPT moderado	3/16	6/33
SPT severo	2/11	8/44

TVP: Trombosis venosa profunda. TEP: Tromboembolia pulmonar. SPT: Síndrome posttrombótico.

currencia (*Cuadro II*); en cuanto a los resultados obtenidos en el primer episodio de trombosis, destaca que el sector anatómico más afectado fue el femoropoplíteo en 50% (n = 9), seguido del segmento femoral con 22% (n = 4), la región iliofemoral en 16% (n = 3), y la región poplíteica en 11% (n = 2). En cuanto a los factores de riesgo que desencadenaron la entidad trombótica en los casos donde ésta pudo identificarse, se dividieron en factores temporales o permanentes. De estos primeros, los quirúrgicos representaron 16% (n = 3). En cuanto a los factores no quirúrgicos: El de mayor frecuencia fue la inmovilización, representando 11% (n = 2), 5% para antecedente de trauma (n = 1), 5% para el antecedente de terapia hormonal (n = 1). Por otro lado, de inicio no se identificó una causa de la TVP en 61% de los casos (n = 11); este subgrupo de pacientes se sometió en su totalidad a estudio hematológico intencional buscando trombofilias, diagnosticándose únicamente en cuatro pacientes (un caso de síndrome antifosfolípidos, dos casos de deficiencia de proteína

C reactiva y un caso de factor V de Laiden). Al final sólo 38% de los cuadros fueron realmente idiopáticos (n = 7). Como tratamiento del primer cuadro trombótico (*Cuadro III*), 77% recibió acenocumarina (n = 14), un paciente dabigatrán (5%), un paciente rivaroxaban (5%) y dos pacientes más fueron tratados con heparina de bajo peso molecular (11%). El 22% del total de los tratamientos duró seis meses (n = 4), 22% duró tres meses (n = 4), y 33% duró de 12 a 24 meses (n = 6); en 22% de los pacientes se suspendió la anticoagulación antes de tres meses (n = 4), dos de ellos por mal apego a las indicaciones médicas y uno más por presentar sangrado de tubo digestivo alto (con warfarina). En seis pacientes la anticoagulación se prolongó más de seis meses: Cuatro de ellos porque fueron diagnosticados con trombofilias y dos más por referirse muy sintomáticos y cuyos estudios de imagen corresponderían con trombosis extensas. En la estimación clínica de las secuelas posttrombóticas del primer evento, evaluado por la escala de Villalta, 50% de pacientes no reunieron criterios para SPT, 22% presentó un SPT leve (n = 4), 16% moderado (n = 3); y severo en el restante 11% (n = 2).

Respecto a los datos recabados del cuadro trombótico recurrente (enlistados en los *cuadros II y III*), destaca que 77.7% de las recurrencias se presentó en la misma extremidad previamente afectada (n = 14), mientras que 22.3% de los casos se diagnosticaron en la extremidad contralateral (n = 4). Todos los pacientes presentaron el cuadro clínico típico de TVP, reunieron criterios de Wells > 3 y por Doppler se corroboró la sospecha. Mediante este método diagnóstico se identificó 44% de recurrencias en el territorio iliofemoral (n = 8), 27% en la vena femoral común (n = 5), 15% en el segmento femoropoplíteo (n = 3), un caso en la vena poplíteica y un caso de tromboembolia pulmonar. En 66% de las retrombosis no hubo un factor desencadenante (n = 12), en un caso se relacionó con suspensión de la anticoagulación por sangrado, dos casos más por niveles subóptimos de anticoagulación con cumarínicos, un caso por cirugía mayor urgente por trauma y un último caso se relacionó con hospitalización e inmovilización en cama. En los pacientes con tres o más eventos trombogénicos, se identificó deficiencia de proteína C. El 83% de los pacientes no se encontraban anticoagulados cuando presentaron las recurrencias, incluso aquellos para quienes se manifestaba un tercero o un cuarto evento. En cuanto al tratamiento otorgado en la recurrencia, 66% de pacientes fue tratado nuevamente con acenocumarina (n = 12), 27% recibió rivaroxabán (n = 5), un paciente se trató con heparina. En cuanto a la elección del tratamiento prolongado, la mayoría continuó

CUADRO III

Tratamiento de la trombosis venosa profunda inicial y recurrente.

Variables	Primer Cuadro, Cuadro recurrente Número / Total (%)	Número / Total (%)
Terapia inicial		
HBPM	2/11	1/5
Heparina no fraccionada	0/0	0/0
Acenocumarina	14/77	12/66
Rivaroxaban	1/5	5/27
Apixaban	0/0	0/0
Dabigatrán	1/5	0/0
Terapia prolongada		
HBPM	0/0	0/0
Acenocumina	4/22	8/44
Rivaroxaban	2/11	5/27
Apixaban	0/0	0/0
Dabigatrán	0/0	0/0
ASA	0/0	1/5
Duración de terapia (meses)		
< 3 meses	4/22	0/0
3 meses	4/22	1/5
6 meses	4/22	1/5
12 meses	4/22	1/5
>12 meses	2/11	1/5
Indefinido	0/0	14/77
Complicaciones de la terapia		
Hemorragia	1/5	2/11

HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ASA: Ácido acetil salicílico.

con el esquema inicial de los tres primeros meses (44% continuó con acenocumarina y 27% con rivaroxabán), sólo un paciente fue tratado de inicio con cumarínico (seis meses) y posteriormente con ácido acetil salicílico (ASA). Pese a que no se diagnosticaron trombofilias en este grupo de pacientes, 77% de los tratamientos se ha prolongado de forma indefinida (no se ha suspendido la anticoagulación en 14 casos), en 23% de los pacientes se suspendió el tratamiento posterior a tres meses ($n = 4$); en un caso por sangrado transvaginal, dos casos por presentar una retrombosis secundaria a un factor de riesgo temporal (un evento quirúrgico y dos no quirúrgicos: inmovilización). Finalmente, el síndrome post-trombótico por recurrencia se evaluó como leve en 22% de los pacientes ($n = 4$), moderado en 33% ($n = 6$), y severo en 44% restante ($n = 8$).

DISCUSIÓN

La trombosis venosa recurrente representó 23.8% de los pacientes tratados en nuestro servicio en un periodo de cuatro años, incidencia similar a los reportes científicos ya publicados.^{5,6} En cuanto a las variables demográficas, e iniciando por la edad, se puede argumentar que la mayoría de los casos actualmente reportados se suscitaron en pacientes económicamente activos, tomando en cuenta que no se ha establecido una relación entre el grupo etario y el riesgo de recurrencia.⁷ A diferencia de las series publicadas, donde el sexo masculino se ve más afectado por la retrombosis (dos a cuatro veces más), en lo ahora recopilado se presentaron más casos en mujeres. Es sabido que ser hombre es un factor de riesgo frecuentemente asociado a recurrencia tras un primer episodio de TEV. Sin embargo, los datos pueden ser contradictorios.⁸ En cuanto a estados nosológicos, las condiciones asociadas a recurrencia más reportadas son obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones, defectos congénitos en vena cava, entre otros. Faber y cols.⁹ asociaron la recurrencia al índice de masa corporal y es innegable que en nuestra población el exceso de peso corporal es un problema de salud enlazado a muchas comorbilidades. Por otra parte, Ramualdi no encontró relación entre la obesidad abdominal y el riesgo de recurrencia.¹⁰ Pese a su alta relación con la aparición de trombosis, los factores previamente mencionados no son de mayor peso para el riesgo de un segundo episodio, las entidades más asociadas se mencionan a continuación.

La malignidad, por sí sola, es un factor de recurrencia de hasta 15% por año y el riesgo varía considerablemente en función de si el cáncer se en-

cuentra activo, progresivo o metastásico. En contraparte, las tasas de sangrado son mayores en pacientes con cáncer activo. En el presente estudio no se detectó actividad tumoral en ningún paciente, situación que crea mayor especulación en cuanto al factor que origina la recurrencia.⁵

Respecto a la presencia de coagulopatías, se han descrito diferentes entidades trombogénicas: Deficiencia de antitrombina (AT), deficiencia de proteína C (PC) o proteína S (PS), mutación del factor V Leiden (FV R506Q), polimorfismo de la región 3V-no traducida del gen de la protrombina (Pt20210GA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de vitamina K debido a la mutación del gen 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR A223V) y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Dichas anomalías trombófilas se diagnostican en aproximadamente 30 a 40% de los pacientes después de un primer episodio de TEV no provocada o idiopática, siendo el factor V Leiden y el polimorfismo Pt20210GA, los más comunes.¹¹ Aunque es bien sabida la relación de éstas entidades con el riesgo de eventos trombogénicos *de novo*, no se ha determinado la frecuencia en eventos repetitivos. Santa-maria y cols. realizaron un estudio prospectivo en 195 pacientes diagnosticados con trombofilias, encontrando 35.4% de recurrencia de TVP y 21% de TEP a cuatro años.¹² En los casos ahora estudiados se diagnosticó una entidad trombófila desde el primer episodio patológico en 22% de pacientes. Sin embargo, no todos recibieron tratamiento de forma indefinida, ya que dicha conducta es una recomendación determinada por el tipo de trombofilia, principalmente para AT, PC, PS y con escasos datos para el factor V de Leiden. De tal manera, que gran parte de los médicos están de acuerdo en anticoagular indefinidamente a la mayoría de pacientes portadores de trombofilia tras un primer episodio de TEV, ya sea provocado o idiopático. En el segundo evento de TVP los pacientes ya no fueron sometidos a más estudios en búsqueda de trombofilia.

Dato relevante fue encontrar que en 50% de los casos no fue posible determinar una causa ya fuera temporal o permanente que explicara la génesis de la trombosis, un porcentaje mayor a lo reportado en la literatura (20%),¹³ posiblemente por falta de un laboratorio más especializado, ya que no se cuenta con la batería completa de estudios de trombofilia. Ajustando los recursos disponibles, es muy importante determinar qué hacer para disminuir el riesgo de reincidencia, aunque se ignore la causa, y tomar en cuenta otros detalles que, si bien no hablan de la etiología, pueden determinar mayor o menor riesgo de recurrencia; por ejemplo, la duración del tratamiento anticoagulante o el sitio ana-

tómico que mayormente afectó el primer evento de trombosis.¹⁴

La localización anatómica de los coágulos intra-venosos en las extremidades inferiores se divide en proximal y distal. La trombosis proximal (desde el segmento poplíteo, femoral e iliaco) se asocia a tres veces más riesgo de reincidencia respecto a segmentos distales. Douketis y cols.¹⁵ determinaron que la tasa de recurrencia en el sector poplíteo es de 5.1%, en pacientes con trombosis de la vena femoral de 5.3 %, y en pacientes con trombosis venosa iliofemoral de 11.8%, representando esta última el doble de riesgo de reincidencia respecto a otros sectores. Labropoulos y cols.³ identificaron que el sitio anatómico donde aparecen con mayor frecuencia los coágulos recurrentes es la región proximal; coincidiendo con lo anterior, en la presente serie el segmento más afectado en un segundo o tercer evento fue el iliofemoral, lo que a su vez condicionaría riesgo incrementado de otro cuadro venidero. Los pacientes con TVP proximal tienen una tasa de recurrencia acumulativa cinco veces mayor que aquellos con TVP distal. La población con antecedente de TEP sintomática muestra un riesgo de recurrencia tres veces mayor comparado con los pacientes que presen TVP proximal.¹⁶ Siendo la TVP proximal un predictor independiente de recurrencia (riesgo relativo [RR] 2.40; IC 95%).¹⁷

La extensión anatómica afectada por ende aumenta con los fenómenos repetitivos, lo que empeora el pronóstico de la enfermedad;¹⁶ cuando se vuelve a presentar una trombosis venosa en la misma extremidad, aumenta seis veces el riesgo de síndrome posttrombótico.¹⁷ Aunque son muchos los factores que determinarán la presencia y severidad de un SPT, la recurrencia ipsilateral es uno de los fenómenos mejor identificados.¹⁸⁻²⁰ De tal manera que la escala de Villalta arrojó una presencia de SPT en 100% de los pacientes con recurrencia, y empeoró el cuadro en todos los pacientes que ya lo habían presentado SPT desde el primer evento.

En lo referente al diagnóstico, el ultrasonido Doppler es un recurso muy utilizado para identificar las recurrencias, ya que existen características que distinguen un evento agudo de uno antiguo, como se mencionó anteriormente, apoya para determinar el sitio afectado, y es auxiliar para seguimientos posteriores, si se busca el porcentaje de recanalización y formación de trayectos colaterales. Prandoni y cols.^{17,21} han intentado establecer criterios predictivos para recurrencia por ultrasonografía, por ejemplo, un diámetro venoso residual ≥ 4 mm, trombos de moderada a alta ecogenicidad y la ausencia de flujo venoso en el trayecto afectado. Al momento no se ha podido unificar la reproducibili-

dad de dichos hallazgos y su verdadera relación con la recurrencia aún es incierta.²² Por su parte la determinación de dímero D ha tenido un valor muy importante para establecer la actividad trombogénica, incluso con implicaciones predictivas de extensión. El modelo de Vienna, publicado en 2010, es un sistema que calcula la posibilidad de un nuevo episodio de trombosis incluyendo tres variables para estimar un riesgo de recurrencia a 12 y 60 meses: Género, localización del cuadro y valor de dímero D; con un intervalo de confianza del 95% es una escala que aún no se integra del todo en la práctica clínica y su impacto aún no se ha esclarecido.²³ Aunque se han desarrollado otras reglas de predicción clínica para estimar el riesgo de recurrencia en pacientes con TEV no provocada tras el cese de un curso convencional de anticoagulación, ninguno de estos modelos ha sido validado de manera adecuada para su uso rutinario en la práctica clínica. Desafortunadamente en nuestro instituto no contamos con determinación de dímero D de forma rutinaria.

Por otro lado, se sabe que, aunque el riesgo de recurrencia es mayor en los primeros seis meses, persiste y sigue aumentado con el tiempo. En el presente estudio la media de tiempo entre un evento de TEV y otro fue de 56 meses, siendo aquellos pacientes idiopáticos los que presentaron un periodo mayor entre un evento y otro; dato que invita a no dar por concluida la atención médica intencionada en este grupo de pacientes.

A decir del tratamiento, los esquemas clásicos de anticoagulación después de un evento de trombosis venosa profunda tienen una duración clásica entre tres a 12 meses, siendo sólo un selecto grupo de pacientes los que se anticoagulan de forma indefinida. Sin embargo, ante un padecimiento con un índice de recurrencia tan considerable, se justifica revalorar el tiempo de tratamiento, pues existe un número importante de pacientes que presentarán un nuevo cuadro de trombosis venosa profunda, pese a la duración del esquema otorgado.

El estudio sobre la extensión de la terapia anticoagulante, por encima de los esquemas clásicos, se ha realizado de forma individual con algunos fármacos. En el caso de la warfarina el estudio PREVENT y el estudio ELATE demostraron disminución de la recurrencia de 11% a 5% por cada 100 pacientes-año, con riesgo de sangrado de 2%.²⁴⁻²⁶ Por su parte, los nuevos anticoagulantes orales, también han sido objeto de escrutinio en terapias extendidas como profilaxis de recurrencia. En el caso del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", la acenocumarina es el fármaco más estudiado y con precio más accesible, por tanto, fue el más

utilizado tanto en tratamiento inicial y de extensión en primeros cuadros y en los repetitivos.

En caso concreto del rivaroxaban, fue estudiado en el ensayo clínico Einstein, incluyó a 1,556 pacientes con TEV agudo que habían completado seis a 12 meses de tratamiento (20 mg una vez al día).^{27,28} El esquema con rivaroxaban de seis a 12 meses de duración fue superior para la prevención de TVP recurrente, en comparación con placebo (1.3% *vs.* 7%). Sin embargo, los eventos de sangrado menor se incrementaron en el grupo de pacientes que recibieron rivaroxaban (5.4% *vs.* 1.2%), aunque la incidencia de hemorragias graves no fatales fue similar entre ambos grupos (0.7% *vs.* 0%). Sin duda es un medicamento que se ha utilizado mucho más en esquemas terapéuticos prolongados en los pacientes que ahora se exponen, por su vía de administración, razonablemente bajo riesgo de sangrado y por no necesitar de monitorización periódica.

El apixaban fue estudiado en el ensayo clínico amplify-EXT trial, donde se dio seguimiento a un grupo de 2,482 pacientes con TEV que ya habían completado seis a 12 meses de Apixaban o Warfarina.²⁹ El tratamiento extendido a doce meses a dosis profiláctica o terapéutica (2.5 o 5 mg, respectivamente) se tradujo en una menor tasa de TEV sintomática y riesgo de muerte relacionada con TEV (1.7 y 1.7% *vs.* 8.8%), sin aumento en el riesgo de eventos hemorrágicos mayores (0.2 y 0.1% *vs.* 0.5%). Desafortunadamente no es un medicamento que se encuentre dentro del cuadro básico de medicamentos del ISSSTE.

El dabigatrán, por su parte, fue sometido a estudio de comparación con warfarina en el RE-MEDY clinical trial (2,856 pacientes), y contra placebo en el RE-SONATE Clinical trial (1,343 pacientes); todos los pacientes fueron catalogados como sujetos con riesgo de recurrencia y habían completado por lo menos tres meses de anticoagulación con dabigatrán o warfarina.³⁰ En comparación con la warfarina, dabigatrán resultó muy similar en cuanto a prevención de recurrencia (1.8% *vs.* 1.3%), pero el riesgo de sangrado fue menor (5.6% *vs.* 10.2%); sin embargo, se reportó un contrastante riesgo mayor de síndrome coronario agudo (0.9% *vs.* 0.2%). Como era esperado, contra placebo presentó mejores resultados en la prevención de recurrencia.

Catalogado como un antiagregante plaquetario y no un anticoagulante, el ASA a dosis de 100 mg/día ha demostrado eficacia en la prevención de recurrencias en aquellos pacientes con un primer cuadro de TEV idiopática y que fueron tratados con un esquema convencional de anticoagulación, reduciendo en un tercio el riesgo de recurrencia, com-

parado con placebo. El estudio WARFASA aleatorizó a 402 pacientes que habían presentado un primer episodio de TEV idiopática, y que a su vez fueron tratados con warfarina durante seis a 18 meses. Posteriormente, recibieron aspirina o placebo durante un periodo adicional de dos años. El ASA se asoció a una reducción de la recurrencia de 40% (7% *vs.* 11% / año). Las tasas de hemorragia fueron bajas y muy similares entre ambos grupos (0.3% por paciente-año). Contrastantes fueron los resultados de otro estudio clínico con un planteamiento estadístico muy similar, pero con mayor tiempo de seguimiento (ASPIRE), donde la reducción de recurrencia de TEV, no fue estadísticamente significativa. Dado los hallazgos contradictorios, se realizó un análisis prospectivo combinado de los ensayos WARFASA y ASPIRE, informando que la aspirina *vs.* placebo, reduce significativamente la recurrencia de TEV en 32%, sin agravantes en el riesgo de sangrado.³¹⁻³⁴

Los estudios separados de cada fármaco anteriormente citados confirman de forma global que la anticoagulación indefinida se asocia con una reducción de más de 90% en la tasa de recurrencia, y que regímenes de corta duración sólo la previenen en 60%, mientras el ASA realiza lo propio en 30%. Dicha disminución en la recurrencia comparado con la tasa de hemorragia secundaria a anticoagulación indefinida es más efectiva en la mayoría de los pacientes que tienen un riesgo bajo o intermedio de sangrado (0.8% al año y 1.6% por año, respectivamente).³⁵

Ante tales argumentos se esperaría una conducta preventiva mucho más agresiva, prolongado así de forma indefinida e indiscriminada la terapia anticoagulante, pero, por otro lado, no se debe pasar por alto que la anticoagulación supone un riesgo de sangrado en ocasiones más mórbido para el paciente, que el riesgo de una recurrencia trombótica. La tasa de hemorragia grave asociada con periodos prolongados de anticoagulación es de 2.7% pacientes-año, con una mortalidad de 9.1%.³⁶ La edad avanzada (> 75 años), intensidad de la anticoagulación (especialmente un INR > 4.0), antecedentes de enfermedad cerebrovascular (reciente o previo), hipertensión arterial no controlada, el uso concomitante de fármacos que interfieren con la hemostasis (principalmente ASA, clopidogrel o antiinflamatorios no esteroideos), polifarmacia e historia de sangrado a cualquier nivel; son probablemente las variables más importantes que determinan el riesgo de un individuo a hemorragias mayores que amenacen la vida, relacionados con el uso de anticoagulación.³⁷⁻³⁹

El riesgo de sangrado por anticoagulantes se ha tratado de definir según diferentes criterios, actual-

mente existen herramientas a base de cribado que ayudan a dar puntaje y plantear grupos con riesgo hemorrágico alto, moderado o bajo. La puntuación de riesgo HAS-BLED, por ejemplo, se basa en siete factores de riesgo de hemorragia y ha sido recomendado dentro de la Sociedad Europea de Cardiología y para evaluar el riesgo de hemorragia en el manejo de warfarina.⁴⁰ En el presente reporte no se identificaron hemorragias por nuevos anticoagulantes orales o por ASA; pese a que no se realizó un test de riesgo hemorrágico formal previo o durante la administración de dichos medicamentos, conducta que ha sido cambiada, ya que muchos de los pacientes continúan siendo anticoagulados.

Por último, tomando en cuenta todos los ensayos clínicos al respecto, algunos a favor de la anticoagulación prolongada, otros recomendando precaución en poblaciones específicas con riesgo de sangrado, se han propuesto escenarios específicos actuales para la anticoagulación indefinida, derivados de cohortes observacionales y estudios experimentales con significancia estadística. Sin ser recomendaciones con evidencia sólida, es innegable la tendencia y en situaciones específicas donde la ausencia de un factor desencadenante prevalece y no se cuenta con guías para escenarios muy específicos.

La primera tendencia es justificar la anticoagulación indefinida en pacientes con una TVP proximal no provocada o TEP sintomática, basándose en el riesgo alto estimado de por vida para TEV recurrente para este tipo de pacientes, y que puede ser reducido drásticamente por la anticoagulación. Es importante destacar como contraste, que la mayoría de los estudios reportan una reducción del riesgo de recurrencia de TEV a expensas de una mayor tasa de sangrado y sin beneficio en cuanto a reducción de la mortalidad; aspectos a considerar tanto por el personal médico como por el paciente. Por otra parte, muchos expertos anticoagulan indefinidamente a pacientes con TVP distal aislada idiopática que además cuentan con fuerte historia familiar de enfermedad tromboembólica, y además persisten factores importantes de riesgo o múltiples factores de riesgo menores. A pesar de la falta de ensayos aleatorios que examinen la eficacia de la anticoagulación indefinida en esta población, la justificación de esta postura se basa en una probabilidad alta de recurrencia. Aunque la mayoría de los pacientes con TVP distal aislada pueden ser tratados con esquemas de tres a seis meses, como ya se mencionó, una pequeña proporción de pacientes en esta población pueden beneficiarse de la anticoagulación prolongada. Por otro lado, en el específico caso de TVP durante el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K o nuevos anti-

coagulantes orales, la conducta a seguir es cambiar de medicamento a heparina de bajo peso molecular. En caso de TEV durante el tratamiento con esta última, se recomienda únicamente aumentar su dosis.⁴

La segunda tendencia es recomendar la anticoagulación indefinida en individuos con un riesgo de sangrado bajo y que ya presentaron un segundo episodio de TEV idiopática. El fundamento para dicha propuesta se basa en el ya mencionado riesgo de eventos trombóticos recurrentes, pues un segundo episodio de TEV tiene una mayor recurrencia (de un tercer evento) en comparación con un primer episodio, hasta en 50%.^{2,15,21,31} Este riesgo a su vez aumentará en los pacientes con dos o más eventos idiopáticos, aproximadamente 15% por año y 45% a cinco años (es decir, 7.5% riesgo-anual después del primer año). Para aquellos individuos con riesgo de sangrado moderado o alto, los beneficios de la anticoagulación prolongada son cuestionables, y dependen en gran medida de la actividad trombótica específica de cada persona y el riesgo de sangrado; así como las preferencias personales del paciente.^{15,21,31}

De forma menos clara se plantea la posibilidad de recurrencia asociada a un primer evento idiopático, seguido de un segundo evento provocado, o viceversa. Dicha relación es desconocida, pero probablemente conlleva un riesgo de retrombosis similar a lo descrito anteriormente, por lo que también se tiende a anticoagular de forma prolongada, a menos de que exista contraindicación o riesgo hemorrágico importante. Éstas han sido las justificaciones para prolongar los tratamientos en 77% de los pacientes portadores de recurrencia de TEV en el Servicio de Angiología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos".

Se han descrito, además, otros escenarios de trombosis recurrente donde la eficacia y seguridad de la anticoagulación es cuestionable, tal es el caso de pacientes con TEV, cuyo factor de riesgo fue detectado y se consideró temporal (por ejemplo, relacionado a dos cirugías mayores), así como en TEV con factores de riesgo persistentes, cuyo cuadro es distal y provocado por un factor de riesgo temporal (por ejemplo, antecedente de TVP tibial más fuertes antecedentes familiares de trombosis venosa profunda, cáncer activo o síndrome antifosfolípidos). Para estos pacientes, la terapia debe ser individualizada después de sopesar cuidadosamente el riesgo de sangrado y el riesgo trombótico en el contexto de las ya mencionadas y siempre importantes preferencias y valores del paciente. Si el beneficio no supera el riesgo algunos grupos optan por anticoagular de forma permanente. Para el específico grupo de pacientes con dos eventos de TVP provocados, el riesgo de recurrencia es desconocida, pero probablemente sea mayor que en un solo evento provo-

cado (misma que se estima es de 1% a 5% en un año y 3% a 15% a cinco años), pero menor que dos eventos idiopáticos (de 7.5% en un año y 45% a cinco años).⁴¹ De igual manera, para la mayoría de los pacientes que tienen un TEV provocada con factores de riesgo médicos o no quirúrgicos se recomienda anticoagulación durante tres a seis meses en lugar de esquemas de mayor o menor duración. Para aquellos con un TEV provocada por un factor de riesgo quirúrgico transitorio, el riesgo de recurrencia de TEV se estima en 1% en un año y 3% en cinco años.⁴²⁻⁴⁶ Para aquellos con TEV provocada por un fenómeno no quirúrgico (por ejemplo, los anticonceptivos orales, vuelo prolongado o el embarazo), el riesgo de recurrencia de TEV se estima en 5% en un año y 15% en cinco años (aproximadamente 2.5% por año después del primer año).⁴⁷ Por lo tanto, como el riesgo de recurrencia es bajo no se recomienda la anticoagulación indefinida y no se debe de ofrecer tal postura en este grupo de pacientes principalmente si presentan un alto riesgo de sangrado (recomendación 1B).⁴⁸ Cuando exista duda, se pueden usar determinaciones de dímero D, ya que un nivel normal dentro de los tres meses después de haber suspendido el anticoagulante se asocia con un riesgo menor recurrencia de TEV.

Estos enfoques anteriormente descritos como tendencias son coherentes con las directrices establecidas por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, el Consenso Internacional sobre la Prevención y Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y el American College of Chest Physicians, que incluso en la actualización más reciente de sus guías de anticoagulación, recomiendan la extensión del tratamiento en pacientes con TVP proximal idiopática más riesgo de sangrado moderado a bajo.^{49,50} Sin embargo, no debe sustituir el juicio clínico, ya que hasta el momento los estudios que sustentan dichas tendencias son heterogéneos con respecto a la aleatorización, las definiciones de recurrencia y de los factores de riesgo, así como en la duración del seguimiento de la trombosis y del sangrado, sin ser homogéneas respecto al fármaco seleccionado y su dosis. Individualizar y no generalizar será la mejor directriz para evitarle a los pacientes pasar nuevamente por la crónica de una entidad anunciada.

CONCLUSIÓN

La trombosis venosa profunda recurrente es una entidad común en nuestro medio. Asociada a muchos factores, algunas veces desconocidos, debe ser tomada en cuenta por su incidencia y el impacto negativo que representa en los pacientes. Aunque todo apunta a un cambio de actitud futuro en cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante, in-

definido no es sinónimo de permanente, significa que carece de límite señalado o conocido.

REFERENCIAS

1. Kahn SR, Solymoss S, Lamping, Abenhaim L. Long-term outcomes after deep vein thrombosis: postphlebotic syndrome and quality of Life. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 425-9.
2. Goldhaber SZ. Prevention of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 110[suppl IV]: IV-20 - IV-24.
3. Labropoulos N, Jen J, Jen H, Gasparis AP, Tassiopoulos AK. Recurrent deep vein thrombosis long-term incidence and natural history. *Ann Surg* 2010; 251: 749-53.
4. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. American college of chest physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
5. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento F, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologia* 2007; 92: 199-205.
6. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine* 2009; 88: 366-70.
7. Ribeiro DD, Lijfering WM, Berrato SM, Rosendaal FR, Rezende SM. Epidemiology of recurrent venous thrombosis. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 1-7.
8. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori M, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-60.
9. Faber DR, DE Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in hemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev* 2009; 10: 554-63.
10. Ramuadi E, Squizzato A, Ageno W. Abdominal obesity and the risk of recurrent deep vein thrombosis. *Thrombosis Research* 2007; 119: 687-90.
11. Van den Belt AGM, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Buller A, Girolami A, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2227-32.
12. Santamaria MG, Agnelli G, Taliani MR, Prandoni P, Moia M, Bazzan M, et al. Thrombophilic abnormalities and recurrence of venous thromboembolism in patients treated with standardized anticoagulant treatment. *Thrombosis Research* 2005; 16: 301-6.
13. Prandoni P, Lensing AWA, Bernardi E, Villalta S, Bagatella P, Girolami A, et al. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2002; 88: 402-6.
14. Linkins L, Strertton R, Pobyn L, Keaton C. Interobserver agreement of ultrasound measurements of residual vein diameter thrombus echogenicity and Doppler venous flow in patients with previous venous thrombosis. *Thrombosis Research* 2006; 117: 241-7.
15. 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: 515.

16. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo R, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 155: 1-7.
17. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. Clinical course of deep- vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997; 82: 423-8.
18. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2436-42.
19. McColl MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thrombo-embolism. *Br J Haematol* 2000; 108: 272-4.
20. López-Azkarreta I, Reus S, Marco P, Sánchez-Payá J, Murcia J, Manso MI. Estudio prospectivo de los factores de riesgo de desarrollo de síndrome posttrombótico tras una trombosis venosa profunda proximal. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(1): 1-4.
21. Simsek S, van den Berg FG, Nanayakkara PW, Rauwerda JA, Stehouwer CD. Anomaly of the inferior vena cava causing recurrent deep vein thrombosis in a young male. *Eur J Internal Med* 2004; 15: 251-4.
22. Linkins LA, Pasquale P, Paterson S, Kearon C. Change in thrombus length on venous ultrasound and recurrent deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1793-6.
23. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism the Vienna prediction model. *Circulation* 2010; 121: 1630-6.
24. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. for the PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-34.
25. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. for the Extended Low-Intensity anticoagulation for thrombo-embolism investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-9.
26. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. The warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
27. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499.
28. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287.
29. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799.
30. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709.
31. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959.
32. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367: 1979.
33. Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2039.
34. Simes J, Becattini C, Agnelli G, et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation* 2014; 130: 1062.
35. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5133.
36. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893.
37. Bauer KA. Low intensity warfarin: is it clinically useful in venous thromboembolism management? *Br J Haematol* 2004; 127: 155.
38. Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1336.
39. Aujesky D, Smith KJ, Roberts MS. Oral anticoagulation strategies after a first idiopathic venous thromboembolic event. *Am J Med* 2005; 118: 625.
40. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91.
41. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007; 334: 674.
42. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, et al; AESOPUS Investigators. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 577-85.
43. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-74.
44. Beyth RJ, Cohen AM, Oandefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1031-7.
45. Andresen MS, Sandven I, Brunborg C, Njaastad AM, Strekerud F, Abdelnoor M. et al. Mortality and recurrence after treatment of VTE: Long term follow-up of patients with good life expectancy. *Thrombosis Research* 2011; 127: 540-6.
46. White RH, Zhou H, Murin S. Death due to recurrent thromboembolism among younger healthier individuals hospitalized for idiopathic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99: 683-90.
47. Verso M, Agnelli G, Ageno W, Imberti D, Moia M, Palareti G, et al. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: The MASTER registry. *Thrombosis Research* 2012; 130: 369-73.
48. Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K, Linkins L, McMurtry MS. Case-fatality of recurrent venous thromboembolism and major bleeding associated with aspirin, warfarin, and direct oral anticoagulants for secondary prevention. *Thrombosis Research* 2015; 135: 243-8.
49. Ageno W, Samperiz A, Caballero R, Dentali F, Di Micco P, Prandoni P, et al. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thrombosis Research* 2015; 135: 666-72.
50. Kearon C, Akl EA, Ornella J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline. *Chest* 2016. Doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

Correspondencia:

Dr. Rodrigo Lozano-Corona
Departamento de Angiología y Cirugía
Vascular
Hospital Regional "Lic. Adolfo López
Mateos", ISSSTE

Av. Universidad, Núm. 1321
Col. Florida
Deleg. Álvaro Obregón
C.P. 01030, Ciudad de México
Tel.: (55) 5322-2354. Ext.89378
Correo electrónico:
rodrigo_lc77@hotmail.com