

Universidad Pública de Navarra

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

**Factores Asociados a la Recurrencia y Supervivencia en
el Tromboembolismo Pulmonar.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADO POR

Francisco Javier Anniccherico Sánchez.

Directores

Juan Manuel Casas de Tejerina

José Luis Alonso-Martínez

Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina, profesor Titular de Universidad en el área de Medicina, miembro del Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad Pública de Navarra y D. José Luis Alonso Martínez, especialista en Medicina Interna, Doctor en Medicina por la Universidad de Zaragoza como codirectores del trabajo de tesis doctoral,

Informan,

*Que el trabajo presentado por D. Francisco Javier Anniccherico Sánchez, **“Factores Asociados a la Recurrencia y Supervivencia en el Tromboembolismo Pulmonar”**, reúne a su criterio los requisitos científicos y formales suficientes para poder ser presentado como Tesis Doctoral en la modalidad de **“Compendio de Publicaciones”**, con la finalidad de optar al título de Doctor ante el tribunal que proceda, y para que conste donde convenga, expide el presente certificado en Pamplona a 27 de Febrero de 2020.*



Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina



José Luis Alonso Martínez

Gracias a la primera sonrisa de mis hijos por la mañana al levantarse, motor de mi corazón y guía de seguimiento.

TESIS DOCTORAL

COMPENDIO POR PUBLICACIONES

PARA QUE CONSTE A LOS EFECTOS OPORTUNOS:

DOÑA IONE VILLAR GARCÍA REHUSA AL USO A EFECTOS DE TESIS DOCTORAL POR LA CO-AUTORÍA DE LOS ARTÍCULOS :

Anniccherico-Sanchez FJ, Alonso-Martinez JL, Urbietta-Echezarreta MA, **Villar-Garcia I**, Rojo-Alvaro J. Factors Associated with Pulmonary Embolism Recurrence and the Benefits of Long-term Anticoagulant Therapy. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2017;17(3):205-211. doi: 10.2174/1871529X17666170918143459. PubMed PMID: 28925904.

Alonso Martinez JL, Annicchero Sánchez FJ, Urbietta Echezarreta MA, **García IV**, Álvaro JR. Central Versus Peripheral Pulmonary Embolism: Analysis of the Impact on the Physiological Parameters and Long-term Survival. N Am J Med Sci. 2016 Mar;8(3):134-42. doi: 10.4103/1947-2714.179128. PubMed PMID: 27114970; PubMed Central PMCID: PMC4821092.

FIRMA: IONE VILLAR GARCÍA.

EL RESTO DE CO-AUTORES EN AMBOS ARTÍCULOS YA TIENEN EL GRADO DE DOCTOR.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Luis Alonso, padre de esta tesis, sin el que habría sido imposible ni siquiera su comienzo. Gracias por estar enseñando cada día y ser un referente en el aprendizaje con su modelo. Gracias por ser maestro, compañero de trabajo y amigo.

Al Dr. Juan Manuel Casas, por su buen hacer y bien aconsejar, con sus alientos constantes y con la soluciones a los problemas que se nos han ido presentando que no han sido pocos.

Al Dr. Encio, por su paciencia INAGOTABLE, buen hacer, comprensión y resolución.

A David Zafra por la ayuda con la maquetación de este documento.

A mi familia: mi hermana y mi madre, que todos los días me preguntaban, de verdad, como me iba y que siguiera adelante

A mis amigos que me han alentado de forma constante.

A Sara Pérez porque sin ella no estaría matriculado ni rematriculado, ni rematiculado.

A los miembros del tribunal por su gran disposición para hacer que esto pudiera llevarse a cabo.

...DESAGRADECIMIENTOS:

Los hay pero no los voy a reflejar.

“Cuando miras al abismo, el abismo también te mira a ti... Y le gustas.

PREÁMBULO

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), desde su inicio histórico ha sido estudiada, diagnosticada y tratada desde distintas especialidades: servicios de Cirugía vascular (con la trombosis venosa profunda (Formación de un trombo en el sistema venoso profundo)), Neumología (con el manejo del tromboembolismo pulmonar, (migración de un trombo procedente del territorio venoso hacia el árbol arterial pulmonar, generalmente originado en el miembros inferiores), Hematología (encargada de la anticoagulación) y el propio Servicio de Medicina interna (especialidad integradora en sí misma) con la asunción del concepto de enfermedad única (enfermedad Tromboembólica-venosa) enfocando a esta enfermedad con una perspectiva de etiología y tratamiento único, con dependencia pronóstica más de los factores predisponentes que la propia expresión clínica.

Nuestro servicio de medicina interna actualmente Complejo hospitalario de Navarra, antiguamente Hospital de Navarra, con el Dr. Jose Luis Alonso Martínez líder, pensador y hacedor en este proyecto, ha estado implicado de una forma muy intensa en el estudio de esta enfermedad, para su comprensión, desde su epidemiología, diagnóstico, manejo tanto intrahospitalario como extrahospitalario, tratamiento en sus distintas posibilidades, evolución, y pronóstico. Posibilitando una visión integradora de la enfermedad.

ABREVIATURAS

EDEV: Enfermedad tromboembólica venosa.

TV: Trombosis venosa.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

TVP: Trombosis venosa profunda.

EP: Embolismo pulmonar.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

EEII: Extremidades inferiores.

NET: Trampas extracelulares de neutrófilos.

HTPEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

ÍNDICE

PRIMERA PARTE: INTRODUCCIÓN.....	9
1. Introducción.....	11
2. Epidemiología.....	17
3. Etiología.....	20
4. Clínica.....	30
4.1. Tromboembolismo pulmonar.....	30
4.2. Hipertensión pulmonar.....	30
4.3. Síndrome post-trombótico.....	30
5. Tratamiento.....	32
6. Recidivas.....	37
6.1. Tipologías.....	37
6.1.1. Recurrencia precoz.....	37
6.1.2. Recurrencia Tardía.....	38
6.2. Factores asociados a las recurrencias tardías.....	40
6.2.1. D-Dímero.....	41
6.2.2. Trombosis venosa residual.....	42
6.2.3. D-Dímero & Trombosis venosa residual.....	43
6.2.4. Sexo	44
6.2.5. Sexo & D-Dímero.....	44
6.2.6. Etnia.....	44
6.2.7. Carga trombótica.....	45
6.3. Modelos predictivos de recurrencia.....	46
7. Referencias.....	53
8. Tablas y Figuras.....	77
SEGUNDA PARTE: COMPENDIO POR PUBLICACIONES.....	79
2. Objetivos.....	82
3. Publicaciones.....	83
3.1. Publicación 1ª	83
3.1.1. Introduction	83
3.1.2. Patients and Methods	85
3.1.2.1. Study design and methods	85
3.1.2.2. Statistical analysis	88
3.1.3. Results	89

3.1.4. Discussion	93
3.1.5. Conclusions	96
3.1.6. Figures and tables	97
3.1.7. References	98
3.2. Publicación 2ª.....	105
3.2.1. Introduction	105
3.2.2. Patients and methods.....	106
3.2.2.1. Statistical Analysis	108
3.2.3. Results	108
3.2.4. Discussion	111
3.2.5. Conclusion	115
3.2.6 Figures and tables.....	116
3.2.7. References.....	118
TERCERA PARTE: LIMITACIONES Y PROYECCIONES FUTURAS.....	123
CUARTA PARTE: CONCLUSIONES FINALES.....	127
QUINTA PARTE: ANEXOS.....	131
1. Actividad científica relacionada con la tesis doctoral.....	133
Comunicaciones en congresos internacionales.....	133
Publicaciones en revistas internacionales	135
2. Artículos originales.....	137

PRIMERA PARTE: INTRODUCCIÓN

1. Introducción

La enfermedad trombótica está caracterizada, como su propio nombre indica, por la formación de trombos (coagulación intravascular que reduce u ocluye la luz produciendo un enlentecimiento u obstrucción de la circulación que podría implicar isquemia o infarto en el territorio afecto) en algún punto del árbol vascular. Existen diversas clasificaciones una de ellas atendiendo al territorio afecto, así tendríamos, trombosis arteriales o venosas, y estas últimas, según a que sistema venoso afecten en profundas o superficiales.

Así tenemos que el sistema venoso superficial estaría constituido por venas valvuladas que transcurren en su mayor parte por el plano celular subcutáneo conduciendo la sangre al sistema profundo y que a su vez se organizan en tres subsistemas: el Safeno Interno o mayor: constituido por un tronco principal (vena safena interna) originándose por delante del maleolo interno de la tibia, ascendiendo por la cara interna de pierna y muslo y desembocando en la Vena femoral común en forma de cayado a unos 2,5-3,5 cm de la espina del pubis, y sus colaterales. El Safeno Externo o menor con un tronco principal, la vena Safena externa que se originaría por detrás del maléolo externo del peroné atendiendo por la cara posterior de la pierna y desembocando a nivel variable en la vena poplítea formando un cayado. Y un sistema accesorio constituido por las venas glúteas y perineales.

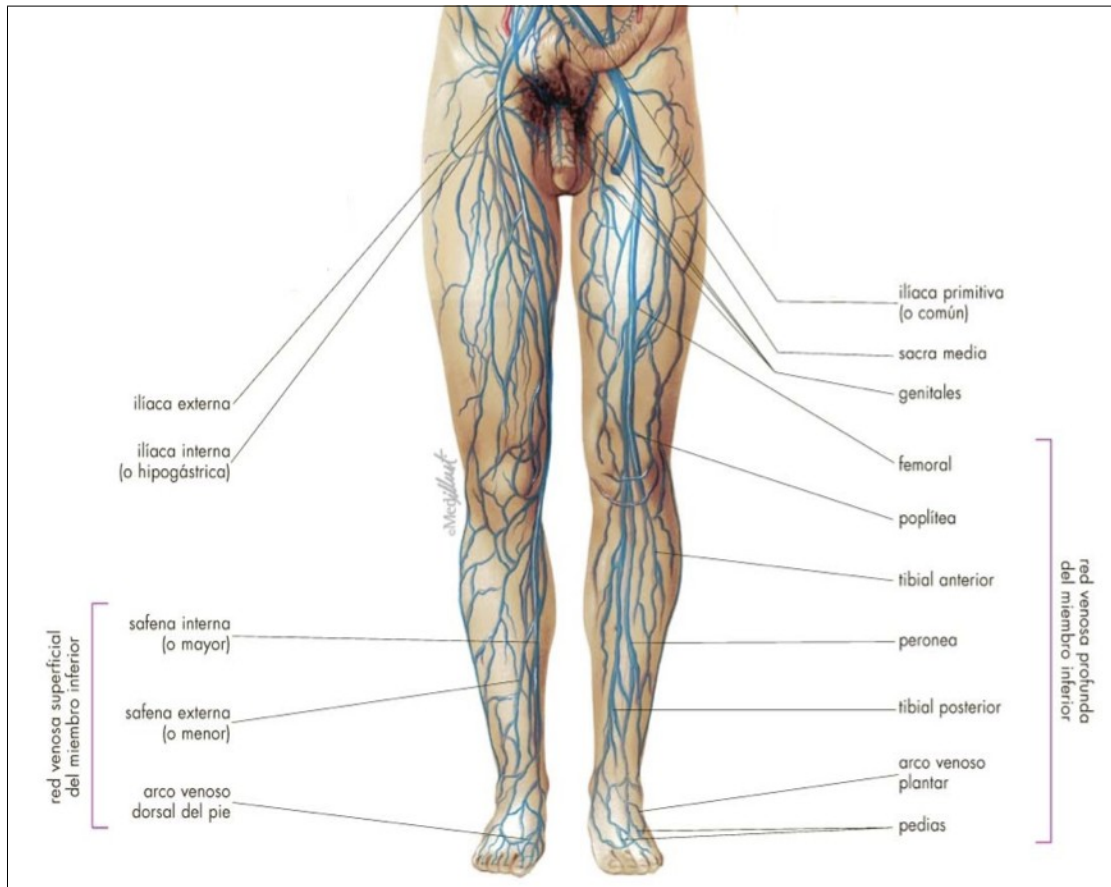
Un sistema comunicante o perforante que conectaría ambos sistemas, vinculadas al sistema safeno interno cabe destacar comunicante de Dodd, de Boyd y De Cockett. y vinculadas al safeno externo las comunicantes de Bassi.

Un sistema venoso profundo donde se reconocen dos sectores: el axial formado por los ejes principales vallados como son tibiales, peronéos, femorales (superficial, profunda y común), iliacos externo, interno y común), cava inferior infra-renal. Y otro sistema que sería el periférico o

muscular constituido por ejes menores que transcurren dentro de las masas musculares las cuales en relación a sus contracciones actúan como un corazón periférico.

También se puede diferenciar entre aquellas próximas o distales atendiendo a si son proximales o distales al hueso poplíteo.

Figura 1. Sistema venoso inferior.¹



El fenómeno trombótico no sólo se diferencia en cuanto a la localización ya que también la propia composición del trombo es diferente a tendiendo a su localización , lo que implicaría intrínsecamente una diferente etiología.

En la constitución de la trombosis, en su afección arterial, el trombo estaría constituido predominantemente por la lesión vascular y la adhesión plaquetaria a la pared, por tanto, pobre en hematíes, el llamado trombo blanco. Y en la trombosis venosa, por su parte, el sistema venoso vascular se presentaría con endotelio microvascular sano con flujo venoso muy lento y su

¹ Imagen extraída de <http://images.google.com.mx/images?hl=es&source=hp&q=SISTEMA%20VENOSO&um=1&ie=UTF-8&sa=N&tab=wi> Fecha de consulta 10/02/2020.

composición fundamental serían hematíes y fibrina con un menor componente plaquetario, el llamado trombo rojo.

En cuanto a su etiopatogenia la TV es un proceso multifactorial, explicado ya en torno a 1850 como la clásica triada de Rudolph Virchow (activación de la coagulación, estasis venoso y lesión de la pared vascular)(1), siendo necesario para su trascendencia clínica que cohabiten al menos dos de los tres factores. El estasis venoso provocaría el cúmulo local de los factores activados de la coagulación con incapacidad para su efectivo lavado e inactivación(2) con aumento de la propia viscosidad sanguínea, asociando hipoxia local y lesión endotelial valvular venosa, generalmente en las cúspides valvulares. La lesión de la pared venosa produciría un trombo sobre el colágeno expuesto activando plaquetas y factor XII y asociando la liberación de factor titular por las células dañadas con activación del factor VII que, si se suma con el factor previo del estasis venoso, podría iniciar la formación de un trombo.

Se ha demostrado recientemente que la activación endotelial y el reclutamiento celular inducido por la hipoxia requerirían otro componente intermediario, el mastocito, que contendría gránulos procoagulantes ricos en mediadores inflamatorios (Factor Necrosis Tumoral, Histamina) y también antitrombóticos como activador titular del plasminógeno y heparina. Corroborado ante el hecho del acúmulo mastocitario en trombos, que ratones deficientes en mastocitos están protegidos de TVP y la asociación de histamina con la estimulación de Factor Tisular en reacciones alérgicas y asma. Por lo que se consideran un requisito para la incitación de la trombosis(3)(4)(5). Posteriormente concurrirá el reclutamiento y la activación celular con un desplazamiento leucocitario neutrofílico en un 80%, dependiente de la exposición a P.selectina y en donde se ha apreciado afectación por niveles plasmáticos de colesterol (LDL) dado que en deficiencias en PCSKA (proteínas concretas subilisina/kexina tipo 9) se reduce el crecimiento y adhesión del trombo.(6). Se activan degranulándose formando estructuras llamadas trampas extracelulares de neutrófilos (NET), compuestos por DNA, histonas, y gránulos de mieloperoxidasas entre otros(7).

Los Net estarían implicados en fenómenos tales como adhesión y agregación plaquetar, efectos abolidos mediante inactivación de histonas,(7)(8). Se han implicado en activación de la cascada de la coagulación, reducción de la actividad anticoagulante, activación del sistema de contacto vía factor XII, degradación anticoagulante que potencia la formación de trombina. Este proceso, denominado Netosis, es un importante mecanismo en la trombogenesis venosa(9) (10) (11) y ha abierto nuevas ventanas de investigación en el tratamiento no convencional, ya que con infusión de DNAsas en modelos animales estenóticos se ha protegido de la formación de trombos.

Con un 10% de representación los monocitos funcionan como fuente de Factor Tisular, principal iniciador de la coagulación. Si suprimiéramos el Factor tisular, como se ha realizado en modelos animales, se previene completamente la formación del trombo pero sin afectar al reclutamiento monocítico. Función protombótica regulada negativamente por el receptor toll-like 9(TLR-9)(12).

En cuanto a las plaquetas que son reclutadas muy precozmente se ha comprobado su importante papel en la trombogénesis ya que su depleción y su antiagregación (AAS) reduce los fenómenos trombóticos en animales y enfermos con cirugías ortopédicas. En los trombos arteriales la plaquetas se unen en grandes conglomerados pero en la venosas su agregación es unitaria a través de receptor plaquetar Gp1bcx al factor vW expuesto. En el estudio de la agregación plaquetar se ha descrito otro receptor implicado CLEC-2 capaz de unirse a una proteína expresada en las capas media y adventicia, la Podoplanina. Otros factores descritos en el reclutamiento han sido el inflamasoma (NLRPE3) plataforma molecular que generaría citocinas proinflamatorias. Al producirse el reclutamiento plaquetar a nivel vascular se produce también una estimulación de productos proinflamatorios del tipo de patrones moleculares asociados a daño (DAMP), proteína mieloide que favorecería la NETosis y el crecimiento plaquetar(13)(14)(15).

Con ello se abren nuevas dianas en el tratamiento de la trombosis venosa con dianas tales como reducción de la activación endotelial, la liberación del contenido celular, reclutamiento leucocitario.

La activación de la coagulación con sus dos vías conocidas, la vía intrínseca o de contacto, al exponerse la matriz colágena al torrente circulatorio con la activación del Factor XII. Fenómeno amplificado por la mediación plaquetar con mediadores que activarían a factores XII y XI. Y la vía extrínseca tras la expresión y liberación del factor tisular por el endotelio lesionado con migración de leucocitos al área afectada. El complejo factor tisular-factor VIIa, activaría a los factores IX y X que facilitarían la conversión de protrombina en trombina (factor IIa) que a su vez transformaría el fibrinógeno circulante en fibrina.

Pero parece evidente que el cuerpo no es un compartimento estanco sugiriéndose asociaciones entre ambas patologías tromboticas arterio-venosas, al encontrarse posibles factores de riesgo comunes: HTA, obesidad, stress, y aparición de ictus o IAM, en paciente con TVP idiopáticas previas(16).

La mayor parte de los trombos tienen como origen las extremidades inferiores, dentro de ellas por frecuencia estarían: el área gemelar, posteriormente el área femoropoplítea y por último las venas ilíacas. Causando aproximadamente del 15-32% de los EP. También contribuyen con un porcentaje pequeño las extremidades superiores en relación a procesos invasivos (catéteres, marcapasos, desfibriladores), procesos compresivos neoplásicos o traumáticos como el síndrome de Paget-Schroetter o el síndrome del desfiladero torácico, responsables aproximadamente del 6% de los EP (17)(18). El sistema venoso pélvico también puede ser causa de tromboembolismo pulmonar generalmente asociado a otros factores como infecciones pélvicas cirugía o embarazo. Las venas del área gemelar infrecuentemente producen TEP(19)(20)(21).

2. Epidemiología

Aunque existen múltiples estudios acerca de la epidemiología en la ETV realizados en los últimos años, hasta el momento actual no ha conocido bien cuál es su verdadera incidencia, hecho que se encuentra favorecido ya que el mismo diagnóstico en sí es complejo, variable en cuanto a su presentación, pudiendo variar desde el estado puramente asintomático a la muerte súbita por lo que precisa de un alto grado de sospecha y medios diagnósticos complementarios para su diagnóstico. Además, los estudios epidemiológicos son difícilmente extrapolables a poblaciones distintas de las estudiadas, pudiéndose apreciar grandes diferencias, como se refleja en las tasas globales de embolia en grandes series de autopsias que pueden variar entre el 2,5(22) y el 31,7%(23)(24)(25). Y con tasas de EP fatal entre 2,1 y el 28,9%(26). Y es mucho más variable si realizamos comparaciones entre países o incluso en la realización del mismo estudio en distintos momentos en el tiempo como se demostró en el Estudio Worcester EEUU realizado entre 1985-1986 con altas hospitalarias (8 de epidemiología hospitalaria de ETV España) reflejando una incidencia anual de 48/100.000 casos de TVP y 23 /100.000 casos de EP con/sin TVP constatándose incremento exponencial en referencia a la edad. Este estudio fue repetido en 1999 con tasas de ETV de 104/100.000 habitantes.(9 de epidemiología hospitalaria de ETV España).

También se han realizado estudios de cohortes. En EEUU se realizó entre otros el estudio Silverstein et al(27) de 25 años de seguimiento realizado en Minnessota con incidencias de 117/100.000, 48/100.000 de casos de TVP y 69/100.000 casos de EP. Otra cohorte de menos años de seguimiento media 7 años (1987-1997) muestra una incidencias anual de 192/100.000 de ETEV. Y si atendemos a análisis de causas de defunción certificadas el TEP aparecía como 1,3% de todos los casos y en el 34 % se reflejaba como causa principal. Considerado esos y otros estudios se ha estimado incidencia de 100/100.000 personas y año aumentando de forma exponencial desde 5 /100. 000 en menores de 5 años a 500/100-000 en mayores de 80 años(28).

En Europa diversos países ha estudiado sus incidencias , en Francia a través del estudio EPI-GETBO se constato una incidencia de 183/100.000 , con 124 TVP y 60 EP/100.0000 personas y año. En noruega incidencia de TVP 143/100.000 personas y año. En Suecia 160/100.000. El Estudio VITAE(29) asociación de 6 países europeos incluyendo a España en 2004, estima una incidencia de 148 para TVP y 95 para EP/100.000 personas-año.

Suponiendo la tercera causa más frecuente de enfermedad cardiovascular, con una incidencia anual de 100-200 casos por 100. 000 habitantes(30)(31).

Si atendemos a tromboembolismo pulmonar se constata como causa mayor de mortalidad, morbilidad y hospitalización suponiendo en Europa según modelos epidemiológicos 317000 muertes en 2004 sobre una población de 454,4 millones. De las cuales el 34% correspondieron a muerte súbita, el 59% a embolismo pulmonar no diagnosticado en vida y solamente el 7% fueron diagnosticados correctamente antes de su fallecimiento.

En España, el Dr Guijarro y colaboradores, con la ayuda del Sistema Nacional de Salud, sobre un análisis de las altas hospitalarias codificadas entre 1999-2005, comprueba que la ETV representó el 0,82% del total de altas hospitales, con una tasa calculada de diagnósticos totales en España hospitalizados o no, de 154/100.000 habitantes. El 53% fueron EP y 47% TVP. La mediana de edad para los hombres fue 65 años , que representaban el 51% y 69 años para las mujeres (49%) y su incidencia aumenta exponencialmente con la edad (desde los 40 años el riesgo de se incrementa doblándose por cada década de envejecimiento). Constatándose una mayor mortalidad el 11,6% para TEP frente a 2,3 % para TVP. Aunque su incidencia real global con toda seguridad esta subestimada. Con un coste estimado de 75.500.000 euros para Sistema de Salud Nacional y sin evaluar las complicaciones a largo plazo como el síndrome postrombotico, la hipertensión pulmonar o la hipertensión pulmonar tromboembolica crónica(32).

Respecto a la epidemiología de las re-embolias, el riesgo de recurrencia también aumenta con la edad siendo mas frecuente en hombres (20%) que en mujeres (6%)(33). En trombosis

idiopàtiques o con mantenimiento del factor de riesgo(34)(35)(36). Con una mortalidad del 10% en las recurrencias.

3. Etiología

Determinar la etiología de la enfermedad tromboembólica venosa también es complicado ya que aunque el tromboembolismo pulmonar es la más seria presentación de la enfermedad tromboembólica venosa, y en la mayoría de los casos es consecuencia de TVP, la mayoría de los datos epidemiológicos, factores de riesgo e historia natural son derivados de los estudios realizados sobre TVP únicamente. Es complicado también ya que existen dos tipos de ETVE la forma idiopática y la forma secundaria o provocada; asociada en mayor o menor grado a factores de riesgo o predisponentes (definiendo factor de riesgo como aquellas situaciones propias del paciente o asociada a la situación clínica que aumentarían la posibilidad de incidencia de ETVE). Y complicado también ya que sus factores predisponentes son múltiples, existiendo una interacción entre inherentes del paciente (edad, sexo, trombofilia (mutación genética), enfermedades crónicas de índole reumatológico, enfermedad inflamatoria intestinal, EPOC, cancer, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca) y factores temporales (cirugía, traumatismos, inmovilización, embarazo, uso de anticoncepción hormonal terapia hormonal, infecciones, transfusiones, catéteres y factores estimulantes de eritropoyesis, y otros fármacos). (37)(38)(39)(40)(26)(41). Aproximadamente en el 50% no se identifica ningún factor de riesgo denominándose idiopáticos(42).

Si atendemos a los factores inherentes del paciente:

- En cuanto a la edad parece existir una opinión común que a partir de los cuarenta años la incidencia de ETVE aumenta exponencialmente duplicándose por dos en cada década de vida. Hecho que podría estar en relación a la exposición persistente de los factores de riesgo o al propio envejecimiento, teorías aún por determinar.

- En cuanto al sexo y ajustando por edad se mostraría una relación hombre/mujer 1,2 :1 (130/100.000, 110/100.000 respectivamente), con un leve incremento hacia la mujer durante la edad gestante que posteriormente sería levemente superior en los varones(43).
- Las alteraciones anatómicas como el síndrome de salida torácica, Sd May Turner (sínd de compresión de la vena iliaca) y anomalías de la vena cava inferior.
- En cuanto a la trombofilia, que también podría diferenciarse en primaria y o adquirida, se debería tener en cuenta como factor interviniente en casos en que se produzca en menores de 50 años sin otros factores intercurrentes; existencia de casos de familiares de primer grado a edad temprana; eventos recurrentes sobretodo en jóvenes y si se afectan territorios inusuales como el área esplácnica o las venas cerebrales. Considerando como factores trombofílicos: la mutación genética del factor V Leiden, y de la protrombina, o deficiencias en la antitrombina III, proteína S, C y resistencia a la proteína C activada. Aunque existen otros como la elevación la actividad del factor VIII, IX y X, elevación del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I. (PAI-1), el 4G/5G PAI promotor polimorphism. De todos modos las frecuencias de estas mutaciones genéticas solo explicarían menos del 50% de los casos de trombosis de etiología genética , por lo que aún nos faltaría conocer más del 50% de estos factores(44). Y a momento actual estaría recomendado la no realización de dichos test en eventos provocados. E incluso se ha apreciado que la recurrencia de fenómenos idiopáticos no estaría influenciada por la alteración de Factor v ni de la protrombina(45), ni tampoco las deficiencias de los anticoagulantes naturales proteína S, C, antitrombina. Aunque sí, se ha constatado un incremento en el riesgo del primer evento trombótico. A favor de la realizaron de estos test podríamos tener la capacidad de estratificación en grupos de alto y bajo riesgo tanto en incidencia como en recidiva optimizando la profilaxis sobre todo combinado con otros factores: cirugía(46), tratamiento hormonal(47), anticonceptivos orales(48)(49), embarazo(50), con objetivo de la disminuir su aparición y sus recidivas.

Dentro de la trombofilia pero como factor adquirido tendríamos el síndrome antifosfolípido, síndrome definido por los Criterios de Sapporo por la presencia de al menos uno de los dos criterios clínicos y uno al menos de los tres criterios de laboratorio.

- Criterios clínicos:
 - Existencia de trombosis vascular: uno o más episodios clínicos documentados arteriales o venosos en cualquier órgano o tejido (documentado al menos por imagen o histopatología) en ausencia de vasculitis.
 - Complicación obstétrica: Inexplicable muerte de feto morfológicamente o más allá de la semana 10 de gestación. Nacimiento prematuro de un neonato morfológicamente normal más allá de la semana 34 de la gestación como resultado de eclampsia, severa preeclampsia o insuficiencia placentaria. Tres o más abortos inexplicados, consecutivos, espontáneos antes de la décima semana de gestación sin presentar anormalidades cromosómicas o anatómicas en en los pacientes.

- Criterios de laboratorio:
 - Presencia de anticoagulante lúpico.
 - Existencia de de anticuerpos anticardiolipina,
 - Existencia de AC anti-beta 2 glicoproteína I.

Estos criterios de laboratorio deberían de ser positivos en dos ocasiones con al menos 12 semanas de intervalo, los caracterizados clínicamente por el elevado riesgo trombótico que afectaría a ambos territorios venoso o arterial(51). Y que generalmente se considera como una situación de alto riesgo. Aunque los índices de recurrencia entre pacientes con VTE y anticuerpos positivos para AFL han sido cuestionados por limitaciones metodológicas, una reciente revisión sistemática mostró que entre pacientes idiopáticos que tenían ACL presentaban un 40% de incremento del riesgo de recurrencias(52).

Una de las dificultades de este síndrome es que no todos los anticuerpos confieren el mismo riesgo. Aproximadamente del 2 al 5% de la población general presenta estos anticuerpos sin presentar ninguna expresión clínica(53)(54).

Si atendemos a los factores de riesgos adquiridos, estos son múltiples. Cabe destacar la inmovilización mayor de una semana, la inmovilización pre o/postoperatoria(55), los procesos isquémicos nerviosos como el ictus agudo, con una frecuencia del 53% en la extremidad afecta, lesiones espinales en las que se produce paraplejía, con incidencias similares con 59%, enfermedad tromboembólica previa que confiere un riesgo aumentado del 39% cuando se trata de formas idiopáticas (posteriormente incidiremos directamente en ese punto). Como factor de riesgo adquirido, a la par de la inmovilización, nos encontramos con la cirugía especialmente la traumatológica (rodilla y cadera) y por orden de frecuencia la cirugía mayor abdominal y pelviana, incluyendo la reproductora, y la neurocirugía.

Las enfermedades neoplásicas estarán implicadas en el 20% de las ETEV en los pacientes extrahospitalarios(56) con una asociación claramente establecida (57)(58)(59)(60)(61)(62)(63)(64). De etiología multifactorial y aún por determinar en su totalidad , podríamos relacionarlas por la propia mecánica obstructiva del tumor, por la producción de sustancias procoagulantes más frecuente en adenocarcinomas secretores: como el cáncer pancreático, digestivos, hepatocarcinoma, linfoma, leucemias, y cerebrales(65), aumento de reactantes de fase aguda PAI-i, fibrinogeno, Von Willebran, etc, y por el tratamiento farmacológico (5-fluoracilo, cisplastino, l-asparaginasa, bevacizumab, carmustina , mitomicina, alcaloides vinca, tomxifeno, , talidomida o asocian con otra quimioterapia con altas dosis de corticoides) y radioterapia asociados(66)(67).

Resulta evidente que existe una relación bidireccional entre la enfermedad tromboembólica y el cáncer ya que se ha constatado que la presencia de un cáncer incrementa el riesgo de TEV de 4 a 7 veces. Considerándose que el cáncer es la causa de aproximadamente el 20% de los TEV. Que entre el 1-8% de todos los pacientes con cáncer desarrollarían ETV. Y dependiendo del tipo de

cáncer y su momento de estadiaje podría llegar al 20 % Considerándose de forma global como la segunda causa de mortalidad de los pacientes oncológicos(67)(68)(69)(70)(71).

Así se aprecia que localizaciones como páncreas cerebro y alteraciones mieloproliferativas presentan mayor riesgo de TVP(72).

Que la existencia de metastasis duplicaría la posibilidad de TVP(73)(74) Y que su prevalencia es mayor al inicio del diagnóstico de la enfermedad oncológica y al final de la vida(61). Se ha intentado especificar grupos de riesgo donde exista mayor incidencia de fenómenos trombóticos con el fin de poder iniciar tratamiento profiláctico. Así tenemos Modelos predictivos clásicos como el de Khorana, Vienna CATS, PROTECHT , CONKO que se han mostrado insuficientes para discriminar pacientes.(75). Nuevos modelos como el ONKOTEV que combinaría la escala de Khroana, embolismo previo, enfermedad metastásica, compresión vascular o linfática microscópica.(76) y el ONCOTRHROMB que emplearía métodos moleculares, que aún no han sido validados.(75).

En el momento actual, la realización de despistaje neoplásico, al diagnosticarse la trombosis, no ha demostrado asociación con la mejora de la supervivencia; con controversia de opiniones desde un estudio básico con historia clínica, examen físico, Radiología de tórax(77) hasta estudio extenso en casos idiopáticos(51)(59)(78)(79,80), existiendo situaciones en la que existiría mayor riesgo de neoplasia como si la TVP es bilateral, idiopática, recidivante(63), de extremidad superior(81), o existe un D-dimero elevado al diagnóstico(82). A momento actual el comité internacional de la sociedad de trombosis y hemostasia sugiere la realización de estudio básico(83). Estudios basados en el RIETE sugieren la identificación de grupos de alto riesgo en los cuales podrían ser más efectivo-eficientes la realización de pruebas complementarias(84) y desde publicaciones de revistas tan potentes como TNJM se ha desestimado completar el estudio básico con TAC abdomino-pélvico(85).

Situaciones particulares del sexo femenino como serían el embarazo y el puerperio(55)(86)(87)(88) se consideran como factores de riesgo donde se apreciaría una

incidencia de un caso por 2000 que se quintuplicaría en el postparto. Así como el el tratamiento hormonal sustitutivo (89)(90)(91) que duplicaría o cuadruplicaría el riesgo. Y la situación de anticoncepción oral en aquellos tratamientos estrogénicos o con combinación estrógeno-progestageno (89)(92)(93). También si consideramos el tratamiento con el modulador selectivo del receptor estrógeno(94)(95)(96)(97).

Al catéter venoso central o ser portador de marcapasos se atribuyen el 9% de ETV en la población extrahospitalaria(98).

La existencia previa de una trombosis superficial supone un riesgo independiente de ETV(98).

También con una asociación más débil pero existente, se han descrito como factores de riesgo como la existencia de varices, los síndromes proliferativos (policitemia vera, hemoglobinuria paroxística nocturna)(99)(88)(67)(100), el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina, los procesos autoinflamatorios (Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistemático y Enfermedad de Bechet(101). La tromboangietis obliterante o Enfermedad de Buerger(102)(103).

También parece ser que existiría un riesgo con relación lineal entre *body mass index* (BMI) y VTE, otorgando situaciones de obesidad severa ($BMI \geq 35$) riesgos superiores a 6 veces comparados con pacientes de peso normal(104).

Paradójicamente en situaciones de obesidad, aunque su incidencia es superior, su mortalidad es inferior frente a pacientes con normopeso(105). Sin haberse podido dar una clara explicación, estableciéndose teorías que atañen al sistema endocanabinoide y su aumento de actividad por estimulación de la grasa corporal

La hospitalización con un 60 % de los eventos de ETV es el factor de riesgo adquirido, quizás más con relevancia, ya que puede ser un compendio de factores de riesgo adquiridos de forma simultánea (inmovilización, cirugías, traumatismos, dispositivos endovenosos, enfermedades medicas asociadas)(106)(107). Encontrándose una relación con la misma hasta en

el 50 % de los casos de TVP(108). Con una incidencia comparativa superior a la población general de 150 veces(109) y sin apenas diferencias actuales en área medica o quirúrgica (22 vs 24%)

Distintas sociedades mundiales han intentado sistematizar los factores de riesgo tanto en pacientes médicos como quirúrgicos con objetivo de pautar profilaxis y así disminuir la incidencia de ETVE

Así la guía del *American college of Chest Physicians* propone escalas de riesgo para pacientes quirúrgicos que atendería al riesgo médico inherente del paciente y al tipo de intervención quirúrgica, proponiendo distintas escalas como la *Escala de Roger* más indicadas para intervenciones como torácica, vascular o cirugía mayor y la *Escala de Caprini* en el resto. e identifica como factores de riesgo (Risk of DVT in hospitalized patient CHEST-vol 133 N6 June 2008-389s):

Tabla1. Factores de riesgo.

Cirugía.
Trauma (trauma mayor o de extremidades inferiores).
Inmovilidad, paresia de extremidades inferiores.
Cáncer activo u oculto.
Terapia antineoplásicñ-a (hormonal, quimioterapia, inhibidores de la angio-génesis, radioterapia).
Compresión venosa ya sea por tumor hematoma, anormalidad arterial.
ETVE previa.
Edad aumentada.
Embarazo y postparto.
Terapia estrogena.
Moduladores de los receptores selectivos de estrogenos.
Enfermedad medica aguda.
Enfermedad inflamatoria intestinal.
Síndrome nerviosos.
Síndromes mieloproliferativos.
Hemoglobinuria paroxística nocturna.
Obesidad.
Catéter venoso central.
Trombofilia hereditaria o adquirida.

Pero conociendo que el tromboembolismo pulmonar no se equipara a la TVP ya que, el TEP estaría más frecuentemente asociado con cirugía mayor, trauma mayor, edad más elevada, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca crónica. A diferencia de la trombosis venosa profunda que Estaría más frecuentemente asociada con trombofilia y enfermedades malignas(110).

En España la SEPAR propone tres grupos según el riesgo, también con el objetivo de sistematizar los factores de riesgo tromboembólica venosa(111).

Tabla 2. Factores de riesgo según la SEPAR

Riesgo alto
Prótesis o fractura de cadera o rodilla cirugía mayor. Politraumatismo. Daño espinal.
Riesgo moderado
Inmovilización con férula de escayola de EEII. Ictus con parálisis de EEII. Puerperio. TEP o TVP previa. Fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos. Trombofilia. Cáncer Quimioterapia Fármacos antipsicóticos Enfermedad inflamatoria intestinal. Artroscopia de rodilla. Catéteres o dispositivos venosos centrales.
Riesgo bajo
Edad avanzada Cirugía laparoscópica. Reposo cama > 3 días Viajes prolongados de > 6-8 h. Obesidad mórbida. Varices. Embarazo.

En vista de la dilatación en el tiempo en la redacción de esta tesis han ido surgiendo nuevas evidencias científicas. Con la publicación de la nueva guía en el tratamiento del embolismo pulmonar, *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism* (112), se recomienda no hablar ya de tromboembolismo provocado o no provocado sino exclusivamente si se está en presencia de uno o varios factores de riesgo causales, clasificados los mismos como con fuerte, moderada, o débil asociación.

Tabla publicada por cortesía y con los datos modificados de Rogers(113) Anderson y Spencer(114).

Tabla 3. Predisposing factors for venous thromboembolism (Rogers, Anderson y Spencer)

Strong risk factors (OR > 10)
Fracture of lower limb
Hospitalization for heart failure or atrial fibrillation/flutter (within previous 3 months)
Hip or knee replacement
Major trauma
Myocardial infarction (within previous 3 months)
Previous VTE
Spinal cord injury
Moderate risk factors (OR 2–9)
Arthroscopic knee surgery
Autoimmune diseases
Blood transfusion
Central venous lines
Intravenous catheters and leads
Chemotherapy
Congestive heart failure or respiratory failure
Erythropoiesis-stimulating agents
Hormone replacement therapy (depends on formulation)
<i>In vitro</i> fertilization
Oral contraceptive therapy
Post-partum period
Infection (specifically pneumonia, urinary tract infection, and HIV)
Inflammatory bowel disease
Cancer (highest risk in metastatic disease)
Paralytic stroke
Superficial vein thrombosis
Thrombophilia
Weak risk factors (OR < 2)
Bed rest >3 days
Diabetes mellitus
Arterial hypertension
Immobility due to sitting (e.g. prolonged car or air travel)
Increasing age
Laparoscopic surgery (e.g. cholecystectomy)
Obesity
Pregnancy
Varicose veins

HIV = human immunodeficiency virus; OR = odds ratio; VTE = venous thromboembolism.

4. Clínica

4.1. Tromboembolismo pulmonar

La enfermedad tromboembólica venosa presenta fundamentalmente cuatro aspectos en su desarrollo. Como primera y temida complicación la muerte súbita ante el fracaso de ventrículo derecho en vencer las resistencias pulmonares y la complicación debido a la propia anatomía ventricular del llenado del ventrículo izquierdo

4.2. Hipertensión pulmonar

La HPTEC, con normalidad infradiagnosticada, presenta dificultosas posibilidades terapéuticas aparte de la anticoagulación indefinida. Considerándose la cirugía, posible solo en centros de referencia, en donde se podrían realizar tromboendarterectomía pulmonar vs angioplastia en situaciones periféricas o trasplante pulmonar y si estas posibilidades no son posibles, optar por el tratamiento médico de rescate heróico con el único fármaco específico con indicación para la HPTEC ,el riociguat (115) . Aunque también se han demostrado efectos beneficiosos con macitentan(116) y de forma parcial con bosentan(117).

4.3. Síndrome post-trombótico

Definido como conjunto de signos clínicos y síntomas similares a los acontecidos en la insuficiencia venosa primaria que son variables en intensidad y pueden ir desde: dolor en la extremidad, sensación de pesadez, disconfort, agravados por el calor y la permanencia en bipedestación y experimentado mejoría al elevar el miembro. Y signos como enrojecimiento, cianosis, letangiectasias, varices, engrosamiento cutánea y en último lugar formación de úlceras con evolución tórpida. Los síntomas usualmente se manifiestan de 3 a 6 meses después del evento trombótico pero pueden demorarse más allá de los dos años(118).

Después de una trombosis venosa distal el riesgo de síndrome posttrombótico no es desdeñable siendo el riesgo mucho mayor si el evento es proximal.

De la mayor parte de los estudios disponibles actualmente se deduce que puede establecerse un año después del episodio trombótico agudo, a pesar de una anticoagulación oral adecuada.

El tromboembolismo venoso recurrente. A pesar de emplear una anticoagulación inicial efectiva, su tasa acumulativa oscila entre el 17,5 y el 30,3 % a los 2 y 8 años, respectivamente, de la trombosis inicial(119).

5. Tratamiento

El objetivo del tratamiento en el tromboembolismo pulmonar agudo depende de su gravedad, intentando evitar el colapso de cavidades derechas (por ende la muerte) en caso de tromboembolismo masivo, (definido como aquellos pacientes presentan shock o una presión arterial sistólica (PAS) inferior o igual a 90 mmHg durante 15 min o más.) o en determinados casos de TEP submasiva: definido como TEP central y disfunción ventricular derecha evaluada por valores plasmáticos de N-terminal de tipo pro-B de péptido natriuretico (pro-BNP) superiores o iguales a 500 ng/l. Valorando fibrinólisis u otras técnicas como embolectomía quirúrgica , tratamiento dirigido por catéter (que no son el objetivo de este estudio) junto con anticoagulación. Y en el resto de casos intentando evitar la progresión del trombo, y la re-embolia con el riesgo de muerte precoz(37).

Se ha observado que la presión arterial pulmonar comienza a elevarse con obstrucciones trombóticas entre el 30 y el 50% de la totalidad de la circulación arterial pulmonar, a lo que se puede añadir el aumento de resistencias inducidas por vasoconstricción secundaria a la liberación de sustancias como la serotonina, tromboxano A₂ (114) induciendo un aumento de presión y volumen en el VD, con aumento del tiempo de contracción y estimulación inotrópica y cronotrópica. Pero debido a la propia anatomía del VD con pared delgada con incapacidad de proporcionar presiones superiores a 40 mmHg su adaptación es pequeña y fracasa, induciendo una inclinación hacia la izquierda del septo interventricular, desincronización ventricular(120), limitación del llenado ventricular en diástole temprano y reducción del gasto cardiaco, colaborando con la hipotensión sistémica pudiendo inducir, además, una respuesta inflamatoria neuronomediada, hallazgo corroborado en virtud a infiltrados masivos musculares ventriculares encontrado en biopsias cardiacas, en respuesta a la cantidad de epinefrina liberada y que podría

explicar de forma alternativa la clínica de recurrencia precoz en el TEP en las primeras 24-48 horas(121)(122).

Si la probabilidad de TEP es alta o intermedia la anticoagulación se debiera iniciar de forma inmediata. Para tal uso, se dispone de Heparinas de bajo peso (enoxaparina, dalteparina, bemiparina, tinzaparina, nadroparina), fondaparinux o heparina sódica y una vez confirmado el TEP se iniciará lo antes posible (mismo día) el antivitamina K, (Warfarina, acenocumarol, fenprocumón, fenindiona o flunidiona) con un objetivo terapéutico de Relación normalizada Internacional (INR) con un objetivo terapéutico de 2,5 (rango entre 2-3) recomendación ACCP.

Recientemente se han introducido los anticoagulantes de acción directa: dabigatran (Recover,)(123), Recover II (107), Rivaroxaban EINSTEN- DVT (125) , EINSTEN-PE (126) , Apixaban AMPLIFY (127) Edoxaban HOKUSAY (128).

Una vez iniciada la anticoagulación tendríamos una fase de tratamiento inicial 0-7 días – con los objetivos de lograr: disminución de los síntomas, progresión del trombo, favorecimiento de la lisis trombótica y disminución de posibilidad de reembolia–, donde el riesgo de progresión o reembolia sin tratamiento es elevado y donde se usan en algunos fármacos en dosis superiores de anticoagulación que posteriormente se reducirán. Así con los ACOD, tanto el rivaroxaban durante 21 días emplearía dosis de 15 mg/12 horas(125) para luego pasar a 20 mg/24 horas, el apixaban durante los 7 primeros días doblaría su dosis(127). Heparinas como la bemiparina usaría dosis superiores, 115 UI anti-Xa/kg peso/día, durante 7 +/- 2 días para luego usar 3500 unidades.

Tabla 4. Pautas de tratamiento en TEP agudo en función de las heparinas utilizadas

Principio	Dosis	Intervalo
Bemiparina	11UI/kg	Cada 24 h
Dalteparina	100 UI/kg 200UI/kg	Cada 12 h Cada 24 h
Enoxaparina	1,0 mg/kg 1,5 mg/kg	Cada 12 h Cada 24 h
Nadroparina	85,5 UI/kg 171 UI/kg	Cada 12 h Cada 24 h
Tinzaparina	175 UI/kg	Cada 24 h
Fondaparinux	5,0 mg (<50kg) 7,5 mg (50-100 kg) 10 mg (>100 kg)	Cada 24 h

Y posteriormente tendríamos una segunda fase (largo plazo hasta los tres meses) cuyo objetivo sería predominantemente evitar recurrencias que pudieran tener que ver o no con el trombo primario y fase de profilaxis secundaria a partir de los tres meses a tiempo indeterminado(129).

Basándonos en las recomendaciones del *ACC.org CHEST guideline for antithrombotic Therapy in TVP* con actualización en 2016 :

1. En Pacientes con TVP proximal o Embolismo pulmonar se recomienda terapia con anticoagulación tres meses sobre no terapia (grado 1B).
2. En Pacientes con TVP de la pierna o en Embolismo Pulmonar sin cáncer recomendamos Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban o Edoxaban sobre vitamina K antagonista (grado 2B).
3. En Pacientes con TVP o embolismo pulmonar sin cáncer que no han sido tratados con Dabitgatan, Apixaban o Rivaroxaban o Edoxaban sugerimos antiVK a sobre heparina de de bajo peso molecular, grado 2C.
4. En Pacientes con TVP o Embolismo Pulmonar con cáncer recomendamos heparina de bajo peso molecular sobre anti vitamina K (grado 2B) o anticoagulantes de acción directa (grado 2 C).

5. En pacientes con TVP de la pierna o embolismo pulmonar que reciben terapia extendida nosotros sugerimos que no es necesario el cambio de elección de anticoagulación después de los tres primeros meses (grado 1).
6. La anticoagulación debería ser detenida a los tres meses en pacientes con TVP proximales provocadas por cirugía comparado con periodos mas largos cortos de tratamiento (grado 1B).
7. La anticoagulación debería ser detenida a los tres meses en pacientes con proximal TVP o Embolismo pulmoar provocado por un factor de riesgo transitorio no quirúrgico comparado con periodos más largos o cortos de tratamiento.(grado 1B en pacientes con alto riesgo de sangrado, grado B para bajo o moderado riesgo de sangrado).
8. La anticoagulación debería ser administrada durante 3 meses en pacientes con un primer evento de EP o TVP en pacientes con alto riesgo de sangrado (grado 1B) pero debería ser extendida sin un esquema de fecha de finalización de tratamiento en pacientes con bajo o moderado riesgo de sangrado (grado 2 B).
9. Para pacientes con recurrencia de TVP o Embolismo Pulmonar, mientras están tratados con anticoagulación (AVK/ACOD) sin HBPM, se recomienda el paso a la misma (grado 2C). Si el evento ocurre en tratamiento con HBPM, se recomienda aumentar la dosis de un cuarto a un tercio (grado 2C).
10. Para pacientes con TVP o embolismo pulmonar idiopático, una vez finalizada la anticoagulación se recomienda el uso de AAS sobre su no uso, con el objetivo de disminuir la recurrencia (grado 2b), siempre que no existan contraindicaciones para la terapia con aspirina(130).

Las indicaciones de prolongación del tratamiento dependerán por tanto de una interacción de los factores de riesgo que han provocado la trombosis (secundario o idiopático), que implicarían un riesgo en la posible recidiva y del riesgo de sangrado del paciente a tratar.

6. Recidivas

6.1. Tipologías

6.1.1. Recurrencia precoz

La ETVE tiende a recurrir, siendo el riesgo máximo inmediatamente después del episodio inicial y nunca retornando a los niveles de población general(131)(132), calculándose un riesgo de recidiva cercano a un 30 % en los 10 años siguientes al diagnóstico, que va declinando después de los 6-12 primeros meses(133).

Diversos estudios han mostrado índices de recidivas según el tiempo al diagnóstico índice: a 30 días un 16 %(134); a tres meses entre el 5,5% (135) y 7% del estudio RIETE(136) o el 7,9 %(137); en el primer año un 8,3%(138).

Por tanto se podría hablar de recurrencias tempranas durante los tres primeros meses de tratamiento y tardías. Dentro de las primeras (recurrencias tempranas) también se ha comprobado la dificultad de su diagnóstico(139). Y se han implicado factores tales como: la transición en el tratamiento desde la heparina a la terapia anticoagulante oral, el fallo en el intento de alcanzar rápidamente prolongados niveles de tiempos de tromboplastina parcial activada (apTT), la existencia de cáncer activo, donde se incrementa desde un triple de posibilidades de padecer un evento(140) con una odds ratio (OR) 2,72; 95% confidence interval CI, 1. 39-5.32., las enfermedades crónicas cardiovasculares con OR 2,27, 95% CI, 1. 08-4.97, las enfermedades respiratorias crónicas OR, 1.91; 95% CI, 0.85-4. 26, así como otras enfermedades clínicamente significativas que incluirían la enfermedad renal, hepática, gastrointestinal, neurológicas, hematológicas y las enfermedades sistémicas(141), así como la elevación de la troponina T(142).

Existen teorías explicatorias sin confirmar para la relación entre dichos eventos. Para el cáncer como principal factor de recurrencia temprana se han postulado como la generación de

factores procoagulantes relacionados con el tumor tales como la cisteína proteasa factor X activador (143)(144).

Y el resto de factores podrían estar influidos por la disminución de la movilidad.

Sin embargo parece que no existiría relación con la edad avanzada, (basada en incrementos de 10 años), para lo cual no se ha encontrado aún respuesta. Tampoco se ha encontrado relación con el tipo de tromboembolismo, el género, ni la forma idiopática(141), constatándose que la existencia de VTE previa o idiopática solo serían factores de riesgo una vez suspendido el tratamiento.

6.1.2. Recurrencia Tardía

En casos de seguimiento a largo plazo del número de recurrencias obviamente aumenta y especialmente cuando el tratamiento es interrumpido. Estudios acumulativos a 5 años aportan unas recurrencias del orden de 21,5 % después del primer episodio y del 27,9 % después del segundo(145), llegando al 30,4% a los 10 años y donde se observó que *hazard rate* de recurrencia era mayor en los 6-12 meses después del episodio inicial pero que nunca caía a cero lo que sugeriría que la enfermedad EP se comportaría como una enfermedad crónica con recurrencia episódica(38). Estudios a largo plazo, 10 años, realizados en una cohorte de 1626 pacientes con el primer evento de EP o TVP el índice de recurrencia fue de 22,9% Y su incidencia acumulada fue de 11%, 19.6 %, 29,1% % y 39.9%. 9 % después de 1,3, 5 y 10 años respectivamente Identificándose como factores de riesgo: el ser idiopático que asocia un *hazard ratio* 2.30 (95% CI 1.82-2,90), padecer algún tipo de trombofilia asocia HR 2.02 (95% 1.52-2.69), *hazard ratio* 1,44 (95% 1.03-2.03) en la presentación como Trombosis venosa profunda, *hazard ratio* 1.39 (95% 1.08-1,80) si se produjo un reducido tiempo de anticoagulación (menor de seis meses), y un *hazard ratio* de 1.14 (1.06-1.12) por cada diez años de incremento en la edad. Sin resultar el género un factor de riesgo HR 1,21; 0,95-1.55(36).

En una revisión sistemática donde se revisaron 11 estudios, realizada por Kearon A. *et al*(146), se aportaron tasas de recurrencias del 7,4% por paciente - año a los dos años tras suspender la anticoagulación. Resultados similares a otro estudio multicéntrico con recurrencias del 12% a los 26 meses, con riesgo independiente de los factores previos citados: edad, duración de la anticoagulación, trombofilia, presencia o ausencia de síntomas, aunque en ese estudio si existía una mayor tasa en varones con *likelihood ratio* de recidiva 30,7/8.05 P0.001 frente a mujeres(33). También se ha constatado que el prolongar el tto anticoagulante por más de tres meses hasta 12 meses reducía las recidivas (8,3 vs 0,7%) pero este beneficio desaparecía al suspenderse la anticoagulación con una recurrencia del 5% por paciente y año en ambos grupos(147).

Que el debutar como TVP implicaría una mayor tasa de recidiva, con recurrencias a los 5 años del 26 frente al 22 %. aunque otros estudios le confieran la misma recurrencia diva. Otros estudios hablan de factor independiente de recurrencia RR 2,4 95% Ci 1.48-3.88. (148)(149)(135)(150), pero cabe destacar de forma muy importante que aunque las TVP recidivan más, el TEP presenta una probabilidad de recurrencia como EP de 3-4 veces superior que al debut como TVP, por lo que la continuación de tratamiento podría ser mas satisfactoria(151)(152) con riesgo de EP fatal de 2 a 4 veces superior en pacientes con EP sintomático que en aquellos con TVP aislada(153)(152).

También existen metaanálisis, como el de Robertson L. *et al.* (154), donde se concluye que extender la anticoagulación no fue mas efectiva en prevenir la muerte o la recurrencia y no estaba asociado con un exceso de tasas de sangrado. Sin embargo, es necesario mencionar que este análisis incluyó artículos de baja calidad.

Por su parte, Carrier M, *et al.* realizaron una revisión sistemática que relacionaba directamente las tasas de fatalidad comparando hemorragia con trombosis *case fatality rates* (155) comprobando que la mortalidad por recurrencias y hemorragia en la fase aguda serían equivalentes, pero que posteriormente la mortalidad por recurrencias decrecería manteniéndose

la ocasionada por hemorragia, implicando un riesgo muy superior el propio tratamiento frente a la recidiva trombótica.

Tabla 5. Incidencia absoluta de recurrencia tromboembólica, hemorragia mayor y tasa de mortalidad relacionada con el evento *case fatality rate (CFR)* durante tratamiento anticoagulante y tras su finalización.

	3 meses (%)	6 meses (%)	Tras fin del tratamiento anticoagulante
Recurrencia ETV	3,4	3,3	7,6% pacientes-año
CFR recurrencia	11,3	13,7	3,6%
Hemorragia mayor	1,6	2,4	–
CFR hemorragia	11,3	11,0	–

6.2. Factores asociados a las recurrencias tardías

Factores que se están valorando en cuanto a la hora de predecir las recurrencias y que podrían ser incluidos en próximas guías de recomendación clínica serían el D-Dímero . la trombosis venosa residual, ambos combinados. el síndrome postrombotico, la presentación clínica, sexo masculino, trombofilia.

6.2.1. D-Dímero

El D-dímero es un biomarcador de formación y degradación de la fibrina, que se presenta elevado en las formas agudas de trombosis pero que también puede encontrarse elevado en otras situaciones como en pacientes ancianos y en otras enfermedades(156)(67) .

De forma global y conociéndose que el riesgo de recurrencia en pacientes sin factores del riesgo, en el primer episodio es del 10%. El riesgo individual, atendiendo al DD, es heterogéneo. Conociendo que su determinación convendría realizarla sin tratamiento anticoagulante y considerando un periodo de lavado de 3-4 semanas para que su resultado no sea interferido por la anticoagulación.

Mientras que un D-Dímero normal es usado para descartar el diagnostico de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar si los pacientes tienen baja probabilidad al momento del diagnostico. Cuando su presencia esta elevada ha sido motivo de estudio encontrándose

relacionado con un aumento de las recurrencias, así se ha asociado a una doble tasa anual de recurrencia en pacientes no anticoagulados comparando pacientes con DD por debajo del un umbral(153). En el estudio PROLONG donde se estudiaron 608 pacientes tras suspender la anticoagulación con seguimiento de 1,4 años sin anticoagulación y con DD elevado presentaban aumento de recurrencias de forma significativa con respecto a DD elevado y nuevamente anticoagulado y DD normal y no anticoagulado(157). Existen también otros estudios cuyos resultados confirman estas teorías (158). En el año 2008 se publica un metaanálisis con 1.888 pacientes procedentes de 7 estudios, donde se evidencia una tasa de recurrencia tras la supresión del tratamiento anticoagulante es del 8,9% (IC 95% 5,8-11,9) vs 3,5% (IC 95% 2,7-4,3) si se comparaba aquellos que presentaban DD positivo vs negativo(159) .

En 2015 Halaby *et al.* realizan una revisión de *Pubmed* y *Cochrane databases* incluyendo 87 artículos categorizados por D-Dímero y mortalidad, D-dímero y diagnóstico de TVP y D-dímero y recurrencia y concluyen que la elevación del D-dímero está asociada al riesgo de primer evento, recurrencia y mortalidad y que se constituye como un factor de riesgo independiente con el aumento de mortalidad y de aparición de enfermedad tromboembólica, por lo que en pacientes con afectaciones médicas su elevación constituye un subgrupo de riesgo en el que convendría realizar evaluaciones prospectivas de eficacia y seguridad.(160)

6.2.2. Trombosis venosa residual

Con evidencia controvertida y estudios a favor y en contra, globalmente se estima que su persistencia podría aumentar en 1,5 veces el riesgo de recidiva, no existiendo estudios de peso suficiente que diferencien entre las distintas graduaciones de trombosis venosa residual

Así, por un lado tenemos el estudio DACUS con 258 pacientes, donde 180 presentaron TVR detectada por ECO-doppler. De ellos, 88 siguieron con anticoagulación durante 9 meses, en el resto, 92, fue suspendida. El RR entre los pacientes con y sin TVR fue del 24,9 (IC 95, 3,4-183,6

p0,002)(161). Prolongando el tiempo de anticoagulación durante 21 meses consiguieron resultados del 1,4% de recidivas frente 10,4 % en pacientes no anticoagulados(162).

Otro estudio con resultados positivos fue el estudio AESOPUS liderado por Prandoni con un RR 0,66, (IC 95% 0,39-0,97) en recurrencias en pacientes con TVR con anticoagulación de 21 frente a 9 meses. Es más predeciría no solo el desarrollo de la recurrencia homolateral sino también la contralateral e incluso TEP aparentemente no asociado con TVP. Sugiriéndose que podría ser interpretado como un marcador de hipercoagulabilidad, y como adicionador de doble riesgo de recurrencias en TVP, síndrome postrombótico, eventos arteriales trombóticos y cáncer 22-27 (163)(164)(165)(164).

Sin embargo, a su vez también existen estudios contrapuestos, como por ejemplo el REVERSE(166) en que no hay diferencias entre ambos grupos y la existencia de metaanálisis de 14 estudios con 3203 pacientes y un seguimiento medio entre 1 a 3 años sigue sin encontrar diferencias significativas, solo tendencia y para pacientes con afectación trombótica proximal(167).

También, otros estudios posteriores a este metaanálisis(168) con series más pequeñas de 479 pacientes han demostrado resultados negativos, u otro, con una serie de 185 trombosis, resultados positivos(169) , manteniendo así la controversia.

6.2.3. D-Dímero & Trombosis venosa residual

La presencia de Trombosis venosa residual también ha sido tema de controversia y desde resultados de estudios en el que no aumenta el riesgo de recidiva asociado o sin asociar a alteraciones del D-dímero, afirmación de Cosme *et al.* (170) (171). hasta las últimas publicaciones de Prandoni que comenta que el seguimiento de pacientes con TVR y DD proporciona una tasas de recurrencia menor del 5% que sería aceptable realizando la salvedad en varones, naturaleza idiopática, donde habría que aumentar la estrategia anticoagulante(172).

6.2.4. Sexo

El género masculino se ha considerado como considera un factor de riesgo para la recurrencia de la ETV, habiendo estudios que lo avalan(173)(174)(175)(176)(27)(177). Con probabilidades de recurrencia una vez suspendido el tratamiento que oscilarían entre 30 % en hombres frente a 8% en mujeres. El metaanálisis señala un riesgo relativo de recurrencia en hombres comparado con mujeres de 2.2 veces de más de riesgo. Que se mantuvo 1,8 veces superior en hombres unavez ajustados al tromboembolismo asociado a hormonas en mujeres. Sin encontrarse diferencias de recurrencia si la etiología era provocada. (178) (177)

6.2.5. Sexo & D-Dímero

Parece ser que el valor predictivo de ambos factores parece sumarse. A sí en mujeres con DD post-tratamiento negativo, el riesgo de recurrencia sería similar a situaciones de embolismo provocado por factor de riesgo menor transitorio o trombosis venosa proximal implicando la abstención del tratamiento. Sin embargo en hombres con DD negativo tendrían un riesgo que no es mucho menor que el de la TVP proximal o EP no provocado, implicando que la continuación del tratamiento sería una opción, Pero aún no existe la suficiente evidencia para realizar ninguna recomendación a momento actual(129).

6.2.6. Etnia

Todavía no hemos hablado de las distintas etnias pero los datos son escasos en pacientes no caucásicos. Existiendo una cohorte taiwanesa con tasa de recurrencia de 5,1% persona /año con una tasa acumulativa de 14.4 5% después de 47 meses , que si se compara con la población caucásica es menor.(179) Estudios sobre población india británica mostraron igual incidencia (180).

Korana *et al.* estudiaron asociación de la raza con fenómeno tromboembólico y quimioterapia, encontrando que aunque los asiáticos podrían tener menor riesgo de VTE que los caucásicos, con al aparición del cáncer y los tratamientos, estos riesgos se igualarían. Sin embargo

la raza negra tendría el triple de riesgo al iniciar la quimioterapia.(181) . Además se añade que presentan de forma general un control de anticoagulación peor en el caso de de negros americanos y aumento de la posibilidad de sangrado.(182).

6.2.7. Carga trombótica

Tanto la localización como el tamaño del trombo en el árbol arterial pulmonar han recibido atención como factor pronóstico. Se ha postulado que existiría un peor pronóstico si existiera afectación del tronco pulmonar o de las principales arterias pulmonares, ya fuera de forma completa o incompleta(183)(184)(185)(186).

Hecho que no ha sido consistentemente confirmado en todos los estudios, ya que algunos de ellos han sido incapaces de demostrar una asociación entre la imagen y la mortalidad(187)(188).

Aunque algunos radiólogos interpreten como tromboembolismo pulmonar masivo cuando se aprecian imágenes en el tronco arterial pulmonar o en las arterias principales, el criterio actual es el hemodinámico (presión arterial), categorizando a los pacientes como normotensos o hipotensos, que precisarían tratamiento fibrinolítico. Pero conociendo que un número de pacientes que ingresarían como normotensos podrían desarrollar deterioro clínico con necesidad posterior de fibrinólisis, ha hecho hipotetizar acerca del tamaño trombótico, afirmando que el tamaño no importa(189)

Diferentes metaanálisis han ofrecido respuestas dispares atendiendo a la estratificación del riesgo de los pacientes mediante angio-TAC. Así, Vedovati *et al.* no pudo encontrar relación con el índice de obstrucción y el pronóstico(190) y Meinel *et al.* determinó que el valor predictivo mas potente para eventos adversos consistía en el ratio de diámetro Ventrículo derecho/izquierdo(191).

Incluso se han llegado a realizar árboles de decisiones en pacientes de no alto riesgo, (ya que estos también asocian mortalidad entre un (1,7-15%), atendiendo a parámetros radiológicos

volúmenes cardiacos y características del trombo y que fueron comparadas con la escala sPESI ofreciendo incluso mejores resultados en el área bajo la curva(113). Pero tanto usando como referencia el angiotac como el ecocardio los pronósticos de supervivencia se han centrado en el corto plazo (un mes) al igual que el la escala PESI y la sPESI.

6.3. Modelos predictivos de recurrencia

Pero la Enfermedad tromboembólica venosa no se comporta de forma homogénea diferenciándose como ya hemos visto en Embolismo pulmonar: idiopático o secundario , central o periférico; trombosis venosa profunda: idiopática o secundaria y próximal o distal. Teniendo un comportamiento distinto en cuanto a su tratamiento inicial, pronóstico y recidiva. El hecho de no encontrar ningún factor predisponente para el fenómeno trombótico, es decir, idiopático,

Se han determinado modelos predictivos de recurrencia tales como el *Viena Score*, el *Men Continue- HER2 DOO*, y *DASH* pero no se han universalizado en la práctica clínica(192)(193)(194).

El MODELO *DASH*(195).(D-dimer, Age, Sex, Hormonal therapy)

Se basa en el estudio realizado por Tosseto *et al.* en 2008 donde se incluyeron 2554 pacientes procedentes de 7 metaanálisis, de los cuales cumplieron criterios de ETV idiopática, tratados al menos tres meses con AVK y con DD al final del mismo 1818 paciente, y donde se estudiaron las variables anteriormente citadas y la duración del tratamiento anticoagulante. Realizándose la comparación del grupo donde existió recurrencia frente al grupo donde no, se concluyó que la edad menor de 50 años, el género masculino y D-dímero elevado, al suspender el tratamiento anticoagulante se asociaban a un mayor riesgo de recurrencia. La terapia hormonal en la mujer resultó protectora. Mostrando una capacidad pronóstica con un área ROC de 0,71, por lo que una puntuación menor o igual a 1 (recurrencia anual de 3,1 %) predice una baja probabilidad de recurrencia pudiéndose retirar la anticoagulación tras un periodo de 3-6 meses. Y un *DASH* mayor o igual de 2 implicaría valorar la persistencia de la anticoagulación (RR 9,3%).

Tabla 6. Escala DASH

Variable	Puntuación
Dímero D elevado al suspender la terapia anticoagulante	2
<50 años	1
Sexo masculino	1
ETV asociada a tratamiento hormonal	-2

Este estudio incluyó tanto Trombosis venosa profunda como Tromboembolismo pulmonar.

El MODELO PREDICTIVO DE VIENA. Realizado por Eichenger *et al.*(193) es un nomograma desarrollado con el objetivo de predecir el riesgo de recurrencia de ETV idiopática tras un primer episodio, estimando la probabilidad acumulada de recurrencia en un paciente individual.

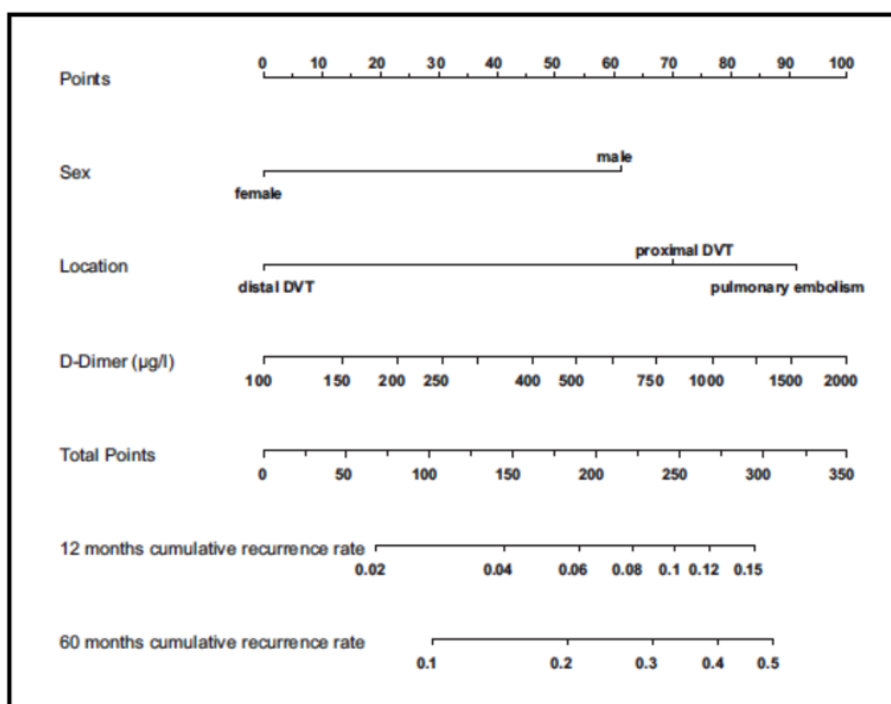
Se basa en un estudio de cohortes realizado con 929 pacientes, con un seguimiento de 43 meses tras la suspensión de la anticoagulación. Las variables estudiadas fueron la edad, el sexo, la localización, el índice de masa corporal, el factor V Leiden, la mutación PT, G20210A del gen de la protrombina, y el D-Dímero. Las variables asociadas a mayor riesgo fueron con razones de riesgo de : 1,9 IC 95% (1,31-2,75) el ser hombre, 2,08 padecer TVP proximal frente a distal IC 95% (1,16-3,74); 2,6 haber debutado como EP frente a TVP IC 95% (1,49-4,53), y 1,27 tener DD elevado al final del tratamiento. IC 95% (1,08-1,51)

Esta escala incluye en el pronóstico tanto Trombosis venosa profunda como Tromboembolismo pulmonar.

Tabla 7. Puntuación de las variable en el modelo predictivo de Viena.

Variable	Puntuación
Sexo	
Masculino	60
Femenino	0
Localización de la trombosis	
EP	90
TVP proximal	70
TVP distal	0
Nivel de dímero D	0-100 (μ/l)

Figura 2. Nomograma modelo de Viena.



LA ESCALA MEN CONTINUE AND HER DOO2 (Hyperpigmentación, Edema or Redness in either leg, D Dimer > 250 microgramos/litro, Obesity with body max índice > o igual de 30, Older age >65 years). Realizado por Rodger el al(194) (estudio REVERSE) donde se incluyeron 646 pacientes , con primer episodio de trombosis idiopática, seguimiento de 18 meses, 69 variables, concluyendo que en varones con un factor de riesgo igual o mayor de 1 que implicaría una recurrencia del 9,95 (IC 8,3-11,8) o en mujeres con factor de 2 o superior, recurrencia riesgo anual el 8,3% IC 95 (0,5.2,8.) habría que considerar la prolongación de la anticoagulación. Sin embargo en hombres sin factores de riesgo o mujeres con hasta un factor de riesgo, se podría suspender la

anticoagulación. Posteriormente estos resultados se han validados en el REVERSE II donde se incluyeron 3155 pacientes, 370 declinaron seguir ,y el 2,3% se perdieron en el seguimiento , obteniendo para el estudio 2,779 pacientes tras un primer evento idiopático, con una media de edad de 54,4 años, después de completar al menos 5-12 meses de anticoagulación. 622 mujeres fueron consideradas de bajo riesgo, retirándose la anticoagulación en la mayoría de ellas. 591 mujeres junto con 1534 hombres fueron considerados de alto de alto riesgo continuando con la anticoagulación. Después de un año de seguimiento se apreció una recurrencia del 3% en mujeres de bajo riesgo por paciente y año, comparado con 8,1% en el grupo de alto riesgo en mujeres y el 5,2 al 11.9 % en hombres, donde se suspendió la anticoagulación. Por lo que se valida la conclusión en mujeres blancas menores de 50 años(196).

Estudios posteriores han modificado las conclusiones eliminado la obesidad de la ecuación.

(197) Aunque esta escala sólo ha sido diseñada para Trombosis venosa profunda.

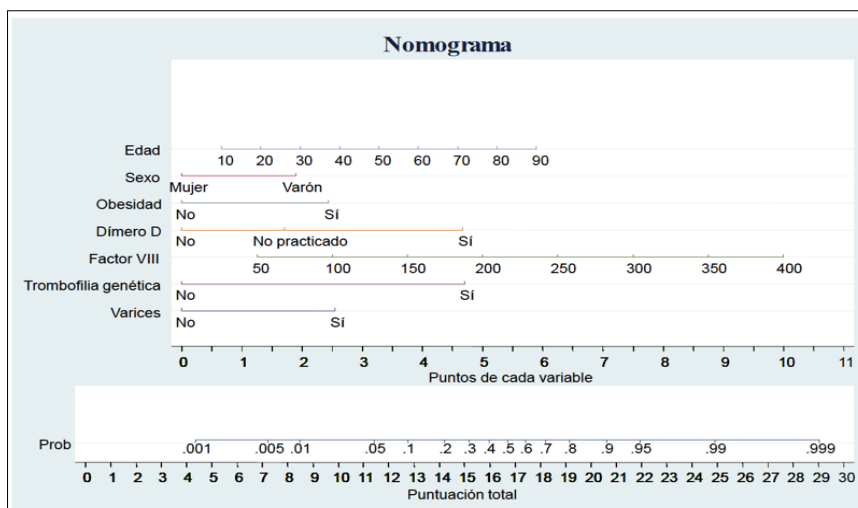
Tabla 8. Escala MEN continue and HER DOO 2.

Variable	Puntuación
Hiperpigmentación de extremidades inferiores	1
Edema en extremidades inferiores	1
Rubefacción de extremidades inferiores	1
Dímero D >250 µg/l durante el tratamiento anticoagulante	1
Obesidad	1
Edad ≥ 65 años	1

Publicado como tesis doctoral por la Dra. Ana Isabel Franco Moreno(198) establece un nuevo nomograma con el objetivo de predecir un riesgo bajo de recurrencia (pero exclusivamente en TVP idiopática) en los que se podría plantear la suspensión del tratamiento anticoagulante, tras el tratamiento de tres meses indicado en las guías de actuación clínica. Como factores predictores de recidiva se describen: varón (RR 2,8) edad (RR 1,04) por cada año sumado, obesidad (RR 3.9), varices (RR 4,1), DD positivo al suspender la terapia anticoagulante con RR13.66, elevación del Factor VIII, RR1.01 y trombofilia genética (RR13). Planteándose la suspensión terapéutica si la

puntuación es inferior a 11,5 puntos que se correspondería a una tasa inferior de recurrencia menor del 5%. Quedaría pendiente de valoración externa para su paso a la practica clínica.

Figura 3. Nomograma de predicción de riesgo bajo de recurrencia (Franco Moreno A.I.)



Existe también otro modelo de predicción en pacientes con TVP asociado a cáncer, realizado por Nick van Es *et al.* donde se propone la P-selectina pero no el DD como predictor de TVP(189).

El Grupo RIETE, liberado por Dr. Monreal, realizó un estudio de predicción de retrombosis en pacientes con trombosis idiopática analizando 2338 pacientes, 53% hombres, edad media 63 años con un seguimiento de 500 días. Donde el 10% de los pacientes recurrían 12% de los hombres y 8,2% de las mujeres (P<0.001). Sin existir diferencias en la edad, peso, creatinina ni entre la ausencia o presencia de trombo a los 3 meses en los pacientes que recidivan.

LA DETERMINACION DEL RIESGO DE SANGRADO. Como ya hemos comentado previamente la continuación o suspensión de la anticoagulación debe de ser una medida ponderada entre riesgo de trombosis y el riesgo de hemorragia. La incidencia de hemorragias mayores mientras el paciente permanece anticoagulado varia según la población de pacientes estudiada y los estudios consultados, estimándose entre 1-4% por año y un 0,4%-1,5% de hemorragia intracraneal. Las tasas de hemorragia mayor a los 14 días del 0,6%, a los 30 días del 1%, y a los 90 días del 1,1%. Del día 14 al 30 el case *fatality rate* después de una hemorragia mayor fue de un 8% a un 25 % (199).

Los factores de riesgo que han sido asociados a aumento de sangrado han sido la edad superior a los 65 años, antecedente previo de sangrado, cáncer ya sea metastásico o no metastásico, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trombocitopenia, ictus previo comorbilidad asociada, diabetes, anemia, tratamiento antiplaquetario, mal control en la anticoagulación, abuso del alcohol, caídas frecuentes, , cirugía reciente, disminución de la capacidad *funcional chest 2012*.
(129)

Existen distintas escalas de sangrado validadas para sangrado en fibrilación auricular que se han asumido en mayor o menor medida para ETV, tales como HAS-BLED, HEMORR2HAGES O ATRIA score, pero ninguna de ellas ha sido validada para ETV. Desde el grupo RIETE se ha propuesto una escala que definiría a los pacientes como de bajo, mediano o alto riesgo según la existencia de los factores de riesgo del sistema ATRIA: reciente sangrado, nivel de creatinina, anemia, neoplasia, EP sintomático, edad(200). O también existe la escala de Kujier donde se valora con variables fácilmente obtenibles (edad, sexo, enfermedad maligna)(201) .

Se abre una incógnita sobre con qué fármaco tratar también en la profilaxis secundaria existiendo poca evidencia disponible, siendo revisado este tema por la Cochrane por medio de la revisión de 6 estudios con un total combinado de 3.436 pacientes implicados. 5 estudios se compararon con placebo, 3 con uso de warfarina y 2 con aspirina. El sexto estudio comparaba dos tipos de tratamiento.

La combinación de los 5 estudios no mostró ninguna diferencia clara en la tasa de trombosis, entre grupo placebo y grupo de tratamiento ni tampoco diferencias claras en muertes, hemorragia, ictus , AIM. Uno de estos estudios reveló que rivaroxaban se asoció con menos trombos que AAS, sin diferencia entre los eventos de hemorragia grave y no grave. Datos sobre muerte y muerte relacionadas con trombosis aún no estaban disponibles para los participantes de esta revisión. La calidad aportada por los estudios varió de baja a moderada por lo que consideran que la evidencia es insuficiente para permitir obtener conclusiones sobre la eficacia y seguridad para extender la tromboprofilaxis requiriéndose más estudios(154).

7. Referencias

1. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* [Internet]. 2009 Sep [cited 2018 Jul 17];23(5):225–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X0900040X>
2. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous thrombosis. *QJM* [Internet]. 2006 Sep 12 [cited 2018 Jul 17];99(9):581–93. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcl070>
3. Ponomaryov T, Payne H, Fabritz L, Wagner DD, Brill A. Mast Cells Granular Contents Are Crucial for Deep Vein Thrombosis in Mice. *Circ Res* [Internet]. 2017 Sep 29 [cited 2020 Feb 12];121(8):941–50. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.117.311185>
4. Hao F, Wu DD, Xu X, Cui M-Z. Histamine induces activation of protein kinase D that mediates tissue factor expression and activity in human aortic smooth muscle cells. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2020 Feb 12];303(11):H1344–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23001835>
5. Chung W-S, Shen T-C, Lin C-L, Chu Y-H, Hsu W-H, Kao C-H. Adult asthmatics increase the risk of acute coronary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Feb 12];25(10):941–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0953620514003240>
6. Wang H, Wang Q, Wang J, Guo C, Kleiman K, Meng H, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) Deficiency is Protective Against Venous Thrombosis in Mice. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 30 [cited 2020 Feb 12];7(1):14360. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29084995>
7. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, Thomas GM, Martinod K, De Meyer SF, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Jan [cited 2019 Aug 27];10(1):136–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x>
8. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil Extracellular Trap (NET) Impact on Deep Vein Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2019 Aug 27];32(8):1777–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652600>
9. Pfeiler S, Stark K, Massberg S, Engelmann B. Propagation of thrombosis by neutrophils and extracellular nucleosome networks. *Haematologica* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Aug 27];102(2):206–13. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2016.142471>

10. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013 Jan 7 [cited 2019 Aug 27];13(1):34–45. Available from: <http://www.nature.com/articles/nri3345>
11. Gaertner F, Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis-At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol* [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 Aug 27];28(6):561–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044532316300318>
12. Dewyer NA, El-Sayed OM, Luke CE, Elflin M, Kittan N, Allen R, et al. Divergent effects of Tlr9 deletion in experimental late venous thrombosis resolution and vein wall injury. *Thromb Haemost* [Internet]. 2015 Dec 6 [cited 2020 Feb 12];114(11):1028–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26179893>
13. Riedl J, Preusser M, Nazari PMS, Posch F, Panzer S, Marosi C, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood* [Internet]. 2017 Mar 30 [cited 2020 Feb 12];129(13):1831–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073783>
14. Elliott EI, Sutterwala FS. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly. *Immunol Rev* [Internet]. 2015 May [cited 2019 Aug 27];265(1):35–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/imr.12286>
15. Wang Y, Gao H, Kessinger CW, Schmaier A, Jaffer FA, Simon DI. Myeloid-related protein-14 regulates deep vein thrombosis. *JCI insight* [Internet]. 2017 Jun 2 [cited 2019 Aug 27];2(11). Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/91356>
16. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AWA, et al. An Association between Atherosclerosis and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Apr 10 [cited 2020 Feb 12];348(15):1435–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686699>
17. Sajid MS, Ahmed N, Desai M, Baker D, Hamilton G. Upper limb deep vein thrombosis: a literature review to streamline the protocol for management. *Acta Haematol* [Internet]. 2007 [cited 2019 Aug 19];118(1):10–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/101700>
18. Ouriel K, Green RM, Greenberg RK, Clair DG. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* [Internet]. 2000 May [cited 2019 Aug 19];31(5):895–900. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805879>
19. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Aug 19];133(1):143–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215489706>
20. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med* [Internet]. 2010 May [cited 2019 Aug

19];123(5):426–31. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934309011115>

21. Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ, DVT FREE Steering Committee. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thromb Haemost* [Internet]. 2005 Mar 14 [cited 2019 Aug 19];93(3):494–8. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH04-09-0587>
22. Fowkes FJI, Price JF, Fowkes FGR. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: Systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2020 Feb 12];25(1):1–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078588402917788>
23. White R, Zhou H, Romano P. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* [Internet]. 2003 Dec 5 [cited 2020 Feb 12];90(09):446–55. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH03-03-0152>
24. BUSBY W, BAYER A, PATHY J. PULMONARY EMBOLISM IN THE ELDERLY. *Age Ageing* [Internet]. 1988 Jan 1 [cited 2020 Feb 12];17(3):205–9. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/17.3.205>
25. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: Analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* [Internet]. 1991 Jul [cited 2020 Feb 12];78(7):849–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1873716>
26. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of Acute Pulmonary Embolism in a General Hospital: Relation to Age, Sex, and Race. *Chest* [Internet]. 1999 Oct 1 [cited 2020 Feb 12];116(4):909–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215371385>
27. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* [Internet]. 1998 Mar 23 [cited 2020 Feb 12];158(6):585. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.158.6.585>
28. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2003 Jun 17 [cited 2020 Feb 12];107(90231):41–8. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66>
29. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost* [Internet]. 2007 Dec 1 [cited 2020 Feb 12];98(10):756–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938798>
30. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers H-J, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2009 Feb [cited 2020 Feb 16];33(2):325–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799507>

31. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2009 Feb [cited 2020 Feb 16];33(2):332–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829679>
32. Merino RG, Santiago JM, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2008 Nov [cited 2020 Feb 12];131(SUPPL. 2):2–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19087844>
33. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Jun 17 [cited 2020 Feb 14];350(25):2558–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201412>
34. C K. Natural History of Venous Thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2003 [cited 2020 Feb 14];107(23 Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814982-natural-history-of-venous-thromboembolism/>
35. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk Assessment of Recurrence in Patients With Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism: The Vienna Prediction Model. *Circulation* [Internet]. 2010 Apr 13 [cited 2018 Aug 3];121(14):1630–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351233>
36. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Feb 14];92(2):199–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296569>
37. Luis Zamorano J, Achenbach S, Piepoli MF, Torbicki A. ESC GUIDELINES 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. [cited 2020 Feb 14]; Available from: <http://www.escardio.org/guidelines->
38. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2020 Feb 16];28(3):370–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296591>
39. Cohen A, Agnelli G, Anderson F, Arcelus J, Bergqvist D, Brecht J, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost*. 2007 Dec;98(10):756–64.
40. Goldhaber SZ. Thrombolysis for pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 1991 [cited 2020 Feb 16];34(2):113–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1909807>
41. ML, García Sanchotena JL, González Arencibia C. Embolismo pulmonar agudo. Un registro de 10 años: de mayo de 1992 a mayo de 2002 [Acute lung embolism: a prospective study from May 1992, to May 2002]. *Rev Clin Esp*. 2004;204(10):521-527. doi:10.1157/13066175

42. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2005 [cited 2020 Feb 14];452–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304419>
43. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2020 Feb 14];117(1):19–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15210384>
44. Soria JM, Morange PE, Vila J, Souto JC, Moyano M, Trégouët DA, et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5).
45. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2003 Aug [cited 2020 Feb 16];362(9383):523–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673603141116>
46. Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee—a prospective study. *Thromb Haemost* [Internet]. 1999 Jan [cited 2020 Feb 13];81(1):18–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348713>
47. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA* [Internet]. 2004 Oct 6 [cited 2020 Feb 13];292(13):1573. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15467059>
48. van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2003 Oct [cited 2020 Feb 13];1(10):2186–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14521603>
49. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1995 Dec 16 [cited 2020 Feb 13];346(8990):1593–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500751>
50. Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* [Internet]. 2002 May [cited 2020 Feb 13];87(5):791–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038778>
51. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* [Internet]. 1995 Nov 15 [cited 2020 Feb 13];86(10):3685–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7579334>

52. Garcia D, Akl EA, Carr R, Kearon C. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: A systematic review. *Blood* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2020 Feb 14];122(5):817–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23760616>
53. Vila P, Hernández MC, López-Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* [Internet]. 1994 Aug [cited 2020 Feb 14];72(2):209–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7831653>
54. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* [Internet]. 2000 Sep [cited 2020 Feb 14];15(2):145–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10968901>
55. Flordal PA, Bergqvist D, Ljungström K-G, Törngren S. Clinical relevance of the fibrinogen uptake test in patients undergoing elective general abdominal surgery—relation to major thromboembolism and mortality. *Thromb Res* [Internet]. 1995 Dec 15 [cited 2020 Feb 13];80(6):491–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8610277>
56. Siddique RM, Siddique MI, Rimm AA. Trends in pulmonary embolism mortality in the US elderly population: 1984 through 1991. *Am J Public Health* [Internet]. 1998 Mar [cited 2020 Feb 13];88(3):478–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9518989>
57. McKENNA MT. Deep Venous Thrombosis and the Risk of Cancer. *Arch Intern Med* [Internet]. 1989 Apr 1 [cited 2020 Feb 13];149(4):966. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1989.00390040158041>
58. Aderka D, Brown A, Zelikovski A, Pinkhas J. Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* [Internet]. 1986 May 1 [cited 2020 Feb 13];57(9):1846–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3955523>
59. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Perandreu J, Urrutia A, Sahuquillo JC, Contel E. Occult cancer in patients with venous thromboembolism: which patients, which cancers. *Thromb Haemost* [Internet]. 1997 Nov [cited 2020 Feb 13];78(5):1316–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9408011>
60. Rajan R, Levine M, Gent M, Hirsh J, Geerts W, Skingley P, et al. The occurrence of subsequent malignancy in patients presenting with deep vein thrombosis: results from a historical cohort study. *Thromb Haemost* [Internet]. 1998 Jan [cited 2020 Feb 13];79(1):19–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459315>
61. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* [Internet]. 1998 Apr 11 [cited 2020 Feb 13];351(9109):1077–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9660575>
62. Sørensen HT, Mellekjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The Risk of a Diagnosis of Cancer after Primary Deep Venous Thrombosis or Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*

[Internet]. 1998 Apr 23 [cited 2020 Feb 13];338(17):1169–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554856>

63. Rance A, Emmerich J, Guedj C, Fiessinger JN, Emmerich J. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1997 Nov 15 [cited 2020 Feb 13];350(9089):1448–9. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605642109>
64. Nordström M, Lindblad B, Anderson H, Bergqvist D, Kjellström T. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* [Internet]. 1994 Apr 2 [cited 2020 Feb 13];308(6933):891–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8173368>
65. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* (Baltimore) [Internet]. 1999 Sep [cited 2020 Feb 14];78(5):285–91. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499070>
66. Monreal M, Lensing AWA, Prins MH, Bonet M, Fernandez-Llamazares J, Muchart J, et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2020 Feb 13];2(6):876–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2004.00721.x>
67. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Mar 27 [cited 2020 Feb 13];160(6):809. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737280>
68. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* [Internet]. 2005 Feb 9 [cited 2020 Feb 13];293(6):715–22. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.293.6.715>
69. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Jul 23 [cited 2020 Feb 13];167(14):1471–5. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.167.14.1471>
70. Imberti D, Agnelli G, Ageno W, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. Clinical characteristics and management of cancer-associated acute venous thromboembolism: findings from the MASTER Registry. *Haematologica* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2020 Feb 13];93(2):273–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223291>
71. Lee AYY. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. *Circulation* [Internet]. 2003 Jun 17 [cited 2020 Feb 13];107(90231):171–21. Available from:
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.0000078466.72504.AC>

72. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* [Internet]. 2006 Jan [cited 2020 Feb 13];119(1):60–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934305005644>
73. Wun T, White RH. Epidemiology of cancer-related venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2020 Feb 13];22(1):9–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19285269>
74. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2002 Nov 15 [cited 2020 Feb 13];100(10):3484–8. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/100/10/3484/106282/Recurrent-venous-thromboembolism-and-bleeding>
75. Wang T-F, Li A, Garcia D. Managing thrombosis in cancer patients. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Feb 13];2(3):429–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/rth2.12102>
76. Cella CA, Di Minno G, Carlomagno C, Arcopinto M, Cerbone AM, Matano E, et al. Preventing Venous Thromboembolism in Ambulatory Cancer Patients: The ONKOTEV Study. *Oncologist* [Internet]. 2017 May 19 [cited 2020 Feb 13];22(5):601–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1634/theoncologist.2016-0246>
77. Lee AYY. Screening for occult cancer in patients with idiopathic venous thromboembolism: No. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2003 Nov [cited 2020 Feb 13];1(11):2273–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14629456>
78. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Oct 15 [cited 2020 Feb 13];327(16):1128–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199210153271604>
79. Prins MH, Lensing AW, Hirsh J. Idiopathic deep venous thrombosis. Is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med* [Internet]. 1994 Jun 27 [cited 2020 Feb 13];154(12):1310–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8002682>
80. Girolami A. Idiopathic versus secondary thrombosis as a predictive marker of occult malignancy. *Thromb Haemost* [Internet]. 1998 Jul [cited 2020 Feb 13];80(1):206–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684816>
81. Girolami A, Prandoni P, Zanon E, Bagatella P, Girolami B. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis* [Internet]. 1999 Dec [cited 2020 Feb 13];10(8):455–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10636455>

82. Schutgens REG, Beckers MMJ, Haas FJLM, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica* [Internet]. 2005 Feb [cited 2020 Feb 13];90(2):214–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15710574>
83. Robin P, Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res* [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Jun 18];164 Suppl:S7–11. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004938481730628X>
84. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, Praena-Fernandez JM, Font C, Falga C, et al. Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism. Garcia de Frutos P, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Mar 20 [cited 2018 Jun 18];13(3):e0194673. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0194673>
85. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Aug 20 [cited 2020 Feb 13];373(8):697–704. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095467>
86. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* [Internet]. 1997 Oct [cited 2020 Feb 13];78(4):1183–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9364982>
87. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* [Internet]. 1991 May [cited 2020 Feb 13];151(5):933–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2025141>
88. Samama M-M. An Epidemiologic Study of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Medical Outpatients. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 Dec 11 [cited 2020 Feb 13];160(22):3415. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112234>
89. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* [Internet]. 1998 Aug 19 [cited 2020 Feb 13];280(7):605. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.280.7.605>
90. Gomes MP V., Deitcher SR. Risk of Venous Thromboembolic Disease Associated With Hormonal Contraceptives and Hormone Replacement Therapy. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 Oct 11 [cited 2020 Feb 13];164(18):1965. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477430>
91. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal Hormone Therapy Increases Risk for Venous Thromboembolic Disease: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2000 May 2

[cited 2020 Feb 13];132(9):689. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10787361>

92. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ [Internet]*. 2001 Jul 21 [cited 2020 Feb 14];323(7305):131–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463678>
93. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ [Internet]*. 1996 Jan 13 [cited 2020 Feb 13];312(7023):83–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8555935>
94. Heit JA. Venous thromboembolism: Disease burden, outcomes and risk factors. In: *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005. p. 1611–7.
95. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. Vol. 29, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2009. p. 326–31.
96. Miller J, Chan BKS, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Vol. 136, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2002 [cited 2020 Feb 15]. p. 680–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11992304>
97. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost [Internet]*. 2001 Jul [cited 2020 Feb 15];86(1):112–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11486996>
98. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2002 Mar 27;160(6):809–15.
99. Otero Candelera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. *Arch Bronconeumol [Internet]*. 2008 Mar 1 [cited 2020 Feb 13];44(3):160–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289608704071>
100. Tsai AW, Cushman M, Tsai MY, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N, et al. Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Hematol [Internet]*. 2003 Mar [cited 2020 Feb 14];72(3):192–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12605391>
101. Hintenberger R, Falkinger A, Danninger K, Pieringer H. Cardiovascular disease in patients with autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int [Internet]*. 2018 Jan 1 [cited 2020 Feb 14];38(1):37–50. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-017-3854-7>

102. Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocyst(e)inemia and thrombophilia. In: Archives of Pathology and Laboratory Medicine [Internet]. 2002 [cited 2020 Feb 15]. p. 1367–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421143>
103. Tsai AW, Cushman M, Tsai MY, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N, et al. Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am J Hematol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2020 Feb 15];72(3):192–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12605391>
104. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* [Internet]. 1997 Feb 26 [cited 2020 Feb 14];277(8):642–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039882>
105. Stein PD, Matta F, Goldman J. Obesity and pulmonary embolism: the mounting evidence of risk and the mortality paradox. *Thromb Res* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Feb 14];128(6):518–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384811005597>
106. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Feb 15];133(6 SUPPL. 6):381S–453S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18574271>
107. Heit JA, Michael O’Fallon W, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10;162(11):1245–8.
108. Key NS, McGlennen RC. Hyperhomocyst(e)inemia and Thrombophilia. Vol. 126, *Arch Pathol Lab Med*. 2002.
109. Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(11):1102–10.
110. Nielsen JD. The incidence of pulmonary embolism during deep vein thrombosis. *Phlebology* [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 Feb 14];28 Suppl 1:29–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23482531>
111. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2020 Feb 14];49(12):534–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300289613002263>
112. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in

collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Aug 31 [cited 2020 Feb 14];41(4):543–603. Available from:
<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz405/5556136>

113. Jia D, Li X, Zhang Q, Hou G, Zhou X, Kang J. A decision tree built with parameters obtained by computed tomographic pulmonary angiography is useful for predicting adverse outcomes in non-high-risk acute pulmonary embolism patients. *Respir Res* [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2019 Oct 19];20(1):187. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31426787>
114. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2003 Jun 17 [cited 2020 Feb 14];107(23 Suppl 1):I9-16. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814980>
115. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Jul 25 [cited 2020 Feb 14];369(4):319–29. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209657>
116. Torbicki A. Macitentan for treatment of CTEPH: why MERIT merits attention. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 14];5(10):762–3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919198>
117. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Dec 16 [cited 2020 Feb 14];52(25):2127–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510970803235X>
118. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2016 Dec 2 [cited 2020 Feb 14];2016(1):413–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913509>
119. Dalen JE. Economy class syndrome: too much flying or too much sitting? *Arch Intern Med* [Internet]. 2003 [cited 2020 Feb 14];163(22):2674–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14662619>
120. Marcus JT, Gan CT-J, Zwanenburg JJM, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Feb 19 [cited 2020 Feb 14];51(7):750–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279740>
121. Begieneman MP V, van de Goot FRW, van der Bilt IAC, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Feb 14];94(4):450–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646195>

122. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous Intravenous Heparin Compared with Intermittent Subcutaneous Heparin in the Initial Treatment of Proximal-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Oct 30 [cited 2020 Feb 14];315(18):1109–14. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198610303151801>
123. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Dec 10 [cited 2020 Feb 14];361(24):2342–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966341>
124. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* [Internet]. 2014 Feb 18 [cited 2020 Feb 14];129(7):764–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24344086>
125. EINSTEIN Investigators B, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Dec 23 [cited 2020 Feb 14];363(26):2499–510. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21128814>
126. EINSTEIN–PE Investigators B, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Apr 5 [cited 2020 Feb 14];366(14):1287–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449293>
127. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 29 [cited 2020 Feb 14];369(9):799–808. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23808982>
128. Hokusai-VTE Investigators B, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Oct 10 [cited 2020 Feb 14];369(15):1406–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23991658>
129. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e419S-e496S.
130. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* [Internet]. 2011 May 24 [cited 2020 Feb 14];342:d3036. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610040>

131. Limone BL, Hernandez A V, Michalak D, Bookhart BK, Coleman CI. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res* [Internet]. 2013 Oct [cited 2020 Feb 16];132(4):420–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011386>
132. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat P-V, Couturaud F, Elias A, et al. Effect of a Retrievable Inferior Vena Cava Filter Plus Anticoagulation vs Anticoagulation Alone on Risk of Recurrent Pulmonary Embolism. *JAMA* [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2020 Feb 16];313(16):1627. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.3780>
133. Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *Am J Cardiol* [Internet]. 2000 Jun 1 [cited 2020 Feb 16];85(11):1334–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831950>
134. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Mar 9 [cited 2020 Feb 16];342(10):696–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10706899>
135. 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? **Access the “Journal Club” discussion of this paper at <http://www.elsevier.com/locate/ajmselect/>. *Am J Med* [Internet]. 2001 May 1 [cited 2020 Feb 14];110(7):515–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934301006611>
136. Lobo JL, Jiménez D, Teresa Orue M, Grau E, Naufall D, Madridano O, et al. Recurrent venous thromboembolism during coumarin therapy. Data from the computerised registry of patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2020 Feb 14];138(3):400–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2007.06679.x>
137. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003 Jun;107(90231):4I--8.
138. Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, Aleksic N, Heckbert SR, Boland LL, et al. A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. *Blood* [Internet]. 2002 Apr 15 [cited 2020 Feb 16];99(8):2720–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11929758>
139. Laliberté F, Coleman CI, Bookhart B, Lefebvre P, Cloutier M, Damaraju C V, et al. Weekly risk of venous thromboembolism recurrence in patients receiving oral anticoagulants. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014 Aug [cited 2020 Feb 14];30(8):1513–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24738644>
140. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or

pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood* [Internet]. 2011 Nov 3 [cited 2018 Aug 7];118(18):4992–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890644>

141. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* [Internet]. 2000 [cited 2020 Feb 14];160(22):3431–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11112236>
142. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Nov [cited 2020 Feb 16];106(5):978–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21833454>
143. Luzzatto G, Schafer AI. The prethrombotic state in cancer. *Semin Oncol* [Internet]. 1990 Apr [cited 2020 Feb 16];17(2):147–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183357>
144. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, Tebbutt S, Williamson RCN. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet*. 1995 Oct 14;346(8981):1004–5.
145. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: Incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 2002 Mar 27;160(6):769–74.
146. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 Oct 25 [cited 2020 Feb 16];170(19):1710–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20975016>
147. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Jul 19 [cited 2020 Feb 16];345(3):165–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463010>
148. Bouillon-Buonafina F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* [Internet]. 2011 May 24 [cited 2018 Jun 27];342:d3036. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610040>
149. 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* [Internet]. 2010 Nov [cited 2020 Feb 16];8(11):2436–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723032>

150. Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, LE Gal G, et al. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Sep [cited 2020 Feb 16];8(9):1926–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561184>
151. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Jul;314(1):31–40.
152. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. Vol. 279, *Journal of the American Medical Association*. 1998. p. 458–62.
153. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) registry. *Circulation* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2020 Feb 15];117(13):1711–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18347212>
154. Robertson L, Yeoh SE, Ramli A. Secondary prevention of recurrent venous thromboembolism after initial oral anticoagulation therapy in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 16];12(12):CD011088. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29244199>
155. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 May 4 [cited 2020 Feb 16];152(9):578–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20439576>
156. Douma RA, Gal G le, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* [Internet]. 2010 Mar 30 [cited 2020 Feb 17];340. Available from: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c1475>
157. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003 Sep 1;90(3):372–6.
158. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Oct 26 [cited 2020 Feb 15];355(17):1780–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17065639>
159. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Oct 7 [cited 2020 Feb 17];149(7):481–90, W94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838728>

160. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, Chi G, Zacarkim MR, Romero G, et al. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2015 Jan [cited 2020 Feb 17];39(1):55–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25006010>
161. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* [Internet]. 2003 Aug 27 [cited 2020 Feb 15];290(8):1071–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12941680>
162. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: The Duration of Anticoagulation based on Compression Ultrasonography (DACUS) study. *Blood* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2020 Feb 15];112(3):511–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18497320>
163. Piovella F, Crippa L, Barone M, Viganò D'Angelo S, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica* [Internet]. 2002 May [cited 2020 Feb 17];87(5):515–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010666>
164. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Pesavento R, Piccioli A, Sartori MT, et al. The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2015 Mar [cited 2020 Feb 17];41(2):133–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25682083>
165. Donadini MP, Ageno W, Antonucci E, Cosmi B, Kovacs MJ, Le Gal G, et al. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis: a patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost* [Internet]. 2014 Jan [cited 2020 Feb 17];111(1):172–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24154729>
166. Siragusa S, Malato A, Saccullo G, Iorio A, Di Ianni M, Caracciolo C, et al. Residual vein thrombosis for assessing duration of anticoagulation after unprovoked deep vein thrombosis of the lower limbs: the extended DACUS study. *Am J Hematol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2020 Feb 15];86(11):914–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21953853>
167. Le Gal G, Carrier M, Kovacs MJ, Betancourt MT, Kahn SR, Wells PS, et al. Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode: Data from the REVERSE cohort study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Feb 15];9(6):1126–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324057>
168. Nagler M, ten Cate H, Prins MH, ten Cate-Hoek AJ. Risk factors for recurrence in deep vein thrombosis patients following a tailored anticoagulant treatment incorporating residual vein

obstruction. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Sep 7];2(2):299–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30046732>

169. Yoo T, Aggarwal R, Wang T-F, Satiani B, Haurani MJ. Presence and degree of residual venous obstruction on serial duplex imaging is associated with increased risk of recurrence and progression of infrainguinal lower extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* [Internet]. 2018 Sep [cited 2018 Sep 7];6(5):575-583.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29945822>
170. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, Righini M, Le Gal G. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2011 Jun [cited 2020 Feb 15];9(6):1119–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382171>
171. Cosmi B, Legnani C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Residual venous obstruction, alone and in combination with D-dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation withdrawal following a first idiopathic deep vein thrombosis in the prolong study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2010 Mar [cited 2020 Feb 15];39(3):356–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034816>
172. Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M, Bucherini E, Corradini S, Enea I, et al. Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res*. 2017;
173. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Jun 17 [cited 2020 Feb 16];350(25):2558–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201412>
174. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2004 Dec [cited 2020 Feb 17];2(12):2152–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613020>
175. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Oct [cited 2020 Feb 17];8(10):2159–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20738758>
176. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient’s sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2006 Jul 29 [cited 2020 Feb 17];368(9533):371–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876665>
177. Tagalakis V, Kondal D, Ji Y, Boivin J-F, Moride Y, Ciampi A, et al. Men had a higher risk of recurrent venous thromboembolism than women: a large population study. *Gend Med* [Internet]. 2012 Feb [cited 2020 Feb 17];9(1):33–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22333521>

178. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2011 Feb 24 [cited 2020 Feb 17];342:d813. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349898>
179. LEE C-H, LIN L-J, CHENG C-L, KAO YANG Y-H, CHEN J-Y, TSAI L-M. Incidence and cumulative recurrence rates of venous thromboembolism in the Taiwanese population. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Mar 25 [cited 2020 Feb 17];8(7):1515–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2010.03873.x>
180. Siddiqui B, Patel M, Rudge S, Best A, Mangwani J. Incidence of clinically suspected venous thromboembolism in British Indian patients. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2018 May [cited 2018 Jun 19];100(5):413–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29692193>
181. Chen Y-W, Khorana AA. The association between race and venous thromboembolism risk after initiation of chemotherapy: An analysis of the SAVE-ONCO trial control arm. *Am J Hematol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2018 Jun 19];92(6):E101–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajh.24712>
182. Limdi NA, Brown TM, Shendre A, Liu N, Hill CE, Beasley TM. Quality of anticoagulation control and hemorrhage risk among African American and European American warfarin users. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Jun 19];27(10):347–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28806200>
183. Venkatesh SK, Wang SC. Central clot score at computed tomography as a predictor of 30-day mortality after acute pulmonary embolism. *Ann Acad Med Singapore*. 2010;
184. Donato AA, Khoche S, Santora J, Wagner B. Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography. *Thromb Res* [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Oct 18];126(4):e266–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384810003907>
185. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G, Kamphuisen PW, Masotti L, Pruszczyk P, et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 Oct 18];142(6):1417–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369212606722>
186. Nakada K, Okada T, Osada H, Honda N. Relation between pulmonary embolus volume quantified by multidetector computed tomography and clinical status and outcome for patients with acute pulmonary embolism. *Jpn J Radiol* [Internet]. 2010 Jan 30 [cited 2019 Oct 18];28(1):34–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11604-009-0380-x>
187. Ceylan N, Tasbakan S, Bayraktaroglu S, Cok G, Simsek T, Duman S, et al. Predictors of clinical outcome in acute pulmonary embolism. Correlation of CT pulmonary angiography with clinical, echocardiography and laboratory findings. *Acad Radiol*. 2011;

188. Soares TH, De Bastos M, De Carvalho BV, Moreira W, Cabral CP, De Paula LF, et al. Prognostic value of computed tomographic pulmonary angiography and the pulmonary embolism severity index in patients with acute pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;
189. Gregory Elliott C. Fibrinolysis of pulmonary emboli - Steer closer to scylla. *New England Journal of Medicine*. 2014.
190. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 Oct 19];11(12):2092–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24134450>
191. Meinel FG, Nance JW, Joseph Schoepf U, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2015;
192. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer and residual vein obstruction as risk factors for recurrence during and after anticoagulation withdrawal in patients with a first episode of provoked deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* [Internet]. 2011 May [cited 2020 Feb 15];105(5):837–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21359409>
193. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* [Internet]. 2012 Jun [cited 2020 Feb 15];10(6):1019–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22489957>
194. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* [Internet]. 2010 Apr 13 [cited 2020 Feb 14];121(14):1630–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351233>
195. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* [Internet]. 2008 Aug 26 [cited 2020 Feb 15];179(5):417–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725614>
196. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* [Internet]. 2017 Mar 17 [cited 2018 Aug 6];356:j1065. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314711>
197. Vučković BA, Cannegieter SC, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Lijfering WM. Recurrent venous thrombosis related to overweight and obesity: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2017 [cited 2020 Feb 17];15(7):1430–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28439955>

198. De Medicina D, Franco AI, Directores M, Ruiz JM, Carlos G, Pérez De Oteyza A. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID FACULTAD DE MEDICINA Enfermedad tromboembólica venosa: modelo clínico predictivo de recidiva en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa idiopática MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA PRESENTADA POR [Internet]. 2015 [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://eprints.ucm.es/33219/1/T36386.pdf>
199. van Es N, Louzada M, Carrier M, Tagalakis V, Gross PL, Shivakumar S, et al. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A prospective cohort study. *Thromb Res* [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Aug 7];163:41–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29353682>
200. NIETO JA, SOLANO R, RUIZ-RIBÓ MD, RUIZ-GIMENEZ N, PRANDONI P, KEARON C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Jun [cited 2018 Aug 7];8(6):1216–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20345727>
201. Kuijler PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* [Internet]. 1999 Mar 8 [cited 2020 Feb 17];159(5):457–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10074953>

8. Tablas y Figuras

Tabla 1.	29
Tabla 2.	30
Tabla 3.	31
Tabla 4.	36
Tabla 5.	41
Tabla 6.	47
Tabla 7.	48
Tabla 8.	49
Figura 1.	16
Figura 2.	48
Figura 3.	50

SEGUNDA PARTE: COMPENDIO POR PUBLICACIONES

1. Hipótesis de trabajo

Una vez que el tratamiento anticoagulante es suspendido es esperable que casi el 50% de los pacientes con un tromboembolismo pulmonar recidiven después de un primer episodio idiopático o asociado a factores de riesgo(195)(148).

Parece que ya está aceptado por la evidencia aportada desde la comunidad científica que prolongar el tiempo de anticoagulación después de los tres meses del tratamiento del evento agudo trombótico, previene la recurrencia, pero la prolongación del tratamiento anticoagulante a su vez se asocia a eventos hemorrágicos que condicionan la morbi-mortalidad.

Considerándose el momento actual el tromboembolismo como una enfermedad crónica con tendencia a la recidiva, la anticoagulación indefinida podría contemplarse en pacientes seleccionados con bajo riesgo de sangrado mientras que en el resto de pacientes la decisión requiere un estudio individualizado. Definir en esta población qué factores podrían estar asociados a una mejora de la supervivencia es el objeto de este estudio.

2. Objetivos

Los objetivos de la presente tesis son:

- 1.** Evaluar en pacientes con tromboembolismo pulmonar, hemodinámicamente estables, el impacto de la carga trombótica en el sistema arterial pulmonar central, frente aquella establecida en el sistema arterial pulmonar periférico (segmentario o subsegmentario) en términos de supervivencia a largo plazo y alteración de los parámetros fisiológicos producidos.
- 2.** Evaluar en pacientes con tromboembolismo pulmonar, factores asociados a su recurrencia, y por ende en que población estaría más indicada la persistencia en la anticoagulación una vez concluido los tres meses iniciales de tratamiento.
- 3.** Evaluar la supervivencia de la población anticoagulada frente aquella en la que se ha suspendido la misma.

3. Publicaciones

3.1. Publicación 1^a.

3.1.1. Introduction

With the increasing use of the computed tomography (CT) angiography as the main diagnostic method in pulmonary thromboembolism, new approaches for categorizing the severity of pulmonary embolism have been conducted mainly based on thrombus burden and its impact on the right ventricle. [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17] Data from radiographic studies, which used CT angiography to evaluate the prognostic factors associated with pulmonary embolism (such as the relationship between the diameter of the right ventricle and the diameter of the left ventricle, the bowing of the interventricular septum,[1,2,3,4] the thrombus burden, [14,15,16,17] the reflux contrast to the cava,[18] and the diameter of the pulmonary artery regarding the azygos vein) have been studied as prognostic factors of morbidity and mortality in the context of acute pulmonary thromboembolism.

The impact of pulmonary embolism on the right ventricle measured by biomarkers and D-dimer has also been correlated with the thrombotic burden in several investigations,[19,20] and recently the European Society of Cardiology has included the right ventricular dysfunction in the risk assessment of pulmonary embolism[21] evaluated by echocardiography as well as measured by CT though in both cases the prediction of an adverse outcome has been difficult to standardize.

The location of the thrombi in the pulmonary arterial tree has received some attention as a prognostic factor. Prognosis is worse when the trunk or main pulmonary arteries are occupied by thrombi with either complete or incomplete occlusion[22,23,24,25] although this has not been shown consistently in all studies since several of them have been unable to demonstrate an association between image scores and mortality.[26,27,28]

Although many radiologists consider a pulmonary embolism to be massive when thrombi are visualized in the main pulmonary arteries, the current criterion is the state of the blood pressure, categorizing the patients as normotensive or hypotensive patients, with the latter needing fibrinolysis. However, a number of normotensive patients develop clinical deterioration requiring subsequent thrombolysis. Therefore, this has contributed to the conclusion that size does not matter.[29]

A recent meta-analysis assessing the localization of emboli visualized at CT angiography was useful for the stratification of patients[30] though there was no correlation between the obstruction index and prognosis. Another meta-analysis has concluded that the strongest radiological predictive value for adverse outcome in patients with pulmonary embolism is the right to left ventricular ratio measured on CT.[31]

However, the analysis of the adverse outcomes using as predictive tools the CT angiography and echocardiography both have been estimated at short-term [i.e., in-hospital and 30-days mortality or intensive care unit (ICU) admission].

To our knowledge, there are no studies approaching the long-term prognosis of pulmonary embolism affecting the main pulmonary arteries. Therefore, our aim was to study the prognostic significance of pulmonary embolism affecting pulmonary arteries of different sizes and to check the survival in the long term differentiating central pulmonary embolism and peripheral pulmonary embolism.

3.1.2. Patients and Methods

In the period 2004-2013, all consecutive outpatients hospitalized in the Internal Medicine Service Department with a diagnosis of acute symptomatic hemodynamically stable pulmonary embolism, diagnosed by helical chest CT, and were evaluated within 24 h of admission. This study was approved by

the local ethics committee. Because the study was observational and did not interfere with diagnostic or therapeutic work-ups, informed consents were not obtained. Each patient approved and signed the informed consent for radiologic contrast administration.

3.1.2.1. Study design and methods

Systematically, we recorded on admission the blood pressure, shock index (the ratio of heart rate to systolic blood pressure), heart and respiratory rates, blood gases value before supplementary oxygen administration, electrocardiographic recording, days of symptoms up to diagnosis, and calculated alveolar-arterial difference of oxygen. Alveolar-arterial oxygen gradient was calculated as:

$$FIO_2 (P_b - 47) - PACO_2/R - FIO_2/R (1-R) (PaCO_2/R) - PaO_2$$

where FIO₂ is the O₂ inspiratory fraction, P_b is the barometric pressure, and PACO₂ is alveolar CO₂ pressure, PaCO₂ is arterial CO₂ pressure, assumed to be equal to PCO₂, and PaO₂ is arterial oxygen pressure. R is the respiratory exchange ratio, set to be 0.8.

Single-slice helical CT was used for diagnosis in 23% of the patients and multidetector scanner of 64 rows was used for diagnosis in the rest; both were general electric devices (Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). One mm slices and standard sequential acquisition were obtained in every patient. Breath-hold acquisition was employed. After the intravenous injection of contrast material, the scanning area comprised the chest and upper abdomen, acquiring images in the craniocaudal direction. Central PE was diagnosed when thrombi were visualized in the main trunk of the pulmonary artery and/or in the right or left main pulmonary arteries. Peripheral PE was diagnosed when thrombi were seen exclusively in segmental or subsegmental pulmonary arteries. Each scan was read by a radiologist as in usual clinical practice. Radiologists were blinded to the clinical, laboratory outcomes and survival. Subsequently, the scans were also reviewed by investigators belonging to the Internal Medicine Service Department.

Thrombotic burden was calculated with the formula for the CT obstruction index[32] applied to the initial CT angiography, which was diagnostic of pulmonary embolism. Each lung is considered to have 10 arteries, 3 in the upper lobe, 2 in the middle lobe and *lingula*, and 5 in the lower lobe. The presence of embolus in a segmental artery was scored as 1 point, and emboli in the most proximal arterial level was scored as the value equal to the number of segmental arteries arising distally. A weight factor was assigned depending on the degree of vascular obstruction: 1 point when the thrombus was partially occlusive, and 2 points with total occlusion. Therefore, maximal CT obstruction index was 40 points. The percentage of vascular pulmonary obstruction was calculated as follows: $n \cdot d / 40 \times 100$ where n is the value of the proximal thrombus in the pulmonary arterial tree equal to the number of segmental branches arising distally and d is the degree of obstruction.

The degree of pulmonary obstruction was calculated by the clinicians who were taking care of the patients and they were authors belonging to the Internal Medicine

Department. We scored 2 points for the artery where the irrigated territory of a pulmonary infarction was seen and when contrast was not observed distal to the thrombus. The rest of the cases were scored 1 point.

In every patient, blood was drawn within 24 h of admission for pro-BNP and troponin I determination. Plasma D-dimer levels were measured previously in the emergency ward. Echocardiography was not routinely performed.

The coexistence of deep venous thrombosis was diagnosed when lower limb swelling was present and confirmed with venous Doppler ultrasound.

Standard therapy consisted of enoxaparin 1 mg/kg twice a day for 3-5 days, initiation of oral anticoagulants (coumarone) on the first day of hospitalization, overlap of enoxaparin and oral anticoagulants for a minimum of 3 days, and cessation of enoxaparin when international normalized ratio (INR) was greater than 2. During hospitalization fibrinolysis was subsequently indicated in three patients due to hemodynamic instability. After treatment with enoxaparin, secondary prophylaxis was made with direct action anticoagulants in seven patients: Apixaban-two patients, rivaroxaban-4 patients, and dabigatran-1 patient.

Death rate was defined as deaths by all causes during hospitalization and those occurring at follow-up. The cause of death by recurrent pulmonary embolism was considered when new thrombotic material in the pulmonary arterial tree was demonstrated either with angiography CT or lung scan and also when the patient had a sudden death with dyspnea.

Cardiovascular death included patients who died because of myocardial infarction, heart failure, or reported ventricular dysrrhythmias. Death by all causes was considered in the mortality rate. When the death occurred in the hospital, the cause was adjudicated by one

of the researches involved in the study or taken from clinical reports by primary care physicians and death certificates.

3.1.2.2. Statistical analysis

All continuous variables were tested for normal distribution with the Kolmogorov-Smirnov test. Continuous variables are expressed as median and interquartile range (IQR) for variables without normal distribution and as mean \pm standard deviation (SD) for variable with Gaussian distribution.

Comparison of the two means was performed with the *t*-test for normally distributed variables and with the Mann–Whitney *U* test for non-Gaussian variables. Fisher's exact test and χ^2 test were used for proportional comparisons.

Survival analysis was made by using the Mantel–Haenszel test. We tested survival at several times after the index episode in order to see the short-, mid-, and long-term survivals.

The independence of significant variables obtained from bivariate statistical analysis for central pulmonary embolism was tested with logistic regression by means of a step-by-step process, eliminating those variables without a level of significance $< .05$ up to reach of the last useful model. We used standardized coefficient due to the wide variability in measurement units.

All statistical tests were two-tailed, and a $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. *P* values greater than 0.05 were considered to be nonsignificant.

3.1.3. Results

In the period from January 2004 to December 2013, 530 consecutively hospitalized patients because of acute pulmonary embolism were analyzed. Patients were traced during a total time period of 12 years.

The median time of follow-up was 34 (IQR 52) months. The median age was 76 (IQR 16) years, and 45% were male. Demographic and baseline data are depicted in Table 1.

Table 1

Demographic, baseline characteristics, and differential characteristics between central and peripheral pulmonary embolism

Central pulmonary embolism was diagnosed in 255 (48.5%) patients and segmental or subsegmental (peripheral) thromboembolism in 275 (51.5%) patients. The median age of central pulmonary embolism was 78 (IQR: 13) years while the median age of peripheral pulmonary embolism was 74 (IQR: 18) years ($P < .001$). The concordance between the readings of CT angiography by the radiologist and internist doctors was kappa 0.87.

Fifty-nine (23%) patients with central pulmonary embolism and 56 (20%) patients with peripheral pulmonary embolism had previous cardiac disease ($P = .43$). Twenty-five (10%) patients had central pulmonary embolism and 39 (14%) patients had chronic respiratory disease ($P = .11$).

Patients with central pulmonary embolism showed a smaller proportion of clinical deep venous thrombosis (28% versus 37% $P < .05$ CI 95% 0.019-0.17), higher burden of pulmonary thrombi and higher plasma levels of N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-ProBNP), troponin I, D-dimer, alveolar to arterial gradient of oxygen, shock index, and respiratory rate ($P < .001$ in each one of the above) while they showed lower arterial partial pressure of oxygen ($P < .001$), lower arterial partial pressure of carbon dioxide ($P < .001$), and systolic blood pressure ($P < .05$) than patients with peripheral pulmonary embolism [Table 1].

Bleeding occurred in 21 (4%) patients, brain hemorrhage in 10 patients (central pulmonary embolism in 6 and peripheral pulmonary embolism in 4 patients, $P = .53$), gastrointestinal hemorrhage in 6 patients (central pulmonary embolism in 1 patient and

peripheral pulmonary embolism in 5 patients, $P = .21$), and one retroperitoneal hemorrhage, one muscle hemorrhage, and one hematuria requiring blood transfusion in central pulmonary embolism, and two hematurias in peripheral pulmonary embolism.

Continuous anticoagulant therapy was indicated in 217 (41%) patients with central pulmonary embolism and in 110 (43%) patients with peripheral pulmonary embolism ($P = .32$).

During follow-up, 102 (40%) patients with central pulmonary embolism at the index episode died while 74 (27%) patients who had a segmental or subsegmental pulmonary embolism died ($P < .01$ CI 95% 0.04-0.21); odds ratio was 1.81 (CI 95% 1.16–1.9).

The median time up to death of patients who had central pulmonary embolism was 19.5 (IQR 52) months after the episode of pulmonary embolism. The median time up to death in patients with segmental or subsegmental pulmonary embolism was 11.62 (IQR 31.9) months ($P = .14$). We show in Table 2 mortality at different times from the initial episode.

The analysis of survival curves showed a longer survival in patients with segmental and subsegmental pulmonary thrombi than in patients with central pulmonary thrombi at 10 months ($P = .03$), 26 months ($P = .03$), and 96 months ($P = .0005$). When we adjusted the survival curves for patients without previous cardiac and respiratory diseases and cancer, we observed that the survival continued to be better in segmental or subsegmental pulmonary embolism than in central pulmonary embolism ($P = .018$) [Figure 1].

The thrombi burden of dead patients was 33.75% (IQR: 25) while the thrombi burden of survivors was 30% (IQR: 32.25) ($P < .001$).

Fifty-four patients died while they were on anticoagulant therapy, 34 (33%) belonging to the group of central pulmonary embolism and 21 (28%) belonging to the group of peripheral pulmonary embolism ($P = .48$). In 40 (39%) patients with central pulmonary

embolism who died, anticoagulation had been withdrawn 7 ± 5 months after the initial episode and in 31 (42%) patients with peripheral pulmonary embolism ($P = .72$ and $P = .21$ respectively). Table 3 shows the causes of death, globally and separated by groups of central or peripheral pulmonary embolism. –Figure 1–

Figure 1

The curves of survival shown have been adjusted for confounders: Patients with cardiac, respiratory disease, or cancer have not been included in the analysis

Table 3

Causes of death classified by central or segmental and subsegmental (peripheral) pulmonary embolisms

At the follow-up, patients dead because of a recurrent pulmonary embolism were 18 (7%) belonging to the group of central pulmonary embolism and 9 (3%) belonging to the group of peripheral pulmonary embolism ($P < .05$ CI 95% 0.003–0.07).

When the initial episode was a central pulmonary embolism, the patients died because of a recurrent pulmonary embolism at a median time of 0.28 (IQR: 13) months while patients who had had peripheral pulmonary embolism died because of a recurrent pulmonary embolism 18 (IQR: 46) months later ($P = .12$).

Deaths caused by recurrent pulmonary embolism occurred in 12 (40%) patients with permanent anticoagulation, which had a median value of prothrombin in therapeutic range of between 2 and 3 of 61.5%, and in 15 (60%) patients in whom anticoagulation was withdrawn.

Table 2

Mortality at different times in patients with central or peripheral pulmonary embolism

Twenty-nine patients (11%) with central pulmonary embolism and 10 (4%) patients with peripheral pulmonary embolism both at the index episode died because of different cancers ($P < .001$ CI 95% 0.02– 0.12). Deaths by cancer in patients with central pulmonary embolism occurred 19 (IQR: 40) months after the initial episode and 6.6 (IQR: 33) months after the initial episode in those patients with peripheral pulmonary embolism (P nonsignificant).

In Table 4, we show the results of logistic regression analysis. Independent variables predicting death were the age of the patient at the index episode (OR 2.89 CI 95% 1.04-1.10), the development of cancer during the follow-up of the patient (OR 1.48 CI 95% 1.64-7.71), the central thrombi at the index episode (OR 1.31 CI 95% 1.007-3), and the plasma level of NT-ProBNP measured at the index episode (OR 1.61 CI 95% 1.0001-1.0002). Respiratory rate at the index episode was not an independent predictive variable of death.

3.1.4. Discussion

Although the localization of pulmonary emboli within the pulmonary arterial tree is not currently considered a matter of severity, there are several studies supporting the fact that the closer to the right ventricle the pulmonary emboli are, the earlier and higher the short-term mortality is[24] while emboli affecting small pulmonary arteries carry a better prognosis. However, not all studies have shown a direct relationship between the size of the occluded vessel and mortality, with several investigations including a moderate number of patients[26,27,28] unable to show a correlation between image and prognosis.

In the same way, the arterial obstruction index has shown to be useful in several investigations in order to predict right ventricular dysfunction and death although in a recent meta-analysis, despite the localization of pulmonary emboli assessed by CT angiography show usefulness for risk stratification, the obstruction index did not show a relation with prognosis.[30]

In our patients, the central localization of emboli with respect to segmental or subsegmental emboli was associated with more stress of the right ventricle measured with higher plasma levels of NT-ProBNP and troponin I and a more intense disorder in gas exchange and hemodynamic status.

The clot burden was also higher in central pulmonary embolism than in segmental and subsegmental pulmonary embolisms. However, this fact seems derived from the characteristic of the equation for calculating the clot burden since it could not demonstrate whether it is an independent factor in the prediction of death.

Patients with segmental and subsegmental pulmonary embolisms had more clinically overt signs of deep venous thrombosis than patients with central pulmonary embolism. This fact could be explained by migration of thrombi from the lower limbs to the pulmonary circulation in patients with central pulmonary embolism showing a higher thrombi burden. A defective fibrinolytic system joined to a higher degree of hypoxemia and activation of inflammatory pathways could also interact, favoring the greater

Table 4

Logistic regression of variables predicting death size of emboli although in our patients a higher plasma level of D-dimer goes against quantitative defects in fibrinolysis.

On the other hand, our patients were mostly the elderly and the age of patients with central pulmonary embolism was higher than the age of patients with segmental and subsegmental pulmonary embolisms. In this way, defective fibrinolysis and endothelial function have been showed in the elderly, and so all these factors could contribute to the higher size of emboli,[33] which would cause the lodging of thrombi in the proximal pulmonary arteries.

In our study, patients with central lodged thrombi showed a higher overall mortality than patients with more peripheral pulmonary embolism, with more mortality rate

specifically due to subsequent pulmonary embolism, cancer, and bleeding. However, neither the time of anticoagulant therapy of patients with central and more peripheral pulmonary embolism nor the proportion of patients dead while they were under anticoagulant therapy were different enough to explain the higher mortality of central pulmonary embolism. The number of patients with direct-action anticoagulants was too small to analyze and to draw valid conclusions.

Survival in patients with central pulmonary embolism was significantly lower than in patients with segmental or subsegmental thrombi. Subanalysis at different times from the initial episode also demonstrated an increased mortality for central pulmonary embolism at short- (i.e., 10 months), mid- (i.e., 26 months), and long terms (i.e., 96 months).

In our patients, the in-hospital mortality rate measured at 15 days and 30 days was lower than the mortality reported in the literature, which has been estimated to range 9-11% at 30 days and 8.6-17% at 3 months.[34,35,36,37] The high long-term mortality in our study (33%) may be explained in part by the advanced age of our patients.

Variables such as gas exchange data, hemodynamic values, the plasma level of troponin I, clot burden, and absence of overt signs of deep venous thrombosis disappeared from the model of logistic regression on losing significance.

In the final model, independent variables predicting death were the age of the patient and plasma level of NT-ProBNP, both measured at the index episode, and the development of cancer during the follow-up of the patients while the segmental or subsegmental pulmonary embolism was a protective factor. In the final model, the respiratory rate remained although it did not show any significance.

However, our study had several limitations. The patients were taken from a single center; therefore, our results should be tested in other studies or in meta-analysis. Although radiologists who interpreted the CT angiography were blinded for the study, different

assessments of the localization of thrombi made by them could have been due to the fact that the radiologists on duty were not always specialized in thorax radiology. Thereafter, the review of the scans for the authors belonging to Internal Medicine Department produced a high level of concordance, playing down the potential bias. Another limitation of our study was that the death of a number of patients occurred because of unknown causes although the number was similar in both groups, minimizing the impact over the other causes of death.

Another potential limitation of our study could be due to an overestimation of deaths caused by recurrent pulmonary embolism since sudden deaths were included as recurrent pulmonary embolism and they might have occurred by other causes such as ventricular arrhythmia.

Patients of this study were mostly hemodynamically stable with a few patients needing subsequent fibrinolysis. Thereafter, our results cannot be extrapolated to patients with hemodynamic instability but only to patients who meet the criteria for submassive or nonmassive pulmonary embolism.

A potential strength of our study is the fact that it was conducted in a relatively closed community. This fact has allowed a close follow-up of the patients with no patient being lost.

3.1.5. Conclusions

Patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism, which show thrombi lodged in the main pulmonary arteries have a higher overall mortality and lower survival than patients with segmental or subsegmental pulmonary embolism.

3.1.6. Figures and tables

Table 1

Demographic, baseline characteristics, and differential characteristics between central and peripheral pulmonary embolism

	All patients	Central PE ²	Peripheral PE	P
Number of patients	530	255 (48.5%)	275 (51.5%)	
Age (years)	76 (IQR ³ 16)	78 (IQR 13)	74 (IQR 18)	<.001
Gender male	238 (45%)	103 (43%)	134 (52%)	.057
Unprovoked pulmonary embolism	195 (37%)	92 (37%)	103 (37%)	0.92
Previous cancer	65 (12%)	38 (15%)	27 (10%)	0.08
Previous venous thromboembolism	90 (17%)	43 (16%)	47 (18%)	0.54
DVT ⁴ clinically evident	175 (33%)	71 (28%)	102 (37%)	<.05
Death	176 (33%)	102 (40%)	74 (27%)	<.01
Calculated thrombi burden %	32.5 (IQR 27.5)	48.13±11.77	28.45±12.07	<.001
NT-ProBNP ⁵ ng/mL	866 (IQR 2971)	2496 (IQR 4581)	311.6 (IQR)1112	<.001
Troponin I ng/mL	0.04 (IQR 0.11)	0.07 (IQR 0.14)	0.02 (IQR) 0.05	<.001
D-dimer ng/mL	3841 (IQR 5354)	4462 (IQR 1124)	3508 (IQR 4450)	<.001
Days up to initial therapy	5 (IQR 8)	5 (IQR 11)	5 (IQR) 8	0.84
Months of anticoagulation	11 (IQR 20)	12 (IQR 25)	10 (IQR) 14	<.05
PaO ₂ mmHg	60 (IQR 16)	58 (IQR 17)	63 (IQR) 25	<.001
PaCO ₂ mmHg	35 (IQR 8)	33.2 (IQR 6)	36 (IQR)7	<.001
AaO ₂ mmHg ⁶	43.75 (IQR 18.2)	47.63 (IQR 18)	39.75 (IQR 17)	<.001
SBP ⁷ mmHg	129 (IQR 26)	126 (IQR 30)	130 (IQR 24)	<.05
Heart rate	86 (IQR 25)	89 (IQR 12)	83 (IQR 25)	<.05
Shock index	0.66 (IQR 0.25)	0.7 (IQR 0.30)	0.65 (IQR 0.24)	<.001
Respiratory rate	22 (IQR12)	24 (IQR 10)	20 (IQR 8)	<.001
% INR ⁸ of prothrombin >2	75 (IQR 29)	75 (IQR 24)	75 (IQR 30)	0.44
Bleeding	21 (4%)	10 (4%)	11 (4%)	0.96
Cava filter	12 (2%)	6 (2%)	6 (2%)	0.91

²PE = Pulmonary embolism, ³DVT = Deep venous thrombosis, ⁴AaO₂ = Alveolar to arterial difference of oxygen, ⁵IQR = Interquartile range, ⁶INR = International normalized ratio, ⁷SBP = Systolic blood pressure, ⁸NT-ProBNP = N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide

Table 2

Mortality at different times in patients with central or peripheral pulmonary embolism

Time	Overall (%)	Central PE ¹ (%)	Peripheral PE (%)	P
15 days	19 (3.5)	14 (5)	5 (2)	=.025
30 days	28 (5)	16 (6)	12 (4)	=0.30
3 months	50 (9.5)	31 (12)	19 (7)	=.03
2 years	105 (20)	61 (24)	44 (16)	=.02
3 years	120 (23)	67 (26)	53 (19)	=.05
5 years	143 (27)	82 (32)	61 (22)	=.009

¹PE = Pulmonary embolism

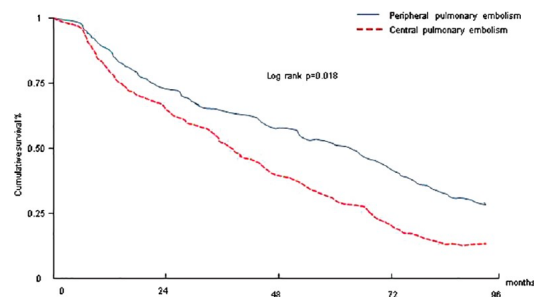
Table 3

Causes of death classified by central or segmental and subsegmental (peripheral) pulmonary embolisms

	All patients (%)	Central PE ² (%)	Peripheral PE (%)	P
Pulmonary embolism	27 (15)	18 (7)	9 (3)	<.05
Cancer	39 (22)	29 (11)	10 (4)	<.001
Cardiovascular death	32 (18)	18 (7)	14 (5)	.34
Bleeding	9 (5)	8 (3)	1 (0.4)	<.05 ¹
Stroke	3 (2)	2 (1)	1 (0.4)	.61 ¹
Pneumonia	28 (16)	17 (7)	11 (4)	.17
Sepsis	11 (6)	2 (1)	9 (9)	.06 ¹
COPD ³	7 (5)	1 (0.4)	6 (2)	.12 ¹
IPD ⁴	3 (2)	0 (0)	3 (1)	.24 ¹
Other causes	6 (3)	1 (0.4)	5 (2)	.21 ¹
Unknown	11 (6)	6 (2)	5 (2)	.76 ¹

¹Two-tail Fisher's test, ²COPD = Chronic obstructive pulmonary disease, ³IPD = Interstitial pulmonary disease, ⁴PE = Pulmonary embolism

Figure 1



The curves of survival shown have been adjusted for confounders: Patients with cardiac, respiratory disease, or cancer have not been included in the analysis

3.1.7. References

1. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging*. 2003;18:207–16. [PubMed] [Google Scholar]
2. van der Meer RW, Pattynama PM, van Strijen MJ, van den Berg-Huijsmans AA, Hartmann IJ, Putter H, et al. Right ventricular dysfunction and pulmonary obstruction index at helical CT: Prediction of clinical outcome during 3-month follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*. 2005;235:798–803. [PubMed][Google Scholar]
3. Moroni AL, Bosson JL, Hohn N, Carpentier F, Pernord G, Ferretti GR. Non-severe pulmonary embolism: Prognostic CT findings. *Eur J Radiol*. 2011;79:452–8. [PubMed] [Google Scholar]
4. Bazeed MF, Saad A, Sultan A, Ghanem MA, Khalil DM. Prediction of pulmonary embolism outcome and severity by computed tomography. *Acta Radiol*. 2010;51:271–6. [PubMed] [Google Scholar]
5. Araoz PA, Gotway MB, Harrington JR, Harmsen WS, Mandrekar JN. Pulmonary embolism: Prognostic CT findings. *Radiology*. 2007;242:889–97. [PubMed] [Google Scholar]
6. Díaz JC, Ladrón de Guevara D, Pereira G, Herrmann R, Silva C, Astorga E, et al. Predictive values for mortality in pulmonary embolism, of embolic load and right/left ventricular diameter ratio, measured by computed tomography. *Rev Med Chil*. 2007;135:1437–45. [PubMed] [Google Scholar]
7. Nural MS, Elmali M, Findik S, Yapici O, Unzun O, Sunter AT, et al. Computed tomographic pulmonary angiography in the assessment of severity acute pulmonary embolism and right ventricular dysfunction. *Acta Radiol*. 2009;50:629–37. [PubMed] [Google Scholar]

8. Engelke C, Rummeny E, Marten K. Acute pulmonary embolism: Prediction of cor pulmonale and short-term patient survival from assessment of cardiac dimensions in routine multidetector-row CT. *Rofo*. 2006;178:999–1006. [PubMed] [Google Scholar]
9. Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, Lambermont B, Gerard P, D’Orio V, et al. Severe pulmonary embolism: Pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology*. 2006;239:884–91. [PubMed] [Google Scholar]
10. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: Diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J*. 2011;32:1657–63. [PubMed] [Google Scholar]
11. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM, Jr, Nance JW, Jr, Bastarrika G, et al. CT signs of right ventricular dysfunction: Prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:841–9. [PubMed] [Google Scholar]
12. Baptista R, Santiago I, Jorge E, Teixeira R, Mendes P, Curvo-Semedo L, et al. One-shot diagnostic and prognostic assessment in intermediate-to high-risk acute pulmonary embolism: The role of detector computed tomography. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:7–13. [PubMed] [Google Scholar]
13. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Gómez V, Del Castillo H, Moreno C, van der Hulle T, et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute non-massive pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2013;11:1823–32. [PubMed] [Google Scholar]
14. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT pulmonary angiography: Quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome – initial experience. *Radiology*. 2004;230:831–5. [PubMed] [Google Scholar]

15. Rodrigues B, Correia H, Figueiredo A, Delgado A, Moreira D, Ferreira Dos Santos L, et al. Clot burden score in the evaluation of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: Quantifying the cause and clarifying the consequences. *Rev Port Cardiol.* 2012;31:687–95. [PubMed] [Google Scholar]
16. Zhou Y, Shi H, Wang Y, Kumar AR, Chi B, Han P. Assessment of correlation between CT angiographic clot load score, pulmonary perfusion defect score and global right ventricular function with dual-source CT for acute pulmonary embolism. *Br J Radiol.* 2012;85:972–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Furlan A, Aghayev A, Chang CC, Patil A, Jeon NK, Park B, et al. Short-term mortality in acute pulmonary embolism: Clot burden and signs of right heart dysfunction at CT pulmonary angiography. *Radiology.* 2012;265:283–93. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
18. Aviram G, Rosowski O, Gotler Y, Bendler A, Steinvil A, Goldin Y, et al. Real-time risk stratification of patients with acute pulmonary embolism by grading the reflux of contrast into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1488–93. [PubMed] [Google Scholar]
19. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: A meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15:R103. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
20. Alonso-Martínez JL, Urbietta-Echezarreta M, Annicchero-Sánchez FJ, Abínzano-Guillen ML, García- Sanchotena JL. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide predicts the burden of pulmonary embolism. *Am J Med Sci.* 2009;337:88–92. [PubMed] [Google Scholar]
21. Konstantinidis SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. ; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the

- European Society of Cardiology (ESC).2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35:3033. [PubMed] [Google Scholar]
22. Kolk FA, Djurabi RK, Nijkeuter M, Eikenboom HC, Leebeek FW, Kramer MH, et al. High D-dimer level is associated with increased 15-d and 3-months mortality through a more central localization of pulmonary emboli and serious comorbidity. *Br J Haematol.* 2008;140:218–22. [PubMed] [Google Scholar]
23. Venkatesh SK, Wang SC. Central clot score at computed tomography as a predictor of 30 day mortality after acute pulmonary embolism. *Ann Acad Med Singapore.* 2010;39:442–7. [PubMed] [Google Scholar]
24. Donato AA, Khoche S, Santora J, Wagner B. Clinical outcomes in patients with isolated subsegmental pulmonary emboli diagnosed by multidetector CT pulmonary angiography. *Thromb Res.* 2010;126:e266–70. [PubMed] [Google Scholar]
25. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G, Kamphuisen PW, Masotti L, Pruszczyk P, et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: Embolic burden and clinical outcome. *Chest.* 2012;142:1407–24. [PubMed][Google Scholar]
26. Nakada K, Okada T, Osada H, Honda N. Relation between pulmonary embolus volume quantified by multidetector computed tomography and clinical status and outcome for patients with acute pulmonary embolism. *Jpn J Radiol.* 2010;28:34–42. [PubMed] [Google Scholar]
27. Ceylan N, Tasbakan S, Bayraktaroglu S, Cok G, Simsek T, Duman S, et al. Predictors of clinical outcome in acute pulmonary embolism: Correlation of CT pulmonary angiography with clinical, echocardiography and laboratory findings. *Acad Radiol.* 2011;18:47–53. [PubMed] [Google Scholar]

28. Soares TH, de Bastos M, de Carvalho BV, Moreira W, Cabral CP, de Paula LF, et al. Prognostic value of computed tomographic pulmonary angiography and the pulmonary embolism severity index in patients with acute pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24:64–70. [PubMed] [Google Scholar]
29. Elliott CG. Fibrinolysis of pulmonary emboli – steer closer to Scylla. *N Engl J Med*. 2014;370:1457–8. [PubMed] [Google Scholar]
30. Vedovati MC, Germin F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2013;11:2092–102. [PubMed] [Google Scholar]
31. Meinell FG, Nance JW, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128:747–59.e2. [PubMed] [Google Scholar]
32. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: Comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:1415–20. [PubMed] [Google Scholar]
33. Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K, Van Oerle R, Grobbee DE, Wolffenbuttel BH. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type-2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1340–5. [PubMed] [Google Scholar]
34. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arc Intern Med*. 2006;166:169–75. [PubMed] [Google Scholar]

35. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711–6. [PubMed] [Google Scholar]
36. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) *Lancet*. 1999;353:1386–9. [PubMed] [Google Scholar]
37. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: Case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010;152:578–89. [PubMed] [Google Scholar]

3.2. Publicación 2ª.

3.2.1. Introduction

Venous thromboembolism is a major pathology predominantly affecting older individuals [1]. Estimating the risk of venous thromboembolism recurrence is complex. Several factors are implicated in early recurrences, including the transition from heparin to oral anticoagulant therapy, failure to rapidly achieve a prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT), and the existence of active cancer [2, 3]. However, idiopathic episodes and the time until initiation of heparin, as well as therapy duration, are not considered predictors of early recurrences [1]. Vena cava filter placement may lead to recurrence that mainly manifests as deep venous thrombosis [4], but pulmonary embolism recurrence is not prevented by filter insertion [5].

Although the risk of venous thromboembolism recurrence is highest immediately after the initial episode, the risk never returns to baseline [6] regardless of the duration since the event. Active cancer, neurological or joint diseases, decreased mobility, and inflammatory bowel disease significantly increase the risk of recurrence. Altered coagulation parameters (*i.e.*, abnormally short aPTT, increased factor VIII and IX activity, antithrombin deficiency, protein C and S deficiency, and anti-phospholipid antibodies) [7, 8], increased D-dimer levels, and persistent residual thrombi in leg veins also predict late recurrences [9].

Venous thromboembolism recurrences are most likely to be of the same type as the original. Several investigations have addressed the risk of recurrent venous thromboembolism in different populations. Globally, male sex, age, obesity, and increased D-dimer levels (regardless of whether anticoagulant therapy is withdrawn or maintained) have been associated with the recurrence of unprovoked venous thromboemboli [10-13].

Current guidelines recommend extended anticoagulant therapy for unprovoked pulmonary emboli or proximal deep vein thrombosis; this is counterbalanced by the risk of bleeding (category 1B–2B) [14]. There is a trend towards considering venous thromboembolism, particularly pulmonary embolism, as a chronic condition with a high predisposition to recurrence [15].

As the specific risk factors associated with pulmonary embolism recurrence are not well defined, we followed all patients admitted to our hospital with a diagnosis of pulmonary embolism to determine the recurrence rate as well as causative factors in our institution.

3.2.2. Patients and methods

This study enrolled consecutive patients diagnosed with symptomatic pulmonary embolism at our institution, a tertiary hospital that functions as a community hospital. Patients data were collected through computerized medical records and/or by telephone calls. All patients were initially diagnosed by computed tomography (CT) angiography. Demographic data, standard clinical evaluation data, D-dimer plasma levels, NT-Pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), troponin I, arterial PaO₂ and PaCO₂, calculated alveolar-to-arterial gradient, blood pressure, heart rate, and shock index (the ratio of heart rate to systolic blood pressure) were collected on admission. Pulmonary embolism was categorized as unprovoked or provoked depending on the existence of known risk factors for venous thrombosis.

Patients were treated with enoxaparin 1 mg/kg of body weight twice daily and coumarin until an international normalized ratio (INR) of prothrombin >2 was observed on 2 successive occasions. Some patients were considered eligible for long-term anticoagulant therapy with low-molecular-weight heparin. Patients were discharged with instructions for

ambulatory INR prothrombin monitoring. Hemodynamic instability indicated fibrinolysis in 3 patients.

Patients who completed ≥ 3 months of anticoagulant therapy were included in recurrence and survival rate analyses.

Recurrent pulmonary embolism was diagnosed upon identification of new thrombi in the pulmonary arterial tree, or following sudden death related to dyspnea. For the diagnosis of recurrent deep venous thrombosis, elevated D-dimer levels and confirmation of thrombi were required.

Thrombotic burden was calculated using the CT obstruction index formula [16, 17] based on initial diagnostic CT angiography. An embolus in a segmental artery was scored as 1 point. An embolus in a proximal artery was scored with a value equal to the number of distal segmental arteries. Scores were weighted according to the degree of vascular obstruction: 1 point for partial and 2 points for total occlusion. Maximum score was 40 points.

The percentage of vascular pulmonary obstruction is calculated with the equation: $n \cdot d/40 \times 100$ where n is the score for the proximal thrombus, and d is the degree of obstruction.

This study was approved by the ethical committee of our institution.

3.2.2.1. Statistical Analysis

All quantitative variables were tested for normal distribution with the Kolmogorov-Smirnov test. Qualitative variables are expressed as percentages; continuous variables without normal distribution are expressed as medians and their interquartile range (IQR).

Comparison of medians was performed using the Mann-Whitney U test for non-Gaussian variables and the t -test for normally distributed variables. The proportional comparison test was used to analyze discrete variables, and the Fisher exact test was used for proportional comparisons less than 5.

Logistic regression analysis was used to test the independence of variables that showed statistical significance in univariate analyses. A standardized coefficient was used because of the wide variability in measurement units. For testing the independence of covariates obtained using the logistic regression model, analysis of covariance was employed; non-significance was indicated by parallel regression curves, signifying their independence.

The Kaplan-Meier method was applied for the survival analysis, while the Mantel-Haenszel test was performed for comparison between survival rates. All statistical tests were 2-tailed, and $P < 0.05$ was considered significant.

3.2.3. Results

Between January 2004 and December 2013, 528 patients were diagnosed with pulmonary embolism. The median age was 76 (IQR 16) years, and 45% were male. Demographic and baseline data are presented in Table 1. The median length of follow-up was 34 (IQR 52) months.

Pulmonary embolism was unprovoked in 195 patients (37%), while 333 (63%) had predisposing factors, including chronic mobility impairment secondary to neurological or joint disease of the lower limbs ($n=140$ patients (42%)), a prior surgical procedure ($n=32$ (10%)), long haul travel ($n=15$ (4.5%)), previous hospitalization due to medical diseases ($n=41$ (12%)), temporary resting after trauma ($n=13$ (4%)), temporary resting because of transitory disease managed as an outpatient ($n=53$ (16%)), cancer ($n=21$ (6%)), estrogen administration ($n=16$ (5%)), and other causes ($n=2$ (0.5%)).

In total, 477 patients completed ≥ 3 months of anticoagulant therapy. Permanent anticoagulation was indicated in 217 patients (45%) because of atrial fibrillation ($n=49$), a history of venous thromboembolic disease ($n=70$), thrombophilia ($n=21$), a joint decision between the physician and patient ($n=46$), arterial pulmonary hypertension ($n=15$), and

being undecided on permanent anticoagulation therapy (n=16). Anticoagulant therapy was discontinued in 260 (55%) patients.

Overall, venous thromboembolism recurrence occurred in 79 patients (16.5%). Recurrences comprised pulmonary embolism in 58 patients (73%) and deep venous thrombosis in 21 patients (27%). Time to recurrence was 18.5 (IQR 24) months after the initial episode, and 6.75 (IQR 23.25) months after anticoagulant therapy withdrawal. Of patients who had discontinued anticoagulant therapy, 70 (27%) experienced a recurrence. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis were diagnosed in 50 and 20 patients, respectively. The median duration of anticoagulant therapy in patients who experienced recurrence was not significantly different from that in patients who did not (9 months [IQR 6] vs. 8 months [IQR 6]). Nine (4%) patients receiving permanent anticoagulant therapy also experience recurrence (4 with a prothrombin INR <2, and 5 who were on a low-molecular-weight heparin bridging regimen for surgical procedures). The rate of recurrence was significantly higher in the 70 (27%) patients who had withdrawn from anticoagulant therapy ($P<0.001$, 95% confidence interval [CI] -0.95-0.86). The rate of pulmonary embolism recurrence was 5.6 events per patient-years.

Table 2 shows the demographic and differential data of patients who withdrew from anticoagulant therapy grouped into those who experienced recurrence versus those who did not. Age, sex, a history of cancer, as well as D-dimer levels, troponin I, and NT-Pro-BNP (measured at the index episode) were similar in both groups. However, recurrences were more frequent in patients with an unprovoked initial episode. Furthermore, patients who experienced recurrence had significantly longer delays before initiation of anticoagulant therapy, lower heart rate, shock index, and respiratory rate, and were more likely to have a history of venous thromboembolism than patients without recurrence. Furthermore,

patients in whom recurrence occurred tended to have higher rates of pulmonary arterial occlusion, higher prothrombin INRs, and lower systolic blood pressure.

During secondary prophylaxis with anticoagulants, the median D-dimer level was 286 (IQR 303) ng/mL, measured in 180 (38%) patients at a median of 6 (IQR 7) months after the index episode. The median D-dimer levels in patients with and without recurrent venous thromboemboli were 409 (IQR 710) ng/mL and 270 (IQR 263) ng/mL, respectively ($P<0.05$). In patients who did not experience recurrence, D-dimer levels at 3, 6, and 9 months of anticoagulant therapy were consistently <300 ng/mL.

Table 3 depicts the logistic regression analysis results showing that provoked pulmonary embolism, D-dimer levels during treatment, time before initiation of therapy, and degree of vascular obstruction were independent predictors of venous thromboembolism recurrence. Analysis of covariance showed that regression curves were parallel ($F\beta=0.7$, $Pr=1$, $F\mu=0.08$, $Pr=1$; implying no significant difference). Therefore, there is no prognostic interaction between the independent predictors.

In total, 127 (27%; 95% CI 22.76-30.88) patients had died. Of patients on permanent anticoagulation therapy, 56 (26%) had died. Of patients who discontinued therapy, 71 (27%) had died ($P=0.7$; 95% CI 0.64-0.71).

Mortality due to pulmonary embolism was reported in 15 patients (8%) who discontinued anticoagulants and in 3 (1%) patients on permanent therapy ($P=0.02$). Mortality due to bleeding was not reported in any patients who discontinued anticoagulants but was reported in 5 patients (2%) on permanent therapy ($P=0.02$). Other causes of mortality included cardiovascular disease (heart failure, myocardial infarction, and ventricular dysrhythmia), ictus, cancer, pneumonia, sepsis, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary interstitial diseases, or other (not statistically significant).

Fig. (1) shows the survival curves of patients with and without permanent anticoagulation therapy. Overall, survival was better in patients on permanent anticoagulation therapy ($P=0.001$). Median time to death in patients with and without permanent anticoagulation therapy was 32 (IQR 45) months and 28 (IQR 50) months, respectively.

3.2.4. Discussion

The risk of recurrence of a venous thromboembolism, particularly after a pulmonary embolism, remains high over a patient's lifetime and never returns to baseline. Therefore, it is critically important to investigate the factors associated with recurrence in order to determine the optimal duration for anticoagulant therapy. The aim of acute treatment between 3-6 months is to prevent the extension of thrombi, and to ensure that the thrombus has recanalized or reorganized and that activated inflammatory/innate immunity has returned to baseline.

Current guidelines recommend long-term anticoagulation following when the venous thromboembolism episode is an unprovoked pulmonary embolism because of the higher severity and recurrence rates associated with pulmonary embolism relative to isolated venous thrombosis events.

In this study, a rate of recurrence of 27% per 5.6 patient-years, as observed in patients in whom anticoagulation therapy was withdrawn, is high enough to consider long-term anticoagulation therapy an advisable therapeutic measure. Contrary to other investigations, sex did not appear to be a risk factor for recurrence, nor did age. This discrepancy could be due to the inclusion of a mix of patients with both pulmonary embolism and deep venous thrombosis in previous studies.

Despite a higher trend of pulmonary arterial obstruction in patients who experienced subsequent recurrences, the hemodynamic impact of the pulmonary embolism in the in-

episode, as estimated by heart rate and shock index, was lower in patients who had subsequent recurrences than in those without recurrences, although neither NT-Pro BNP or troponin was different. These apparently contradictory data could be due to the different cardiac reserves of the patients.

The total duration of anticoagulation therapy administration prior to withdrawal was similar in patients with or without recurrences. Hence, the period of anticoagulation administration after the initial 3 months post-event does not appear to be an important predictive factor for recurrence. This is important because patients in whom pulmonary embolism is unlikely to recur can be exposed to an unnecessary risk of bleeding.

Unlike observations in other studies, the time from the onset of symptoms to the initiation of therapy was higher in patients who experienced recurrences. Although the delays in diagnosis or initiation of anticoagulation have not been shown to reduce mortality [18], their impact on recurrence may be important to consider. Therefore, early anticoagulant therapy is valuable.

The importance of high D-dimer levels as a risk factor for recurrence of pulmonary emboli has been described relatively recently. For this reason, the number of patients in whom D-dimer levels were measured is limited. However, it appears a plasma D-dimer level <300 ng/mL, measured between 3 and 9 months of anticoagulant therapy administration, may indicate a low risk of recurrence.

In this study, extending the time of anticoagulant therapy administration was not associated with higher mortality. The overall mortality rate was similar to that of patients who discontinued anticoagulant therapy. Moreover, patients who maintained anticoagulant therapy lived longer than those who discontinued, demonstrating the advantages of continued therapy and the prevention of pulmonary embolism recurrence. Although the risk of bleeding may increase, the benefit of maintaining anticoagulant

therapies appears to outweigh the risk associated with discontinuation (1% vs. 8% mortality, respectively).

Independent factors that were significantly associated with pulmonary embolism recurrence in our patients were idiopathic pulmonary embolism, D-dimer plasma levels >300 ng/mL during anticoagulant treatment (this observation was based on a small number of patients), a longer duration between the onset of symptoms and initiation of anticoagulant therapy, and the thrombotic burden expressed as the degree of pulmonary arterial obstruction.

Current guidelines recommend extended anticoagulation in patients with unprovoked pulmonary emboli or proximal deep venous thrombosis. Although these are grade 1B and 2B recommendations, the value of our study is that (1) our data support the extended anticoagulation therapy approach, and (2) our study included only patients with symptomatic pulmonary embolism, whereas many of the previous studies combined both deep venous thrombosis and pulmonary embolism patients together, which may have skewed the outcomes.

To our knowledge, this is the first study to recognize thrombotic burden as a risk factor for venous thromboembolism recurrence. Additionally, this was independent of the other causative factors identified in our study. A higher thrombotic burden causes more endothelial damage while upregulating inflammatory responses and producing a prothrombotic state in the endothelium.

The risk of recurrence of idiopathic venous thromboembolism has been shown to decrease with daily aspirin (100 mg) administration following anticoagulant discontinuation, without increasing bleeding events [19]. However, this was not demonstrated to be the case in another study [20]. In our study, too few patients were treated with aspirin to extract valid conclusions regarding the benefits of low aspirin doses.

The main limitation of this study is the single-center design. However, the sample size was sufficiently large to extract valid conclusions. The reliability of our data is increased because as part of a relatively closed community we were able to carefully observe and follow-up our patients.

In contrast to previous reports, a history of venous thromboembolism was not an independent risk factor for recurrence in our patients. Most previous studies also included patients with deep venous thrombosis. Notably, pulmonary emboli usually recur as new pulmonary emboli [21, 22].

3.2.5. Conclusion

In conclusion, long-term anticoagulant therapy is warranted to prevent pulmonary embolism recurrence. This is particularly true for patients with unprovoked pulmonary emboli, elevated D-dimer levels during therapy, delay in initiation of therapy, and a large thrombotic burden. This reinforces current therapeutic recommendations regarding treatment of pulmonary embolism.

3.2.6 Figures and tables

Table 1. Demographic and baseline characteristics of the patients.

Number of Patients	528
Age	76 IQR* 16 years
Gender: Male/Female (%)	238 (45%)/290 (55%)
Follow up	34 IQR 52 months
Survivors	354 (67%)
Unprovoked pulmonary embolism	195 (37%)
Previous cancer	65 (12%)
Previous venous thromboembolism	112 (21%)
Clinical Deep Venous Thrombosis	175 (33%)
Days of symptoms before the diagnosis	5 IQR 8
Calculated thrombotic burden	32.5 IQR 27.5
D-Dimer	3841 IQR 5354 ng/mL
Troponin I	0.04 IQR 0.11 ng/mL
NT-Pro-BNP	866 IQR 2971 ng/L
PaO ₂	60 IQR 16 mm Hg
PaCO ₂	35 IQR 8 mm Hg
A-a O ₂	43.75 IQR 18.2 mm Hg
Systolic Blood Pressure	129 IQR 26 mm Hg
Heart rate	86 IQR 25
Shock index	0.66 IQR 0.25
Respiratory rate	22 IQR 12
Duration of anticoagulant therapy	11 IQR 20 months
% INR of prothrombin >2	75 IQR 29
Permanent anticoagulant therapy	217 (41%)
Bleeding	21 (4%)
Cava filter	12 (2%)

*IQR: interquartile range.

Table 2. Recurrences of venous thromboembolism in patients with anticoagulant therapy withdraw.

	Recurrence	Non-Recurrence	p (IC95%)
Number of patients	70 (27%)	190 (73%)	
Age	74 (IQR 14) [*]	74.56 (IQR 26)	NS
Gender male	31 (44%)	74 (39%)	NS
Unprovoked PE [†]	42 (60%)	50 (26%)	<.001 (0.17-0.47)
% de INR of prothrombin >2	83 IQR 37	75 IQR 27	.08
Thrombotic burden	37.5 IQR 32.5	28.85 IQR 32.5	.07
Previous cancer	4 (6%)	21 (11%)	NS
Duration of anticoagulation	9 (IQR 6)	8 (IQR 6)	NS
History of VTD [‡]	8 (11%)	6 (3%)	<.05
Delay in therapy initiation	7 (IQR 9) days	4 (RIQ 6.5) days	<.01
D-Dimer (ng/mL)	3358 (IQR 4250)	3700 (IQR 5076)	NS
Troponin I (ng/mL)	0.037 (IQR .11)	0.03 (IQR 0.10)	NS
NT-Pro-BNP (ng/L) [§]	673 (IQR 2746)	465 (IQR 1909)	NS
Systolic Blood Pressure	130 IQR 20	125 IQR 30	.07
Heart rate	84.5 IQR 25	88 IQR 26	<.05
Shock index	0.64 IQR 0.23	0.68 IQR 0.29	<.05
Respiratory rate	20 IQR 9	24 IQR 11	<.05

^{*}IQR: interquartile range.

[†]PE: Pulmonary embolism.

[‡]VTD: Venous thromboembolism.

[§]NT-Pro-BNP: N-terminal Pro B-type natriuretic peptide.

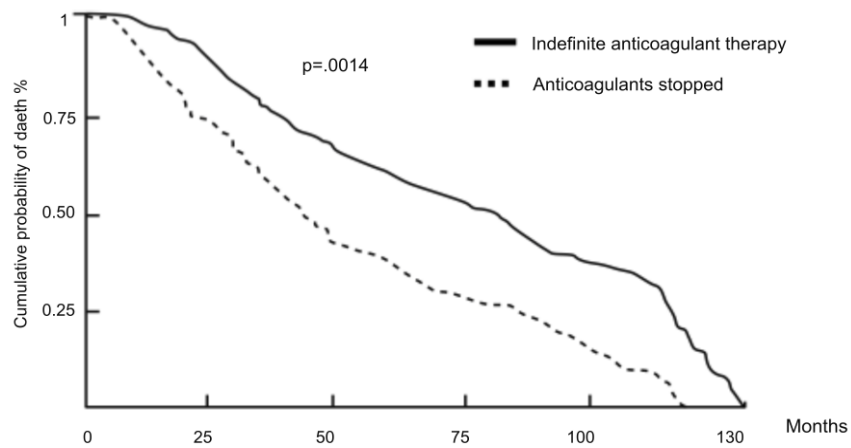


Fig. (1). Survival of patients with indefinite anticoagulant therapy vs anticoagulant withdrawal.

Table 3. Logistic regression analysis of factors related to recurrence of pulmonary embolism in patients with anticoagulant therapy discontinued.

	β	p	OR	CI 95%
Provoked pulmonary embolism	-0.77	0.04	0.45	0.04-0.92
Degree of arterial obstruction	0.92	0.02	2.51	1.007-1.10
Daysmer	1.10	0.03	3.006	1.001-1.0024
Days up to therapy initiation	0.83	0.01	2.30	1.022-1.24
History of previous thromboembolism	0.65	0.052	0.51	0.001-0.97
Shock index	-0.58	0.19	0.55	0.0006-4.37
Respiratory rate	-0.01	0.96	0.98	0.87-1.13

3.2.7. References

1. Heit, J. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, 28, 370-372.
2. Heit, J.; Lahr, B.; Peterson, T.; Bailey, K.R.; Shahrani, A.A.; Melton, III L.J. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood*, 2011, 118, 4492- 4999.
3. Douketis, J.; Foster, G.; Crowther, M.; Prins, M.; Ginsberg, J. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 3431-3436.
4. White, R.; Zhou, H.; Kim, J.; Romano, P. A population-based study of the effectiveness of inferior vena cava filter use among patients with venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 2033-2041.
5. Mismetti, P.; Laporte, S.; Pellerin, O.; Ennezat, P.V.; Couturaud, F.; Elias, A, *et al.* Effect of a retrievable vena cava filter plus anticoagulation vs. anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2015, 313, 1627-1635.
6. Heit, J.; Mohr, D.; Silverstein, M.; Petterson, T.; O´Fallon, W.; Melton, L.J. III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch. Intern. Med.*, 2000, 160, 761-768.
7. Cristina, L.; Benilde, C.; Michela, C.; Mierella, F.; Guiliana, G.; Gualtierio, P. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.*, 2004, 124, 504-510.
8. Christiansen, S.; Cannegieter, S.; Koster, T.; Vandenbroucke, J.; Rosendaal, F. Thrombophilia, clinical factors and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 2005, 293, 2352-2361.
9. Prandoni, P.; Prins, M.H.; Lensing, A.W.; Bernardi, E.; Marchiori, A.; Bagatella, P.; Ghirarduzzi, A.; Ageno, W.; Imberti, D.; Scannapieco, G.; Ambrosio, G.B.; Pesavento, R.I. Cuppini, S.; Quintavalla, R.; Agnelli, G. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of

- anticoagulation in patients with deep vein thrombosis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 150, 577- 585.
10. Rodger, M.A.; Kahn, S.R.; Wells, P.S.; Anderson, D.A.; Chagnon, I.; Le Gal, G.; Solymoss, S.; Crowther, M.; Perrier, A.; White, R.; Vickars, L.; Ramsay, T.; Betancourt, M.T.; Kovacs, M.J. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008, 179, 417-426.
 11. Eichinger, S.; Heinz, G.; Jandek, L.M.; Kyrle, P.A. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism. The Vienna prediction model. *Circulation*, 2010, 121, 1630-1636.
 12. Douketis, J.; Tosetto, A.; Marcucci, M.; Baglin, T.; Cosmi, B.; Cushman, M.; Kyrle, P.; Poli, D.; Tait, R.C.; Iorio, A. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ*, 2011, 342, d813.
 13. Tosetto, A.; Iorio, A.; Marcucci, M.; Baglin, M.; Cushman, M.; Eichinger, S.; Palareti, G.; Poli, D.; Tait, R.C.; Douketis, J. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism. A proposed prediction score (DASH). *J. Thromb. Haemost.*, 2012, 10, 1019-1025.
 14. Guyatt, G.H.; Aki, E.A.; Crowther, M.; Guterman, D.D.; Schünemann, H.J.; for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. *Chest*, 2012, 141, 7S-47S.
 15. Howard, L.S.; Hughes, R.J. Nice guideline: management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilic testing. *Thorax*, 2013, 68, 391-393.
 16. Qanadli, S.D.; El Hajjam, M.; Veillard-Baron, A.; Joseph, T.; Mesurolle, B.; Oliva, V.L.; Barr, O.; Bruckert, F.; Dubourg, O.; Lacombe, P. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism. *AJR*, 2001, 176, 1415-1420.
 17. Van der Meer, R.W.; Pattynama, P.M.T.; Van Strijen, M.J.L.; Van den Berg-Huijsmans, A.A.; Hartmann, I.J.; Putter, H.; de Ross, A.; Huisman, M.V. Right ventricular dysfunction

- and pulmonary obstruction index at helical CT: prediction of clinical outcome during 3-months follow-up in patients with acute pulmonary embolism. *Radiology*, 2005, 235, 798-803.
18. Alonso-Martínez, J.L.; Annicchero-Sánchez, F.J.; Urbietta-Echezarreta, M.A. Delay and misdiagnosis in sub-massive and non-massive acute pulmonary embolism. *Eur. J. Intern. Med.*, 2010, 21, 278-282.
19. Becattini, C.; Agnelli, G.; Schenone, A.; Eichinger, S.; Bucherini, E.; Silingarde, M.; Bianchi, M.; Mola, M.; Ageno, W.; Vandelli, M.R.; Grandone, E.; Prandoni, P.; Warfasa Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366, 1959-1967.
20. Brighton, T.; Eikelboom, J. W.; Mann, K.; Mister, R.; Gallus, A.; Ockelford, P.; Gibbs, H.; Hague, W.; Xavier, D.; Diaz, R.; Kirby, A.; Simes, J.; Aspire Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367, 1979-1987.
21. Murin, S.; Romano, P.; White, R. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.*, 2002, 88, 407-414.
22. Eichinger, S.; Weltermann, A.; Minar, E.; Stain, M.; Schönauer, V.; Schenider, B.; Kyrle, P.A. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164, 92-96.

TERCERA PARTE: LIMITACIONES Y PROYECCIONES FUTURAS

Hay que reseñar que esta tesis también tiene sus limitaciones tales, como haberse realizado en un único centro y servicio (Medicina Interna), aunque también se puede considerar una fortaleza en si mismo, en relación al cuidado y seguimiento de los pacientes. En segundo lugar los radiólogos que han realizado los estudios no eran todos ellos especialistas en neumología ya que algunos de los diagnósticos se realizaron en guardias hospitalarias con radiólogos generalistas y en tercer lugar que en las causas de muerte, podría haber alguna sobreestimación ya que se podrían haber incluido como muerte súbita secundaria a TEP situaciones compatibles con arritmias ventriculares.

La mayoría de las escalas pronósticas disponibles de riesgo de muerte en el tromboembolismo pulmonar se han realizado con una predicción a 30 días siendo las más utilizadas en la clínica PESI, PESI Simplificado. El tromboembolismo venoso se ha convertido en una enfermedad de ancianos donde pudiera provocar importantes secuelas. Se podría desarrollar un score pronóstico de mortalidad a largo plazo tras un Embolismo pulmonar, basado en nuestro registro y proseguir el estudio de comportamiento clínico en fase crónica, el denominado Síndrome Post-Tromboembolismo Pulmonar.

CUARTA PARTE: CONCLUSIONES FINALES

1. El embolismo pulmonar que afecta al sistema arterial pulmonar central está asociado a:
 - Mayor impacto hemodinámico.
 - Mayor afectación del intercambio gaseoso.
 - Mayor disfunción ventricular derecha.
 - Disminución de la supervivencia precoz.
 - Incremento de la mortalidad a largo plazo.
2. La anticoagulación indefinida esta justificada para prevenir la recurrencia del tromboembolismo pulmonar.
3. Se identifican, como situaciones especialmente susceptibles, donde la recurrencia es mayor con un mayor beneficio en la persistencia de la anticoagulación:
 - Tromboembolismo sin factor de riesgo provocado (idiopático).
 - Niveles de D-dimero elevado durante el tratamiento.
 - Retraso en el inicio del tratamiento.
 - Carga trombótica elevada.
4. Se refuerza la actual corriente terapéutica en la recomendación del tratamiento indefinido en el Tromboembolismo pulmonar.

QUINTA PARTE: ANEXOS

1. Actividad científica relacionada con la tesis doctoral

Comunicaciones en congresos internacionales

- Alonso Martínez JL, Urbieto M, Annicchero FJ, Oliván A, Munuera L, Moya JL. Troponin I in acute pulmonary embolism. 6th Congress European Federation of Internal Medicine. May 2007. Lisbon. pg 125.

- Alonso Martínez JL, Urbieto M, Abínzano ML, Annicchero FJ, Fernández V, Lasa B. Serum levels of B-type natriuretic peptide in pulmonary thromboembolism. 6th Congress European Federation of Internal Medicine. May 2007. Lisbon. pg 242.

J. L. Alonso Martínez, FJ, Annicchero Sánchez, M. Urbieto Echezarreta, J.L. Moya Andía, V. Fernández Ladrón. The fate of pulmonary thrombi after pulmonary embolism. 7th Congress European Federation of Internal Medicine. Roma Mayo 2008. Eur J Intern Med 2008, 19 (Supple 1): S22. Comunicación oral.

J. L. Alonso Martínez, FJ Annicchero, M. Urbieto. Influencing factors in readmission in Internal Medicine. 7th Congress European Federation of Internal Medicine. Roma Mayo 2008.

J.L. Alonso Martínez, M. Urbieto Echezarreta, F.J. Annicchero Sánchez. Delayed diagnosis in acute pulmonary embolism. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine. May 27-30 2009, Istanbul. Turkey. P0800. Eur J Intern Med 2009,20 (suppl 1) S261.

J.L. Alonso Martínez, F.J. Annicchero Sánchez, M. Urbieto Echezarreta. The shock index in acute pulmonary embolism. 8th Congress of the European Federation of Internal Medicine. May 27-30 2009, Istanbul. Turkey. P0801.

Eur J Intern Med 2009,20 (suppl 1) S261.

J.L. Alonso Martínez, FJ Annicchero Sánchez, M Urbieto Echezarreta, S. Pérez Ricarte. Long-term prognostic value of Pro-BNP in pulmonary embolism. 10th Congress of the European federation of Internal Medicine. Athens, October 5-8.2011. Pg 68.

- FJ Annicchero Sánchez, J.L. Alonso Martínez, M Urbieto Echezarreta. Portal and mesenteric vein thrombosis secondary to cytomegalovirus hepatitis. 10th Congress of the European federation of Internal Medicine. Athens, October 5-8.2011. Pg 78.

- J. L. Alonso Martínez, F Annicherico Sánchez, S. Pérez Ricarte. M. Urbieto Echezarreta, F Olaz Preciado. Chronic thromboembolic hypertension. 11th Congress of the European Federation of Internal Medicine. October 2012. Madrid. Spain

- F J. Annicchero-Sánchez, JL. Alonso-Martínez, M. A. Urbietta Echezarreta. S. Pérez Ricarte. What does radiologist mean when they report a pulmonary embolism as central or peripheral? 12 Congress of European Federation of Internal Medicine. Prague. 2-5 october 2013.
- JL. Alonso-Martínez, F J. Annicchero-Sánchez, , M. A. Urbietta Echezarreta. S. Pérez Ricarte. Inflammation in pulmonary embolism.. 12 Congress of European Federation of Internal Medicine. Prague. 2-5 october 2013.
- J.L. Alonso. FJ Annicchero, MA Urbietta, I Villar, J. Rojo. Cancer in pulmonary embolism. 14th congress of European Federation of Internal Medicine. Moscow October 2015
- FJ Annicchero, J.L. Alonso MA Urbietta, I Villar, J. Rojo. Surveillance of pulmonary embolism. 14th congress of European Federation of Internal Medicine. Moscow October 2015.
- J. L. Alonso, FJ Annicchero Sánchez, M. Urbietta Echezarreta, J Álvaro Rojo, M. Leon Rosique, S. Albás Sorrosal. Early and Late Mortality in Pulmonary Embolism. 15th Congress of European Federation of Internal Medicine. Amsterdam September 2016.
- FJ Annicchero Sánchez, J.L. Alonso, M. Urbietta Echezarreta, J Álvaro Rojo, M. León Rosique, S. Albás Sorrosal. Computed Tomography Pulmonary Angiography for Suspected Pulmonary Embolism. 15th Congress of European Federation of Internal Medicine. Amsterdam September 2016.
- Annicchero Sanchez, FJ, Alonso Martinez JL. Factors associated with recurrences in pulmonary embolism. 16th Congress of European Federation of Internal Medicine. Agosto 2017. Milan
- F.J. Annicherico, JL Alonso, MA Urbietta, S. Pérez.. Trombophilia testing in Pulmonary embolism. 17 congress of ECIM August- September 2018. Wiesbaden
- J. L. Alonso. FJ Annicchero, MA Urbietta, S. Perez. Effect of dementia on survival after a pulmonary embolism. 17 congress of ECIM August-September 2018. Wiesbaden
- J.L. Alonso, FJ. Annicchero, Pérez S. ABBC (Age, NT-ProBNP, Barthel index and C-reactive protein) score in the prediction of death after an acute pulmonary embolism. 18th congress of EFIM. August 2019. Lisbon
- FJ. Annicchero, J.L. Alonso, Pérez S. Factors influencing the length of in-hospital stay in acute pulmonary embolism. 18th congress of EFIM. August 2019. Lisbon

Publicaciones en revistas internacionales

- J.L. Alonso Martínez, J.M. Zozaya Urmeneta, J. Gutierrez Dubois, M.L. Abízano Guillén, M.A. Urbietta Echezarreta y F.J Annicchero Sánchez. Significado pronóstico del síndrome hepatopulmonar en la cirrosis hepática. Med Clin (Barc) 2006; 127:133-135
- Alonso Martinez JL, Garcia Sanchotena JL, Abízano Guillén ML, Urbietta Echezarreta, MA, Annicchero Sánchez FJ, Fernández Ladrón V. Utilidad de los modelos clínicos en la predicción de tromboembolia pulmonar. An Med Interna (Madrid) 2006; 23:264-268
- J. L. Alonso Martínez, M.L. Abízano Guillén, M.A. Urbietta Echezarreta, F.J. Annicchero Sánchez, V. Fernández Ladrón, J.L. García Sanchotena. Tratamiento de la trombosis venosa profunda con

- heparinas de bajo peso molecular. Estudio comparativo con anticoagulación oral. *An Med Intern (Madrid)* 2008; 25: 4-8.
- Alonso Martínez JL, Urbietta Echezarreta, M, Annicchero Sánchez, FJ, Abízano Guillen ML, García Sanchotena JL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts the burden of pulmonary embolism. *Am J Med Sci* 2009;337:88-92
- J. L. Alonso, M. L. Abízano, M. A. Urbietta, F. J. Annicchero. Tratamiento ambulatorio de la trombosis venosa profunda: comparación con tratamiento en hospitalización de pacientes de un registro histórico. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2009; 32:35-42
- J. L. Alonso Martínez, F.J. Annicchero Sánchez, M.A. Urbietta Echezarreta, J.L. García Sanchotena, M. Ezcurra Ibañez y B. Lasa Inchausti. Utilidad clínica de la troponina I en la tromboembolia pulmonar. *Med Clin (Barc)* 2009; 133:201-205
- J. L. Alonso Martínez, F.J. Annicchero Sánchez, M.A. Urbietta Echezarreta, J. L. García Sanchotena, F. Olaz Preciado. Hemodynamic effects of chronic smoking in liver cirrosis: a role for adrenomedullin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 May; 22(5):513-8.
- Alonso-Martínez JL, Sánchez FJ, Echezarreta MA. Delay and misdiagnosis in sub-massive and non-massive acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med.* 2010 Aug;21(4):278-282. Epub 2010 May 18.
- Anniccherico-Sánchez FJ, Urbietta-Echezarreta MA, García-Sanchotena JL, Herrero HG. Residual pulmonary thromboemboli after acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(4Alonso-Martínez JL):379-83. Epub 2011 Sep 10
- F.J. Annicherico, J.L. Alonso, M. Urbietta, S. Pérez. Dabigatran como posibilidad terapéutica en el síndrome de trombocitopenia inducida por heparina tipo II. *An. Sist. Sanit. Navarra* 2012; 35: 521-524
- F.J. Annicchero. J.L. Alonso. Dabigatran for heparin-induced trombocytopenia. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:1036-37 Navarra. 2014; 37: 169-176
- J.L. Alonso Martínez, F.J. Annicchero sánchez, M.A. Urbietta Echezarreta, S. Pérez- Ricarte. N-Terminal Pro-B type natriuretic peptide as long-term predictor of death after an acute pulmonary embolism. *Med Clin (Barc).* 2015;144: 241-246
- Alonso-Martínez JL, Annicchero-Sánchez FJ, Urbietta-Echezarreta M, Villar-García I and Rojo-Álvaro J. Central versus Peripheral Pulmonary Embolism: Analysis of the Impact on the Physiological Parameters and Long-Term Survival. *North Am J Med Sci* 2016; 8: 134-42
- Anniccherico Sacher FJ, Alonso Martinez JL, Urbietta M. Alvaro JR, Villar-Garcia I. Factors associated with Pulmonary Embolism Recurrence and the benefits of long-term anticoagulant

2. Artículos originales