

# EVOLUCIÓN DEL MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA AGUDA SINTOMÁTICA

R. Morillo Guerrero

*Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

**Palabras clave:** trombosis venosa profunda, tromboembolismo venoso, manejo clínico.

**Keywords:** deep vein thrombosis, venous thromboembolism, management.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), referida tanto a la trombosis venosa profunda (TVP) como a la tromboembolia pulmonar (TEP), constituyen una patología con importante morbimortalidad a nivel mundial, siendo la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente después del infarto agudo de miocardio y el ictus<sup>1</sup>. Es difícil conocer la epidemiología de la ETE, ya que en ocasiones los pacientes pueden permanecer asintomáticos o su diagnóstico puede ser un hallazgo incidental.

La TVP y sus complicaciones más importantes, la muerte por TEP, la recurrencia tromboembólica venosa y el síndrome posttrombótico (SPT) se asocian a un gasto sanitario muy elevado<sup>2, 3</sup>. En concreto, la TVP no tratada de forma correcta puede seguirse de TEP fatal a los pocos días del evento inicial en el 11% de los casos<sup>4, 5</sup>. Con el tratamiento convencional anticoagulante, estos eventos fatales pueden ser reducidos de una manera considerable<sup>6, 7</sup> y producen la muerte a corto plazo aproximadamente en el 5% de la población general. Aunque algunos pacientes fallecen a pesar de un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado, la mortalidad es cuatro a seis veces mayor en los casos en los que el diagnóstico no es sospechado. A su vez, el tratamiento anticoagulante es motivo de complicaciones por hemorragias mayores de un 1 a un 5%, que conducen a la muerte en 1 a 10 casos por cada 1.000 habitantes<sup>8</sup>.

Es fundamental realizar una aproximación diagnóstica protocolizada en todos los sujetos con sospecha de TVP, que incluye el uso de las diferentes escalas de probabilidad clínica pretest, la

determinación del dímero D (DD) para excluir a los pacientes de bajo riesgo y las técnicas de imagen para confirmar el diagnóstico de forma definitiva<sup>9</sup>.

Por todo ello, esta revisión pretende evaluar las tendencias temporales de pacientes con TVP a lo largo de los años, para intentar caracterizar e identificar factores modificables que contribuyan a mejorar los resultados clínicos.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión no sistemática de artículos de investigación, artículos de revisión y literatura relacionada, usando bases de datos como PubMed, HINARI, SCOPUS, Sciences Direct y BVS-HN, utilizando los términos médicos “trombosis venosa profunda”, “tromboembolia pulmonar”, “manejo terapéutico” en el idioma español e inglés. Se analizó el resumen y se obtuvo el texto completo de la publicación, finalizando con la aplicación de los criterios de selección.

Criterios de inclusión: artículos relacionados con el tema en discusión, artículos de estudio realizado en seres humanos vivos, publicados preferentemente en los últimos años. Fueron excluidas publicaciones de estudios experimentales, estudios desarrollados en animales y estudios no relacionados con la temática de la revisión.

## DESARROLLO Y DISCUSIÓN

### 1. Tendencias temporales en la estancia hospitalaria y en el manejo farmacológico.

En un estudio publicado en 2016 por Morillo *et al.*<sup>10</sup>, se analizaron las tendencias temporales en la duración de la estancia hospitalaria y el uso de

Recibido: 07.05.2019. Aceptado: 22.12.2019

R. Morillo Guerrero  
[ake\\_1986@hotmail.com](mailto:ake_1986@hotmail.com)

terapias farmacológicas e intervencionistas en 26.695 adultos con TVP inscritos en el registro RIETE entre 2001 y 2014. Se objetivó un aumento creciente del manejo ambulatorio de los pacientes con TVP, con una disminución de la estancia hospitalaria. En concreto, durante el período de 2001 - 2005, el 24,6% (IC 95%, 23,5 a 25,7%) de los pacientes fueron manejados como pacientes ambulatorios; el 35,8% (IC 95%, 34,6 a 37%) entre 2006 - 2009; y el 51,3% (IC 95%, 50,1 a 52,5%) entre 2010 - 2014 ( $p < 0,001$  para la tendencia). La duración media de la estancia hospitalaria se redujo un día y medio aproximadamente, es decir pasó de 9 días (IC 95%, 8,2 a 9,8 días) en 2001-2005 a 7,6 días (IC 95%, 7,3 a 7,8 días) (reducción relativa del 16%,  $p < 0,01$ ).

En dicho estudio también se analizaron los tratamientos utilizados para esta enfermedad. El tratamiento estándar para la TVP fue la administración de heparina no fraccionada (HNF) i.v. con ingreso hospitalario durante 5 a 7 días aproximadamente. Con la aparición de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), el tratamiento ambulatorio para pacientes con TVP se volvió factible debido a que estos fármacos tienen una respuesta anticoagulante más predecible, vida media más larga, menor riesgo de sangrado y a su administración vía subcutánea<sup>11</sup>. Hay múltiples estudios que apoyan que la terapia anticoagulante ambulatoria en pacientes con TVP es eficaz y segura<sup>12,13</sup>.

Un ensayo clínico aleatorizado canadiense estableció la seguridad y eficacia del tratamiento domiciliario en la fase aguda con HBPM para los pacientes con TVP proximal<sup>14</sup>. Sus resultados demostraron que 13 de los 247 pacientes que recibieron HBPM (5,3%) tuvieron una recurrencia tromboembólica venosa en comparación con 17 de los 253 pacientes que recibieron HNF (6,7%;  $p = 0,57$ ; diferencia absoluta, 1,4 puntos porcentuales; IC 95% 3,0 a 5,7). Cinco pacientes que recibieron HBPM tuvieron hemorragia mayor, en comparación con tres pacientes que recibieron HNF. Las conclusiones del estudio fueron que la HBPM puede ser usada de forma ambulatoria de manera segura y efectiva para tratar a los pacientes con TVP aguda proximal.

Posteriormente se realizó un análisis económico de un subconjunto de sujetos de este ensayo clínico, objetivándose una importante reducción del coste económico del grupo de pacientes ambulatorios tratados con HBPM en comparación con el grupo de pacientes hospitalizados y en tratamiento con HNF (2.278\$ versus 5.323\$ [dólares canadienses])<sup>15</sup>.

Tras los resultados de este ensayo clínico, se realizó un estudio para validar estos hallazgos en la población estadounidense. Para ello se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los registros médicos y administrativos del sistema sanitario durante el período de 1995 a 1998. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de eventos tromboembólicos venosos recurrentes ( $p = 0,36$ ) o eventos hemorrágicos ( $p = 1,0$ ) entre los pacientes tratados con HNF i.v. en el hospital y los tratados con HBPM a nivel ambulatorio. La media  $\pm$  desviación estándar del coste económico por paciente en el grupo tratado con enoxaparina fue de  $9.347 \pm 8.469$ \$ en comparación con en el grupo tratado con HNF i.v. a nivel hospitalario  $11.930 \pm 10.892$ \$, una diferencia de  $-2.583$ \$ (IC 95%,  $-6.147$ \$,  $+ 650$ \$). Por lo tanto este estudio concluye que el tratamiento de la TVP proximal aguda con enoxaparina en un entorno principalmente ambulatorio puede lograrse de manera segura, produciendo ahorros económicos a través de la evitación o minimización de las estancias hospitalarias<sup>16</sup>.

Otro trabajo que demostró que el tratamiento domiciliario con HBPM es una estrategia eficaz, segura y económica para los pacientes con TVP proximal y sin síntomas de TEP o elevado riesgo de hemorragia mayor, es el publicado por Boccalon *et al.*<sup>17</sup>, donde no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el resultado clínico primario entre los 2 grupos de pacientes (3,0 frente a 3,9%). El resultado clínico primario fue la incidencia de recurrencia tromboembólica venosa, embolia pulmonar o hemorragia mayor. Además se demostró una reducción de costes del 56% para los pacientes tratados de forma ambulatoria.

Por último, una revisión de la Cochrane publicada en el 2018<sup>18</sup>, tuvo como objetivo comparar la incidencia y complicaciones de ETEV en pacientes con TVP tratados a nivel ambulatorio versus tratados con regímenes hospitalarios. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la satisfacción del paciente y la relación costo-efectividad del tratamiento. En esta revisión se incluyeron siete ensayos clínicos aleatorizados, reclutando un total de 1.839 participantes. Los resultados mostraron que los pacientes tratados a nivel ambulatorio con HBPM tenían menos probabilidades de tener recurrencia tromboembólica venosa que aquellos que recibieron tratamiento hospitalario con HNF o HBPM (RR 0,58, IC 95% 0,39 a 0,86;  $p = 0,007$ ; evidencia de baja calidad). No se observó una diferencia clara entre los grupos para hemorragia

mayor (RR 0,67, IC 95%:0,33 a 1,36;  $p = 0,27$ ; evidencia de baja calidad), hemorragia menor (RR 1,29, IC 95% 0,94 a 1,78;  $p = 0,11$ ; pruebas de baja calidad) o mortalidad (RR 0,69; IC 95% 0,44 a 1,09; 6 estudios;  $p = 0,11$ ; evidencia de baja calidad). No se pudieron combinar la satisfacción del paciente y los resultados de calidad de vida en el meta análisis debido a la heterogeneidad de los informes, pero dos de tres estudios encontraron evidencia de que el tratamiento domiciliario mejoraba la calidad de vida en comparación con el tratamiento hospitalario. Ninguno de los estudios incluidos en esta revisión llevaron a cabo un análisis completo de costo-efectividad. Sin embargo, una pequeña evaluación económica aleatorizada de los dos entornos de tratamiento alternativos que incluyeron 131 participantes encontraron que los costos directos eran más altos para el grupo de pacientes hospitalizados.

En cuanto a las tendencias en el tratamiento farmacológico, en el estudio publicado por Morillo *et al.*<sup>10</sup>, y en lo referente a los tratamientos intrahospitalarios, el uso de HNF no cambió significativamente durante el periodo analizado de 2001 a 2014 (3,2% en el período 2001-2005 y 3,5% en 2010 - 2014), pero se produjo una reducción significativa en el uso de HBPM (98% en 2001 - 2005 versus 90% en 2010 - 2014;  $p < 0,01$  para la tendencia), probablemente explicado por el aumento del uso de los anticoagulantes de acción directa (ACODs), que se incrementó de un 0,5% en 2010 a un 13,4% en 2014 ( $p < 0,001$  para la tendencia). El uso de tratamiento fibrinolítico local, se incrementó de 0,2% en 2001 - 2005 a un 4,7% en 2010 - 2014 ( $p < 0,001$  para la tendencia), al igual que la inserción de filtro vena cava inferior (FVCI) que aumentó de un 1,5% a un 2,5% ( $p < 0,01$  para la tendencia).

El advenimiento de los ACODs ha generado la necesidad de comparar estos agentes más nuevos con los antagonistas de la vitamina K (AVK) más convencionales para el tratamiento de la TVP. Los ACODs son una alternativa atractiva a los AVK por varias razones; tienen menos interacciones medicamentosas; se pueden tomar por vía oral y en algunos casos no requieren terapias puentes con heparinas; no necesitan una monitorización frecuente en el laboratorio, y se ha demostrado que son tan eficaces como la terapia con AVK para TVP<sup>19-21</sup>. Varios ensayos clínicos recientes han analizado estos fármacos y han demostrado un perfil similar de seguridad y eficacia entre las dos clases de anticoagulantes. Las principales desventajas de los ACODs se relacionan con su

larga vida media, lo que los hace menos adecuados para el tratamiento hospitalario y hay que tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática y/o insuficiencia renal grave. Además la ausencia de financiación de los ACODs para la ETEV en España, hace que sea el único país de Europa donde, a pesar de la evidencia clínica disponible, no esté aprobada la financiación de esta indicación en el Sistema Nacional de Salud, por lo que muchos pacientes no pueden asumir los costes económicos de estos fármacos.

Por otro lado y en casos de carga trombótica extensa que involucre venas profundas proximales, la trombolisis mecánica dirigida por catéter puede estar indicada en la fase aguda para inducir rápidamente la lisis del coágulo y reducir el riesgo de SPI<sup>22,23</sup>. Estas técnicas también se están empleando para el tratamiento de la isquemia aguda de las extremidades secundaria a la trombosis arterial, aunque existe un mayor riesgo de lesión por isquemia reperfusión<sup>24,25</sup>. Sin embargo, la terapia trombolítica se asocia con un mayor riesgo de hemorragia mayor y no ha mostrado ningún beneficio de mortalidad en pacientes con TVP<sup>26-28</sup>. Por ello y debido a que la calidad de la evidencia es baja, se están realizando más estudios para determinar la selección adecuada del paciente y los posibles beneficios a corto y largo plazo de trombolisis dirigida por catéter en comparación con la trombolisis sistémica y/o la anticoagulación estándar<sup>28</sup>.

## 2. Tendencias en mortalidad.

Los resultados de mortalidad por todas las causas en pacientes con TVP son muy dispares según las series consultadas. En un estudio realizado por Prandoni *et al.* publicado en 1995<sup>29</sup> detectan tan sólo una mortalidad de un 4%, probablemente debido a que excluyeron del control clínico a los pacientes con escasa expectativa de vida. Mientras que en series como las publicadas en 2006 por Bellmunt-Montoya S. *et al.*<sup>30</sup> se evidenció una mortalidad del 31,4%. Incluso existen series publicadas con cifras de mortalidad mayores, como son la de Beyth, con un 39% a los cinco años de control clínico, sobre todo de causa neoplásica y cardiovascular<sup>31</sup> siendo similar a otros trabajos, como el de Meissner *et al.*<sup>32</sup> con una proporción del 30 - 35%. Otro estudio donde se reclutaron un total de 1.369 pacientes con TVP detectó una disminución no significativa para la mortalidad por todas las causas en los primeros 30 días a lo largo de una década<sup>33</sup>. Sin embargo, este trabajo podría haber carecido de poder estadístico. Asimismo, el período de reclutamiento (1999 a

2009) no permitió recoger información sobre el uso de los anticoagulantes de acción directa.

El estudio publicado por Morillo *et al.*<sup>10</sup> reveló una mortalidad por todas las causas a 30 días de 2,7% (736 de 26.695 pacientes; 2,7%; IC 95%, 2,56 a 2,95%) En el periodo 2001 - 2005 la causa más frecuente de fallecimiento fue la patología neoplásica y el origen desconocido (0,9% para ambas) En el segundo y tercer periodos, la causa más frecuente de fallecimiento fue también el cáncer, 0,9% (79 de 8.626 pacientes; 0,9%, IC 95%, 0,70 a 1,12%) en 2006 - 2009, y 1,0% (89 de 9.289 pacientes; 1,0%, IC 95%, 0,75 a 1,16%) respectivamente. Además, este estudio demostró una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad ajustada en el período de estudio, que pasó de 3,9% en 2001 - 2005, a 3,5% en 2006 - 2009, y a 2,7% en 2010 - 2014 (riesgo ajustado por período, 0,84; IC 95%, 0,74 - 0,96;  $p < 0,01$  para la tendencia)

Estas discrepancias en los resultados de mortalidad y supervivencia en los pacientes con TVP pueden ser debidas a la mejora en la práctica clínica (mejor detección, identificación y estratificación de los pacientes)

### 3. Tendencias en recurrencias y en sangrados.

El riesgo de recurrencia de la TVP es mayor si el acontecimiento inicial fue espontáneo, o se asocia a factores de riesgo persistentes, como el cáncer, en oposición al riesgo disminuido de recurrencia de la TVP asociada a un factor de riesgo transitorio mayor, como la cirugía. Prandoni *et al.* estudiaron 355 pacientes diagnosticados de TVP tras la suspensión del tratamiento anticoagulante y los siguieron durante un periodo de 5 a 8 años, objetivando unas tasas de recurrencias a los 2 años de un 17,5% y de 24,6% después de los 5 años. Además, encontraron un riesgo relativo de recurrencia tromboembólica venosa de 1,72 entre los pacientes con cáncer y de 0,36 en los pacientes con TVP secundaria a cirugía<sup>29</sup>. En otro estudio la tasa de recurrencia fue muy similar a la del estudio de Prandoni, con un 7% de recurrencias en el primer año y un 21,5% después de los 5 años de seguimiento<sup>34</sup>. Olof Hansson *et al.*<sup>34</sup>, objetivaron al realizar un análisis multivariante que los factores predictores independientes para incrementar el riesgo de recurrencia fueron la trombosis venosa proximal (RR 2,40; IC 95% 1,48- 3,88;  $p < 0,001$ ), el cáncer (RR 1,97; IC 95% 1,20 - 3,93;  $p > 0,001$ ) y tener una historia previa de ETEV (RR 1,71; IC 95% 1,16 - 2,52;  $p > 0,01$ ) Morillo *et al.*<sup>10</sup> tuvieron unas tasas de recurrencias de ETEV no fatales en

los primeros 30 días, objetivando una disminución progresiva a lo largo de estos 13 años; la tasa de riesgo ajustada fue de 1,2% en el período 2001 - 2005 y de 0,8% en 2010 - 2014 (OR ajustada por año, 0,80; IC 95%, 0,68 a 0,96;  $p = 0,02$  para la tendencia) Aunque no se puede establecer una relación causal, estos hallazgos sugieren un mejor tratamiento de los pacientes con TVP en el momento actual. Igualmente, los sangrados mayores no fatales durante el primer mes se redujeron de un 2,7% en 2001 - 2005 a un 1,8% en 2010-2014 (riesgo ajustado por período, 0,80; IC 95%, 0,71 - 0,90;  $p < 0,001$ )

En definitiva, todos estos resultados ponen de manifiesto que se ha incrementado la proporción de pacientes con TVP tratados de forma ambulatoria, disminuyendo significativamente la estancia hospitalaria media. Además se ha incrementado de forma exponencial el uso de ACODs, reduciéndose el uso de HBPM para el manejo de la fase aguda de la TVP. También se ha objetivado una disminución de la mortalidad y de las recurrencias trombóticas no fatales y los sangrados mayores no fatales durante los primeros 30 días de tratamiento, lo que sugiere una posible mejora en la práctica clínica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101–2106.
2. Leizorovicz A. Long-term consequences of deep vein thrombosis. *Haemostasis* 1998; 28 Suppl 3: 1–7.
3. Bonal de Falgas J. Comité de profilaxis de la enfermedad tromboembólica. Estudio económico de la ETEV. Incidencia de la TVP y costes de los tratamientos. Boletín del comité de profilaxis de la enfermedad tromboembólica, 1992; 4: 3-25.
4. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309–1312.
5. Gallus AS. Established venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Haematol* 1981; 10: 583–611.
6. Coon WW, Willis PW, Symons MJ. Assessment of anticoagulant treatment of venous

- thromboembolism. *Ann Surg* 1969; 170: 559–568.
7. Carson JL, Kelley MA, Duff A et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240–1245.
  8. Levine MN, Raskob G, Landefeld S et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995; 108: 276S–290S.
  9. Wang K-L, Chu P-H, Lee C-H, et al. Management of Venous Thromboembolisms: Part I. The Consensus for Deep Vein Thrombosis. *Acta Cardiol Sin* 2016; 32: 1–22.
  10. Morillo R, Jiménez D, Aibar MA et al. DVT Management and Outcome Trends, 2001 to 2014. *Chest*. 2016 Aug; 150(2):374–83.
  11. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335: 1816–1828.
  12. Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with homecare injection. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1809–1812.
  13. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA et al. A randomized trial comparing low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005; 165: 733–738.
  14. Levine M, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677–681.
  15. O'Brien B, Levine M, Willan A et al. Economic evaluation of outpatient treatment with low-molecular-weight heparin for proximal vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2298–2304.
  16. Spyropoulos AC, Hurley JS, Ciesla GN et al. Management of acute proximal deep vein thrombosis: pharmacoeconomic evaluation of outpatient treatment with enoxaparin vs inpatient treatment with unfractionated heparin. *Chest* 2002; 122: 108–114.
  17. Bocalon H, Elias A, Chalé JJ et al. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1769–1773.
  18. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD003076.
  19. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 32–67.
  20. Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e152S–e184S.
  21. Konstantinides S, Torbicki A. Management of venous thrombo-embolism: an update. *Eur Heart J* 2014; 35: 2855–2863.
  22. Oklu R, Wicky S. Catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis. *SeminThrombHemost* 2013; 39: 446–451.
  23. Ganguli S, Kalva S, Oklu R et al. Efficacy of lower-extremity venous thrombolysis in the setting of congenital absence or atresia of the inferior vena cava. *CardiovascInterventRadiol* 2012; 35: 1053–1058.
  24. Oklu R, Albadawi H, Jones JE et al. Reduced hind limb ischemiareperfusion injury in Toll-like receptor-4 mutant mice is associated with decreased neutrophil extracellular traps. *J VascSurg* 2013; 58: 1627–1636.

25. Wicky S, Pinto EG, Oklu R. Catheter-directed thrombolysis of arterial thrombosis. *SeminThrombHemost* 2013; 39: 441–445.
26. Enden T, Haig Y, Kløw N-E et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 31–38.
27. Bashir R, Zack CJ, Zhao H et al. Comparative outcomes of catheterdirected thrombolysis plus anticoagulation vs anticoagulation alone to treat lower-extremity proximal deep vein thrombosis. *JAMA Intern Med* 2014;174: 1494–1501.
28. Behravesh S, Hoang P, Nanda A et al. Pathogenesis of Thromboembolism and Endovascular Management. *Thrombosis* 2017; 2017: 3039713.
29. Prandoni P, Villalta S, Polistena P et al. Symptomatic deep-vein thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Haematologica* 1995; 80: 42–48.
30. Bellmunt-Montoya S, González-Cañas E, Solanich-Valldaura T. et al. ¿Qué le depara al paciente tras el diagnóstico de trombosis venosa profunda? Estudio de factores pronósticos de la mortalidad, síndrome postrombótico y calidad de vida. *Angiología* 2006; 58 (1): 39-49.
31. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1031–1037.
32. Meissner MH, Caps MT, Bergelin RO et al. Propagation, rethrombosis and new thrombus formation after acute deep venous thrombosis. *J VascSurg*1995; 22: 558–567.
33. Huang W, Goldberg RJ, Cohen AT et al. Declining Long-term Risk of Adverse Events after First-time Community-presenting Venous Thromboembolism: The Population-based Worcester VTE Study (1999 to 2009) *Thromb Res* 2015; 135: 1100–1106.
34. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769–774

Tabla. Principales artículos de la revisión

AUTORES	REVISTA	AÑO	DISEÑO	CONCLUSIONES
R. Morillo et al	CHEST	2016	Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumenta el tratamiento ambulatorio, disminuyendo significativamente la estancia hospitalaria media.</li> <li>2. Se incrementa el uso de ACODs, trombolisis local, y la inserción de FVCI.</li> <li>3. Se reduce de forma estadísticamente significativa la mortalidad por todas las causas, la mortalidad por sangrados y las recurrencias durante los primeros 30 días de tratamiento.</li> </ol>
R. Othieno et al	Cochrane	2018	Revisión sistemática	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Los pacientes tratados a nivel ambulatorio con HBPM tenían menos probabilidades de tener recurrencia tromboembólica venosa que aquellos que recibieron tratamiento hospitalario con HNF o HBPM (evidencia de baja calidad).</li> <li>2. No se observó una diferencia clara entre los grupos para hemorragia mayor, hemorragia menor o mortalidad (evidencia de baja calidad).</li> </ol>
W. Huang et al	ThrombosisResearch	2015	Estudio observacional, retrospectivo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disminución no significativa para la mortalidad por todas las causas en los primeros 30 días a lo largo de una década.</li> <li>2. El período de reclutamiento (1999 a 2009) no permitió recoger información sobre el uso de los ACODs.</li> </ol>
P. Prandoni et al	Haematologica	1995	Estudio observacional prospectivo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Las tasas de recurrencias tras la suspensión del tratamiento anticoagulante a los 2 años fue de un 17,5% y de 24,6% después de los 5 años.</li> </ol>
O. Hansson et al	Archives of Internal Medicine	2000	Estudio observacional prospectivo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Factores predictores independientes para incrementar el riesgo de recurrencia fueron la trombosis venosa proximal, el cáncer y tener una historia previa de ETEV.</li> </ol>