



---

**Universidad de Valladolid**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS  
DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**Factores de riesgo, complicaciones y  
evaluación del manejo de los pacientes con  
trombosis venosa superficial de miembros  
inferiores atendidos en servicios de urgencias  
españoles**

Presentada por Fahd Beddar Chaib para optar al grado  
de  
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Profesor Dr Pedro Ruiz Artacho

Profesora Dra Sònia Jiménez Hernández

Profesor Dr José María Pedrajas Navas



# TESIS DOCTORAL:

---

**Factores de riesgo, complicaciones y evaluación del manejo de los pacientes con trombosis venosa superficial de miembros inferiores atendidos en servicios de urgencias españoles**

---

Presentada por Fahd Beddar Chaib  
para optar al grado de  
**Doctor por la Universidad de Valladolid**

**TUTORIZADA POR:  
PROFESOR DR ANTONIO DUEÑAS LAITA**

**DIRIGIDA POR:  
PROFESOR DR PEDRO RUIZ ARTACHO  
PROFESORA DRA SÒNIA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ  
PROFESOR DR JOSÉ MARÍA PEDRAJAS NAVAS**



---

**Universidad de Valladolid**



*Somos Nosotros Quienes creamos al ser humano y conocemos, por consiguiente, hasta lo que su pensamiento le sugiere. Estamos más cerca de él que su propia vena yugular. [El Corán, Azora 50, versículo 16]*



# AGRADECIMIENTOS

A Allah por guiarme siempre por el camino correcto, el camino de la ciencia: “Y di: «¡Señor! ¡Aumenta mi ciencia!»”

A mis padres y mi querido hermano.

A mi compañera, amiga, el amor de mi vida. A Ikram. Ella que ha sabido tolerarme, apoyarme, agarrarme del brazo y esquivar todos los baches, juntos, del camino arduo de la tesis doctoral y de la propia vida. Has sido la luz que siempre ha iluminado mi camino. Junto a ella, al mayor regalo que me ha dado, nuestros preciosos hijos.

A mi director, mentor, compañero, pero sobre todo mi gran amigo Pedro Ruiz Artacho. Gracias por todo: tu guía, tu sabiduría, tu forma de hacerme recobrar la serenidad... por tu forma de vivir. Me has enseñado todo lo que sé en la medicina, en el trabajo, en el apasionante mundo de la investigación. Pero, sobre todo, me has enseñado a valorar las cosas importantes de la vida.

A mis directores, Sònia y José María. Por su disponibilidad, por su comprensión y su paciencia. Por todo el tiempo que le han dedicado a mi formación. Gracias por lo que me habéis enseñado. Gracias por todo.

Y, por último, no puedo olvidar y faltar al agradecimiento a mis queridos amigos del grupo de trombosis de SEMES. Sin ellos, este trabajo no habría sido posible.

Gracias





# ABREVIATURAS

<b>mmHg</b>	Milímetros de mercurio
<b>ETV</b>	Enfermedad tromboembólica venosa
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>TEP</b>	Tromboembolismo pulmonar
<b>TVS</b>	Trombosis venosa superficial
<b>DD</b>	Dímero-D
<b>AINEs</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>HBPM</b>	Heparina de bajo peso molecular
<b>HNF</b>	Heparina no fraccionada
<b>ACOD</b>	Anticoagulante oral de acción directa
<b>SUH</b>	Servicio de Urgencias Hospitalario
<b>UI</b>	Unidades internacionales
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>RIC</b>	Rango intercuartílico
<b>ABC-COR</b>	Área bajo la curva de la característica operativa del receptor
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>Kg</b>	Kilogramos
<b>M2</b>	Metro cuadrado
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DL</b>	Dislipemia
<b>ARAII</b>	Antagonistas de los receptores de aldosterona tipo II

<b>ARAII</b>	Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina
<b>AVK</b>	Antagonistas de la vitamina K
<b>Me</b>	Media
<b>N</b>	Número de pacientes
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>HRa</b>	Haza Ratio Ajustada
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>DAI</b>	Desfibrilador automático implantable
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>TC</b>	Tomografía computerizada



# **RESUMEN**

## **FACTORES DE RIESGO, COMPLICACIONES Y EVALUACIÓN DEL MANEJO DE LOS PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL DE MIEMBROS INFERIORES ATENDIDOS EN SERVICIOS DE URGENCIAS ESPAÑOLES.**

# **INTRODUCCIÓN**

La trombosis venosa superficial (TVS) es un proceso agudo que cursa con síntomas de inflamación venosa y trombosis confirmada de las venas superficiales en especial en miembros inferiores. La prevalencia es desconocida y su incidencia anual estimada es del 0,64-1,31% de la población general. Se cree que la TVS es 2-4 veces más común que la suma de la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP).

La TVS puede coexistir o incluso ser el origen de la TVP o el TEP. Los pacientes con TVS tienen cuatro veces más riesgo de sufrir un TEP y hasta seis veces más de sufrir una TVP. Además, hasta 1 de cada 4 pacientes con TVS de miembros inferiores presenta en el momento del diagnóstico de forma concomitante TVP o TEP. Por todo ello, ante una sospecha de TVS de miembros inferiores, las guías internacionales de práctica clínica recomiendan considerar la realización de una ecografía venosa bilateral y evaluar si existe clínica sospechosa de TEP.

En cuanto al manejo terapéutico, las guías de práctica clínica recomiendan, ante una TVS aislada de miembros inferiores, tratamiento anticoagulante, preferentemente con fondaparinux a dosis profiláctica durante 45 días o heparina de bajo peso molecular (HBPM) (dosis profiláctica o terapéutica).

Sin embargo, el manejo diagnóstico y terapéutico es muy heterogéneo en la vida real y es frecuente la falta de adherencia a las recomendaciones. Así mismo, en estudios previos observacionales en pacientes con TVS aislada, se objetivó una frecuencia en torno al 9-10% de complicaciones de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) sintomáticas a pesar de una alta tasa de inicio de anticoagulación. Sin embargo, las estrategias terapéuticas anticoagulantes en estos estudios, en cuanto a intensidad, duración y molécula, fueron muy heterogéneas.

Existe escasa información de “vida real” sobre el manejo diagnóstico y terapéutico y la evolución de los pacientes diagnosticados de TVS aislada en los servicios de urgencias hospitalario (SUH). Estos constituyen un lugar clave donde los pacientes son evaluados y diagnosticados de TVS de miembros inferiores.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:**

Nuestra hipótesis de investigación fue:

Existe una escasa adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales en cuanto al manejo diagnóstico (realización de ecografía venosa de miembros inferiores) y terapéutico (instauración de terapia anticoagulante) de los pacientes con TVS aislada de miembros inferiores. El manejo terapéutico de los pacientes con TVS aislada de miembros inferiores confirmada por ecografía, es heterogéneo en los SUH. El tratamiento anticoagulante instaurado en urgencias tiene impacto en la evolución de los pacientes con TVS aislada de miembros inferiores en términos de complicaciones de ETV (extensión o recurrencia de la TVS, TVP o TEP).

Por ello, se establecieron tres objetivos principales:

1. Evaluar la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico (realización de ecografía venosa de miembros inferiores) y terapéutico (instauración de terapia anticoagulante) de los pacientes con diagnóstico al alta de TVS aislada de miembros inferiores en SUH españoles.
2. Conocer el manejo terapéutico en la práctica clínica diaria de los pacientes con diagnóstico en urgencias de TVS aislada de miembros inferiores confirmada objetivamente por ecografía venosa.
3. Evaluar el impacto del tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias para los pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores confirmada por ecografía venosa de compresión, en su evolución, en términos de complicaciones de ETV (extensión o recurrencia de TVS, TVP o TEP).

Se establecieron como objetivos secundarios el conocer las características de los pacientes que acudieron a los servicios de urgencias y fueron dados de alta con el diagnóstico, confirmado por ecografía o no, de TVS aislada, así como las

variables que se asocian de forma independiente a la realización de ecografía y a la decisión de instauración de tratamiento anticoagulante. Finalmente, conocer las características de los pacientes con TVS, confirmada por ecografía venosa, que presentaron complicaciones de ETV en la evolución.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo donde se reclutaron a todos los pacientes con diagnóstico al alta, desde urgencias, de TVS aislada de miembros inferiores entre enero de 2016 y mayo de 2017 en 18 SUH españoles. Se recogieron variables epidemiológicas, factores de riesgo de ETV, comorbilidades, datos clínicos, pruebas complementarias, tratamiento instaurado (molécula, dosis y duración) y evolución en un seguimiento de 6 meses (muerte, complicaciones de ETV sintomáticas y hemorragias clínicamente relevantes).

Para evaluar la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica se recogieron como variables de resultado la realización de ecografía y la instauración de tratamiento anticoagulante en los SUH. Para evaluar las variables asociadas de forma independiente a ambas, se ajustó un modelo de regresión logística múltiple por pasos hacia atrás.

Se describió el manejo terapéutico que recibieron los pacientes con TVS confirmada por ecografía venosa. Para evaluar el impacto del tratamiento anticoagulante instaurado en los SUH, se evaluó la asociación de la terapia anticoagulante con el desarrollo de complicaciones de ETV mediante análisis de regresión y se comparó la mediana de tiempo hasta complicación en función del tratamiento, y se elaboraron curvas de supervivencia hasta complicación comparándolas mediante Log Rank. Para conocer las variables asociadas a las complicaciones de ETV sintomáticas en los seis meses de seguimiento se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox por pasos hacia atrás, que incluyó las variables que en el análisis univariable obtuvieron una  $p < 0,10$ .

## **RESULTADOS:**

Los resultados del presente trabajo se dividieron en dos grandes grupos. En primer lugar, para responder al objetivo de la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación con el manejo diagnóstico y terapéutico, se seleccionó a la totalidad de la muestra de pacientes dados de alta, desde los servicios de urgencias, con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores. Para responder a los objetivos del tratamiento instaurado en los servicios de urgencias y el impacto del mismo en la evolución, en términos de complicación de ETV, se seleccionó al subgrupo de pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores confirmada por ecografía venosa de compresión.

### **1. Muestra global.**

Se incluyeron 1166 pacientes con diagnóstico al alta de TVS aislada. La edad media fue de 59,6 años, el 67,9% eran mujeres. El 24,4% tenían antecedentes de ETV. La mediana de inicio de síntomas fue de 4 días [Rango intercuartílico (RIC): 2-7]. El 50,9% presentó signos de TVS (51,1% cordón tumefacto, 42,4% cordón eritematoso y 59,7% cordón doloroso) presentándose los signos de TVS de forma bilateral en el 3,3% de los pacientes. Un 13,6% presentó signos de TVP y un 0,5% de TEP.

Se realizó ecografía venosa de miembros inferiores para el diagnóstico de la TVS en el 60,3% de los pacientes. Las variables que se asociaron a la decisión de la realización de la misma fueron: edad [Odds Ratio (OR) 1,01; intervalo de confianza (IC) 95%: 1,00-1,02], antecedentes de ETV (OR 1,35; IC 95%: 1,01-1,82), el aumento del diámetro de la extremidad (OR 1,80; IC 95%: 1,28-2,51), el eritema cutáneo (OR 1,70; IC 95%: 1,28-2,27), el dolor en la extremidad (OR 1,37; IC 95%: 1,04-1,79), el empastamiento de la extremidad (OR 2,02; IC 95%: 1,28-3,19) y la no presencia de cordón eritematoso (OR 0,71; IC 95%: 0,55-0,93).

Un 53% recibió tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Recibieron tratamiento anticoagulante 898 (77%), con una mediana de 27,3 días. Las variables asociadas con la decisión de anticoagular fueron: antecedentes ETV (OR 1,60; IC 95%: 1,12-2,30), varices (OR 1,40; IC 95%: 1,12-2,30), dolor de la extremidad (OR 1,44; IC 95%: 1,08-1,91), presencia de cordón doloroso (OR 1,30; IC 95%: 0,97-1,73) y realización de ecografía venosa (OR 1,60; IC 95%: 1,94-3,45).

## **2. Subgrupo de pacientes con TVS aislada de miembros inferiores confirmada por ecografía venosa.**

Se incluyeron para este análisis 703 pacientes (60,3%) con TVS aislada de miembros inferiores confirmada por ecografía venosa. La edad media fue de 61 años, y un 68,7% fueron mujeres, el 24% eran obesos y el 63% tenía varices, el 26,5% tenía antecedentes personales de ETV, incluido TVS en el 15,4% y TVP o TEP en el 10,5%. Un 4,6% tenía cáncer activo.

Un 84,1 % recibió terapia anticoagulante al diagnóstico de TVS en el SUH. Se prescribió heparina de bajo peso molecular (HBPM) para el tratamiento inicial y a largo plazo en la mayoría de ellos (81,3 %). El 48% recibió dosis profilácticas y el 52% dosis intermedias/terapéuticas. Se administró fondaparinux a 6 pacientes (0,9%) y anticoagulantes orales a 19 (2,7%). La mediana de tratamiento anticoagulante fue de 30 días (RIC 15-42). Recibieron anticoagulación durante más de 9 días 503 pacientes (71,6%), y durante 45 días, o más, 126 (17,9%).

En 180 días, 64 (9,1%) pacientes presentaron complicación de ETV, 12 (1,7%) tuvieron sangrado clínicamente relevante, y 4 fallecieron (0,6 %), de los cuales uno fue por TEP y ninguno por hemorragia. La mediana del tiempo transcurrido hasta la complicación fue de 65 días (RIC 15-98). Cuarenta y seis (6,1%) pacientes presentaron la complicación de ETV en los primeros 90 días. La recurrencia de TVS fue la complicación más frecuente y ocurrió en 34 (4,8%), la extensión de TVS en 30 (4,3%) y se diagnosticaron TVP o TEP en 9 (1,3%) y 6 (0,9%) pacientes a los 6 meses, respectivamente. Los pacientes en que se instauró anticoagulación en urgencias tardaron más tiempo en desarrollar complicaciones (66 vs 11 días,  $p = 0,009$ ). El 76,6% de los que se complicaron no estaban anticoagulados en ese momento.

Las variables que se asociaron de forma independiente al desarrollo de complicación de tipo ETV fueron: antecedentes de ETV [Hazard Ratio ajustada (HRa) 2,198; IC 95%: 1,335-3,618], viaje prolongado (>6 horas) (HRa 8,317; IC 95%: 2,981-23,205), patología pulmonar (no EPOC) (HRa 2,751; IC 95%: 1,341-5,646) tratamiento concomitante con AINE (HRa 2,610; IC 95%: 1,180-5,774) y aumento de temperatura cutánea (HRa 1,635; IC 95%: 0,995-2,685).



## **CONCLUSIONES:**

Existe una baja adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores en los SUH españoles: no se realiza ecografía venosa en uno de cada 2-3 pacientes, y no se instaura tratamiento anticoagulante en 1 de cada 4.

El tratamiento en urgencias de la TVS aislada de miembros inferiores, confirmada por ecografía venosa, es heterogéneo y con frecuencia subóptimo. La incidencia de complicaciones de ETV es elevada. Los pacientes con ETV previa tienen más riesgo de complicaciones. El tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias supone un retraso en el desarrollo de complicaciones. Esto constituye un margen de mejora muy relevante.

## **RISK FACTORS, COMPLICATIONS AND EVALUATION OF THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SUPERFICIAL VENOUS THROMBOSIS OF THE LOWER LIMBS SEEN IN SPANISH EMERGENCY DEPARTMENTS.**

### **INTRODUCTION:**

Superficial vein thrombosis (SVT) is an acute process that presents with symptoms of venous inflammation and confirmed thrombosis of the superficial veins, especially in the lower limbs. The prevalence is unknown and its estimated annual incidence is 0.64-1.31%. SVT is 2-4 times more common than the sum of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).

SVT can coexist with or even be the origin of DVT or PE. Patients with SVT are four times more likely to suffer a PE and up to six times more likely to suffer a DVT. In addition, up to 1 in 4 patients with lower limb SVT have concomitant DVT or PE at the time of diagnosis. Therefore, when lower limb SVT is suspected, international clinical practice guidelines recommend considering bilateral venous ultrasound and assessing for clinical suspicion of PE.

Regarding therapeutic management, clinical practice guidelines recommend anticoagulant treatment for isolated lower limb SVT, preferably with fondaparinux at a prophylactic dose for 45 days or low-molecular-weight heparin (LMWH) (prophylactic or therapeutic dose).

However, diagnostic and therapeutic management is very heterogeneous in real life and lack of adherence to recommendations is frequent. Likewise, in previous observational studies in patients with isolated SVT, a frequency of around 9-10% of symptomatic venous thromboembolic disease (VTE) complications was observed despite a high rate of initiation of anticoagulation. However, the anticoagulation therapeutic strategies in these studies, in terms of intensity, duration and molecule, were very heterogeneous.

There is little “real-life” information on the diagnostic and therapeutic management and evolution of patients diagnosed with isolated SVT in emergency department (ED). The ED is a key site where patients are evaluated and diagnosed with lower limb SVT.

## **OBJECTIVES:**

Our research hypothesis was:

There is poor adherence to the recommendations of international clinical practice guidelines regarding the diagnostic management (performance of lower limb venous ultrasound) and therapeutic management (initiation of anticoagulant therapy) of patients with isolated lower limb SVT. The therapeutic management of patients with isolated lower limb SVT confirmed by ultrasound is heterogeneous in the ED. Anticoagulant therapy initiated in the ED has an impact on the outcome of patients with isolated lower limb SVT in terms of VTE complications (extension or recurrence of SVT, DVT or PE).

Therefore, three main objectives were established:

1. To evaluate adherence to clinical practice guideline recommendations in the diagnostic (performance of lower limb venous ultrasound) and therapeutic (initiation of anticoagulant therapy) management of patients with a discharge diagnosis of isolated lower limb SVT in Spanish ED.
2. To know the therapeutic management in daily clinical practice of patients diagnosed in the ED with isolated lower limb SVT objectively confirmed by venous ultrasound.
3. To assess the impact of anticoagulant therapy initiated in the ED for patients with a diagnosis of isolated lower limb SVT confirmed by venous compression ultrasound on their evolution in terms of VTE complications (extension or recurrence of SVT, DVT or PE).

Secondary objectives were to determine the characteristics of patients who presented to the ED and were discharged with a diagnosis, confirmed by ultrasound or not, of isolated SVT, as well as the variables that are independently associated with the performance of ultrasound and the decision to initiate anticoagulant treatment. Finally, to determine the characteristics of patients with SVT, confirmed by venous ultrasound, who presented complications of VTE during follow-up.

## **METHODS:**

A retrospective cohort study was designed in which all patients with a discharge diagnosis of isolated lower limb SVT between January 2016 and May 2017 in 18 Spanish ED were recruited. Epidemiological variables, VTE risk factors, comorbidities, clinical data, complementary tests, treatment instituted (molecule, dose and duration) and evolution in a 6-month follow-up (death, symptomatic VTE complications and clinically relevant bleeding) were collected.

To assess adherence to the recommendations of the clinical practice guidelines, the outcome variables were ultrasound and the initiation of anticoagulant treatment in the ED. To evaluate the variables independently associated with both, a backward stepwise multiple logistic regression model was fitted.

The therapeutic management received by patients with SVT confirmed by venous ultrasound was described. To evaluate the impact of anticoagulant treatment in the ED, the association of anticoagulant therapy with the development of VTE complications was evaluated by regression analysis and the median time to complication was compared according to treatment, and survival curves were constructed using Log Rank. To determine the variables associated with symptomatic VTE complications during the 6-month follow-up, a Cox proportional hazards backward stepwise model was fitted, which included the variables that obtained a  $p < 0.10$  in the univariate analysis.

## **RESULTS:**

The results of the present study were divided into two large groups. First, to respond to the objective of adherence to the recommendations of the clinical practice guidelines in relation to diagnostic and therapeutic management, the entire sample of patients discharged from the emergency department with a diagnosis of isolated SVT of the lower limbs was selected. In order to respond to the objectives of the treatment established in the emergency department and its impact on evolution in terms of VTE complications, the subgroup of patients with a diagnosis of isolated lower limb SVT confirmed by venous compression ultrasound was selected.

### **1. Total patients**

A total of 1166 patients with a discharge diagnosis of isolated SVT were included. The mean age was 59.6 years, 67.9% were women. 24.4% had a history of VTE. The median symptom onset was 4 days [Interquartile range (IQR): 2-7]. 50.9% had signs of SVT (51.1% swollen cord, 42.4% erythematous cord and 59.7% painful cord) with signs of SVT occurring bilaterally in 3.3% of patients. Signs of DVT were present in 13.6% and of PE in 0.5% of patients.

Venous ultrasound of the lower limbs was performed for the diagnosis of SVT in 60.3% of patients. The variables associated with the decision to perform ultrasound were: age [Odds Ratio (OR) 1.01; 95% confidence interval (CI) 1.00-1.02], history of VTE (OR 1.35; 95% CI 1.01-1.82), increased diameter of the extremity (OR 1.80; 95% CI: 1.28-2.51), cutaneous erythema (OR 1.70; 95% CI 1.28-2.27), painful extremity (OR 1.37; 95% CI 1.04-1.79), pasting of the extremity (OR 2.02; 95% CI 1.28-3.19), and not presence erythematous cord (OR 0.71; 95% CI 0.55-0.93).

53% received treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A total of 898 (77%) received anticoagulant treatment, with a median of 27.3 days. The variables associated with the decision to anticoagulate were: history of VTE (OR 1.60; 95% CI 1.12-2.30), varicose veins (OR 1.40; 95% CI 1.12-2.30), painful limb (OR 1.44; 95% CI 1.08-1.91), presence of painful cord (OR 1.30; 95% CI 0.97-1.73) and performance of venous ultrasound (OR 1.60; 95% CI 1.19-3.45).

### **Subgroup of patients with isolated lower limb SVT confirmed by venous ultrasound.**

703 patients (60.3%) with isolated lower limb SVT confirmed by venous ultrasound were included in this analysis. The average age was 61 years, 68.7% were women, 24% were obese and 63% had varicose veins, 26.5% had a personal history of VTE, including SVT in 15.4% and DVT or PE in 10.5%. 4.6% had active cancer.

An 84.1% received anticoagulant therapy at the diagnosis of SVT in the ED. LMWH was prescribed for initial and long-term treatment in most of them (81.3%). 48% received prophylactic doses and 52% received intermediate/therapeutic doses. Fondaparinux was administered to 6 patients (0.9%) and oral anticoagulants to 19 (2.7%). The median duration of anticoagulation treatment was 30 days (RIQ 15-42). 503 patients (71.6%) received anticoagulation for more than 9 days, and 126 (17.9%) for 45 days or more.

In 180 days, 64 (9.1%) patients presented VTE complications, 12 (1.7%) had clinically relevant bleeding, and 4 died (0.6%), of which one was due to PE and none to hemorrhage. The median time to VTE complication was 65 days (RIQ 15-98). Forty-six (6.1%) patients presented the complication of VTE in the first 90 days. Recurrence of SVT was the most frequent VTE complication and occurred in 34 (4.8%), extension of SVT in 30 (4.3%) and DVT or PE was diagnosed in 9 (1.3%) and 6 (0.9%) patients at 6 months, respectively. Patients in whom anticoagulation was instituted in the ED took longer to develop complications (66 vs. 11 days,  $p = 0.009$ ). Of those who developed complications, 76.6% were not anticoagulated at the time.

The variables that were independently associated with the development of VTE complications were: history of VTE [adjusted Hazard Ratio (HRa) 2.198; 95% CI: 1.335-3.618], prolonged travel (>6 hours) (HRa 8.317; 95% CI: 2.981-23.205), pulmonary pathology (non-COPD) (HRa 2.751; 95% CI: 1.341-5.646) concomitant treatment with NSAIDs (HRa 2.610; 95% CI: 1.180-5.774) and increased skin temperature (HRa 1.635; 95% CI: 0.995-2.685).

## **CONCLUSIONS:**

Adherence to clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of isolated lower-limb SVT is low in Spanish ED. Ultrasound imaging is not ordered for 1 out of every 2 to 3 patients, and anticoagulant treatment is not started in 1 out of 4 patients. There is great room for improvement.

ED treatment of SVT varies and is often suboptimal. The incidence of thromboembolic complications after SVT is high. Starting anticoagulation in the ED delays the development of complications. Patients with a history of thromboembolic disease are more at risk of complications.

# **ÍNDICE**

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>A. Generalidades anatómo-funcionales del sistema venoso</b> .....	<b>30</b>
1. Anatomía y fisiología del sistema venoso .....	<b>30</b>
2. Anatomía y fisiopatología del sistema venoso superficial .....	<b>31</b>
3. Fisiopatología de la ETV .....	<b>32</b>
<b>B. Epidemiología de la ETV</b> .....	<b>34</b>
1. Definición de TVS: .....	<b>34</b>
2. Incidencia de la ETV .....	<b>34</b>
3. Incidencia de ETV en España .....	<b>35</b>
4. Incidencia de ETV en los servicios de urgencias.....	<b>36</b>
5. Incidencia de la TVS .....	<b>37</b>
<b>C. relevancia de la TVS</b> .....	<b>38</b>
<b>D. factores de riesgo y comorbilidades</b> .....	<b>40</b>
1. TVS y cáncer .....	<b>41</b>
2. TVS y trombofilia .....	<b>43</b>
3. TVS y embarazo.....	<b>44</b>
<b>E. Diagnóstico de la TVS</b> .....	<b>46</b>
1. Diagnóstico clínico .....	<b>46</b>
2. Ecografía venosa.....	<b>47</b>
3. Dímero-D .....	<b>48</b>
<b>F. Tratamiento de la TVS</b> .....	<b>50</b>
1. Anticoagulación.....	<b>50</b>
2. Otros tratamientos .....	<b>55</b>



G. Tratamiento de la tvs en situaciones especiales .....	58
A) Cáncer.....	58
B) Embarazo .....	58
H. Complicaciones de la TVS .....	60
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>63</b>
1. Hipótesis .....	64
2. Objetivos .....	64
2.1. Objetivo principal .....	64
2.2. Objetivos secundarios .....	65
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>66</b>
1. Tipo de estudio.....	67
2. Ámbito del estudio.....	67
3. Periodo de inclusión .....	68
4. Pacientes.....	68
4.1. Criterios de inclusión .....	68
4.2. Criterios de exclusión.....	68
5. Recogida de datos y seguimiento.....	68
6. Aspectos éticos .....	68

7. Variables del estudio .....	69
7.1. Variables descriptivas.....	69
7.2. Adherencia a las guías de práctica clínica .....	70
7.3. Impacto del tratamiento anticoagulante en urgencias: .....	70
7.4. Definición de algunas variables .....	71
- TVS.....	71
- Obesidad .....	71
- Hemorragia mayor .....	71
- Hemorragia clínicamente relevante.....	71
- Cáncer.....	71
- Progresión .....	71
- Recurrencia .....	71
- Catéter venoso central.....	71
- Medidas físicas .....	71
- Vendaje compresivo .....	72
- Inmovilidad.....	72
8. Análisis estadístico .....	73
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>74</b>
<b>A. Resultados de la muestra general .....</b>	<b>79</b>
1. Datos demográficos y factores de riesgo de ETV .....	79
2. Comorbilidades y tratamiento concomitante .....	81
3. Características clínicas.....	84
4. Pruebas complementarias.....	85
5. Pruebas diagnósticas .....	85
6. Manejo terapéutico realizado en urgencias .....	90
7. Adherencia a las guías de práctica clínica.....	97
7.1. Variables asociadas a la realización de ecografía.....	97
8. Variables asociadas a la decisión de tratamiento anticoagulante.....	98

9. Complicaciones en el seguimiento de la muestra general (variables resultado secundarias).....	100
<b>B. Resultados de los pacientes con TVS aislada confirmada objetivamente por ecografía .....</b>	<b>102</b>
1. Variables descriptivas de los pacientes con TVS aislada confirmada.....	102
2. Tratamiento anticoagulante empleado en urgencias.....	106
3. Evolución.....	107
4. Variables asociadas a la complicación de ETV.....	108
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>111</b>
A. Características generales de los pacientes .....	113
B. Adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica .....	115
1. Manejo diagnóstico en urgencias.....	115
2. Manejo terapéutico en urgencias .....	116
C. Evolución de los pacientes (complicaciones) e impacto del tratamiento iniciado en urgencias: .....	118
<b>LIMITACIONES .....</b>	<b>124</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>126</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>128</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>144</b>

# **ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS**

Tabla 1: Factores de riesgo de TVS .....	40
Tabla 2: Distribución de pacientes incluidos por hospital.....	78
Tabla 3: Datos demográficos y Factores de riesgo de ETV.....	79
Tabla 4: Distribución de pacientes con trombofilia .....	80
Tabla 5: Comorbilidades del total de la muestra.....	82
Tabla 6: Fármacos concomitantes.....	83
Tabla 7: Características clínicas .....	84
Tabla 8: Características diagnósticas .....	86
Tabla 9: Características de la muestra general en función de la realización de ecografía.....	87
Tabla 10: Manejo terapéutico en urgencias .....	91
Tabla 11: Tratamiento anticoagulante .....	93
Tabla 12: Características de los pacientes en función del tratamiento anticoagulante.....	94
Tabla 13: Variables asociadas con la decisión de realizar ecografía.....	98
Tabla 14: Variables asociadas a la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante en urgencias .....	99

Tabla 15: Complicaciones durante el seguimiento .....	100
Tabla 16: Características generales de los pacientes con TVS confirmada en función del desarrollo o no complicaciones .....	103
Tabla 17: Tratamiento anticoagulante en función del desarrollo de complicación .....	106
Tabla 18: Complicación en función del tratamiento anticoagulante de los pacientes con diagnóstico de TVS confirmada .....	107
Tabla 19: Variables asociadas al desarrollo de complicación .....	109
Tabla 20: Estudios observacionales europeos de pacientes con TVS aislada de miembros inferiores .....	123
<hr/>	
Figura 1: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en la muestra general.....	76
Figura 2: Diagrama de flujo de los pacientes con TVS confirmada .....	77
Figura 3: Curva ROC y área bajo la curva de la decisión de realizar ecografía .....	99
Figura 4: Curva ROC y área bajo la curva de la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante .....	110



A 3D anatomical illustration of a heart, showing the two ventricles in a vibrant red color and the major blood vessels in a light grey. The heart is set against a dark red background with a subtle bokeh effect of light spots. A semi-transparent dark red horizontal band is positioned across the middle of the image, serving as a background for the title text.

# **INTRODUCCIÓN**

## **A) GENERALIDADES ANATOMO-FUNCIONALES DEL SISTEMA VENOSO:**

### **1. Anatomía y fisiología del sistema venoso:**

El sistema venoso de las extremidades inferiores tiene unas peculiaridades en relación con sus características anatómicas y funcionales.

Está formado por dos sistemas: un sistema superficial y un sistema profundo. Ambos sistemas están conectados. Los vasos superficiales confluyen en los vasos profundos a través de unos “puentes” que son los cayados. Sin embargo, también hay una comunicación directa, diferente a los cayados, entre ambos sistemas gracias a las venas perforantes. A diferencia del sistema arterial, el sistema venoso presenta un flujo de baja presión, variable y discontinuo que se ve afectado con facilidad por cambios de presión (1).

El sistema profundo va acompañado de las arterias con el mismo nombre y en la gran mayoría de las ocasiones las venas son pares. Esta norma, se mantiene también para las venas más distales en la pierna y el pie (peronea y tibiales, así como pedias y plantares). Con relativa frecuencia este sistema venoso distal está unido entre sí por anastomosis formando una especie de red venosa. La vena femoral y poplítea son, en la mayoría de las ocasiones, únicas y reciben los afluentes de las dos principales venas superficiales (2,3).

Las venas superficiales forman una red venosa cuya sangre retorna en dos principales venas: la vena safena mayor o interna y la vena safena menor o externa. Ambas venas, comienzan su recorrido a nivel del tobillo. La vena safena interna discurre por la cara medial de la extremidad inferior y desemboca en la vena femoral en el triángulo femoral o de Scarpa (a nivel inguinal) y la vena safena externa realiza su recorrido por la cara lateral de la extremidad inferior y desemboca en la vena poplítea en el hueco poplíteo (2,3).

En cuanto a la fisiología del sistema venoso, las venas proporcionan vías para el retorno de la sangre al corazón, pero también tienen otras funciones que son imprescindibles para el correcto funcionamiento del sistema circulatorio. Un dato de relevancia es que son capaces de disminuir y aumentar su tamaño, con lo que funcionan como almacenes de sangre (en pequeñas o grandes cantidades) y de esta forma mantienen la sangre disponible para cuando sea necesaria (1).



Una estructura muy importante de la anatomía venosa de las extremidades inferiores y fundamental para el funcionamiento de las venas es la presencia de las válvulas antireflujo. Estas válvulas dividen las venas en segmentos y están localizadas por toda la anatomía venosa de las extremidades inferiores. Estas válvulas, se abren ante el aumento de presión y como su nombre dice, evitan el reflujo para así facilitar el retorno venoso (3). Cada vez que se mueven las piernas, se produce la contracción muscular produciendo la compresión de las venas de los músculos y de los territorios adyacentes, lo que empuja la sangre fuera de ese territorio venoso y siempre en sentido antigravitatorio. Además, las válvulas de las venas están distribuidas de tal forma que la dirección del flujo sanguíneo venoso solo puede ir hacia el corazón. En consecuencia, cada vez que una persona mueve las piernas, o incluso cuando tensa los músculos de estas, se empuja una determinada cantidad de sangre venosa hacia el corazón. Este sistema de bombeo se conoce como “bomba venosa” y su eficiencia basta para que, en circunstancias normales, la presión venosa de los pies de un adulto que camina se mantenga por debajo de +20 mmHg (1).

## **2. Anatomía y fisiopatología del sistema venoso superficial:**

La vena safena mayor discurre desde su posición anterior al maléolo interno tras recoger el retorno venoso del arco venoso del pie. Ascende por toda la pierna hasta la unión safeno-femoral en la ingle. Muchas venas colaterales contribuyen al flujo de la vena safena mayor, incluidas las colaterales pélvicas y las venas safenas accesorias anterior y posterior (4,5). Las venas safenas tienen válvulas bicúspides que evitan el reflujo en el estado sano. Los estudios anatómicos han documentado que la vena safena mayor tiene generalmente entre 7 y 9 válvulas desde el tobillo hasta la unión safenofemoral, siendo este número mayor por debajo de la rodilla (5).

La vena safena menor discurre por la cara posterior de la pierna desde el pie y se sumerge entre las cabezas del músculo gastrocnemio para drenar en la vena poplítea. La vena safena menor puede terminar en numerosas áreas, pero en el 80% de la población termina en la fosa poplítea, en concreto, en la vena poplítea o en la vena gastrocnemio.

Las válvulas del sistema venoso pueden volverse incompetente o incluso llegar a destruirse, con frecuencia cuando las venas han sido objeto de un sobreestiramiento debido a una presión venosa excesiva que se ha mantenido durante semanas o meses, como sucede en el embarazo o cuando se está de pie la mayoría del tiempo o incluso en pacientes obesos (a este último grupo de pacientes se añade la presión

intraabdominal que dificulta el retorno venoso). Cuando se produce esta falta de cierre completo, la presión de las venas de las piernas aumenta en gran medida por el fracaso de la bomba venosa, lo que además aumenta el tamaño de las venas y, finalmente, destruye completamente todas las válvulas. Es decir, la persona desarrolla venas varicosas (3). Es probable que las venas varicosas primarias se desarrollen como resultado de la incompetencia valvular y, en última instancia, del reflujo. Las venas varicosas primarias se desarrollan “de novo” y las venas varicosas secundarias son el resultado de otro proceso fisiopatológico subyacente, como la trombosis venosa o malignidad. Independientemente de la causa de la disfunción valvular, las anomalías valvulares están presentes hasta en un 70% de los pacientes con insuficiencia venosa superficial.

La historia natural de la trombosis de las venas superficiales de las piernas y la recanalización se caracterizan por la interacción de factores que favorecen la formación de nuevos trombos y eventos que tienden a restaurar la luz y el flujo venoso. El mecanismo preciso del proceso de recanalización sigue sin estar claro.

El trombo sufre un proceso de fragmentación que se inicia en las partes periféricas del trombo. Estas partes del trombo se rompen en pequeños pedazos separados por hendiduras o espacios (4). Las partes centrales del trombo se reblandecen y probablemente las mismas áreas sufren simultáneamente lisis que, junto con la fragmentación, puede resultar en la eliminación y recanalización del trombo.

### **3. Fisiopatología de la ETV:**

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es un proceso caracterizado por la formación de un trombo (coágulo sanguíneo) dentro del sistema venoso profundo y/o superficial. Este trombo puede crecer o fragmentarse interrumpiendo la circulación normal de sangre y dicha interrupción puede producir diversos síntomas.

El término de ETV incluye habitualmente la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), que se da cuando los coágulos se rompen y son liberados a la circulación sanguínea llegando a las arterias pulmonares. Un término que cada vez gana más importancia en la definición de la ETV es la trombosis venosa superficial (TVS) que es aquella que se da en las venas que se encuentran entre la piel y la aponeurosis o también llamadas venas epifasciales. La creciente importancia de la TVS radica en la frecuencia significativa de la concomitancia en el momento del diagnóstico o incluso en la posible progresión a TVP y/o TEP (6).

La trombosis puede producir la isquemia de órganos por la coagulación intravascular que disminuye la luz del vaso con disminución del flujo circulatorio. El trombo, del griego thrombos es una estructura sólida formada por plaquetas y fibrina.

La patogenia de la trombosis venosa es un proceso multifactorial producido por numerosos factores que por sí solos no tendrían ninguna relevancia. La triada de Virchow sigue siendo la base de formación del trombo. Se forma a causa de la suma de una lesión vascular, una activación del proceso coagulativo y de una alteración de la corriente sanguínea. La lesión endotelial, producida por la causa que sea, inicia una reacción que resulta en la formación final de trombo o coágulo.

En primer lugar, se produce una vasoconstricción que tiene como objetivo producir un enlentecimiento de la circulación. Este enlentecimiento de la circulación hace posible la adhesión plaquetaria que se produce gracias a unas glucoproteínas, así como factores de coagulación y el factor de Willebrand (7). Tras ello, se produce la agregación plaquetaria, que junto a la prostaglandina tromboxano A<sub>2</sub> favorece dicha agregación. Una vez que se produce la adhesión y agregación plaquetaria el siguiente paso es la formación de fibrina, previa activación de su precursor, el fibrinógeno. Esto ayuda a la estabilización del trombo. La activación del fibrinógeno es gracias a la trombina. Para la formación de la trombina, es preciso la activación de su precursor la protrombina gracias al factor Xa. Todo esto se produce gracias a los factores de la coagulación (8).

En la trombosis arterial es predominante la activación de las plaquetas y la alteración del endotelio por lo que se producen trombos ricos en plaquetas. En cuanto a la trombosis venosa, el principal factor desencadenante es la acumulación de sangre por estasis produciendo, por tanto, trombos ricos en hematíes y fibrina.

En la trombosis venosa y a diferencia de lo que ocurre en la arterial, la alteración de la pared vascular no es un mecanismo de vital importancia, pero implica un grado menor de trastorno. A pesar de ello, existen situaciones donde el trastorno vascular es evidente, como ocurre, por ejemplo, en la fractura de cadera en el que los vasos situados en la vecindad de la fractura están dañados por el traumatismo.

## **B) EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETV:**

### **1. Definición de TVS:**

Hasta la fecha actual, las diferencias en el manejo tanto diagnóstico como terapéutico de la TVS sean debidas, probablemente, a su consideración como una entidad benigna y poco relevante, además de a las discrepancias en la definición de esta patología (9).

Cada vez se acepta más que la definición de esta entidad sea la TVS que engloba y sustituye a las numerosas denominaciones utilizadas para referirse a esta patología. Estas definiciones clásicas son la flebitis, varicoflebitis, periflebitis, paraflebitis o flebotrombosis. Estos diferentes términos, alguno de ellos lejos de la fisiopatología de esta entidad, son los que han ayudado, en parte, a definir la TVS como una entidad benigna y poco considerada.

Algunos autores consideran que la trombosis venosa superficial es un término más apropiado, ya que la inflamación y la infección no forman parte de la enfermedad primaria. También es más probable que este término evite la administración incorrecta de antibióticos y la idea errónea de que se trata de una enfermedad benigna (10,11).

La TVS es definida como un trastorno inflamatorio de las venas superficiales con trombosis venosa coexistente (12,13). Suele afectar principalmente a extremidades inferiores y en especial a la vena safena mayor (en un 60-80%) o la vena safena menor (10-20%). Sin embargo, puede afectar a otras localizaciones (10-20%) incluso puede tener una afectación bilateral (5-10%) (14).

### **2. Incidencia de la ETV:**

Las guías de la sociedad americana de hematología para el manejo de la enfermedad tromboembólica (15) menciona la incidencia de la ETV englobando únicamente la TVP y el TEP sin mencionar la TVS. Basado en análisis de bases de datos clínico-administrativas hospitalarias y de comunidad, la incidencia global anual de ETV en los Estados Unidos de América se estima entre 1 a 2 personas por 1.000 cada año o en 300.000 a 600.000 eventos (15,16). Aproximadamente un tercio de los nuevos diagnósticos de ETV tienen un TEP, con o sin TVP (15,17,18).

La tasa de incidencia anual estimadas de la ETV en personas de ascendencia

Europea oscila entre 104 y 183 por 100.000 personas-año (16,17). Las tasas de incidencia notificadas de TEP (con o sin TVP) y de TVP sola (sin TEP) varían de 29 a 78 y de 45 a 117 por 100.000 personas-año, respectivamente (16,17,19,20). Esta incidencia, sin embargo, cambia según la edad, el sexo y la raza.

La incidencia de ETV aumenta con la edad oscilando entre aproximadamente 1 de cada 10000 en personas menores de 20 años y hasta aproximadamente 1 de cada 100 personas mayor de 80 años (15,19). Al ajustar por edad general, la tasa de incidencia es mayor en hombres (130 por 100.000 habitantes) en comparación con las mujeres (110 por 10.000 habitantes) (16,19,21). Estas tasas de incidencia cambian en la edad fértil de las mujeres (16 a 44 años) pues están aumentadas a favor de las mujeres. Sin embargo, por encima de los 45 años estas tasas son mayor en los hombres.

En cuanto a la raza, las personas de raza negra tienen una incidencia más alta que las personas blancas en la mayoría de los estudios y las personas de ascendencia asiática tienen una incidencia menor que otras razas (22). Así mismo, la ETV es más frecuente en mujeres (15).

### **3. Incidencia de ETV en España:**

La incidencia de ETV en España ha ido en aumento a lo largo de los años (23,24). Esto es debido a la mejoría en el diagnóstico de esta patología por la mejora en las técnicas diagnósticas. Así mismo, los factores de riesgo de ETV reversibles van en aumento como, por ejemplo, el aumento de las intervenciones de cadera o viajes mayores de 6 horas.

El mayor estudio realizado hasta la fecha sobre ETV en España es el denominado “estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España” (23). Este trabajo analiza, durante un periodo comprendido entre 1999 y 2003, un total de 17.254.391 altas totales del Servicio Nacional de Salud. Este tiene como limitación básica en que solo recoge los pacientes ingresados sin contar con los pacientes valorados en los servicios de urgencias y dados de alta tras la valoración. Este trabajo incluye tanto TVP y TEP, así como TVS. El término empleado para la búsqueda de los pacientes con TVS lo realizó con los términos de “flebitis” y “tromboflebitis”.

Según este estudio, la tasa de ETV diagnosticada en España en 2003 estaría en torno a 73,3 casos por 100.000 habitantes y que la tendencia es claramente ascendente

a lo largo del periodo estudiado. Los mismos autores mencionan que esta incidencia sería mayor si se tuviese en cuenta los pacientes manejados ambulatoriamente o en los servicios de urgencias y dados de alta posteriormente. Así, asumiendo una relación TEP/TVP de 40/60, el número de pacientes diagnosticados de ETV y no ingresados estaría en torno al 35%. Introduciendo esta corrección, los autores concluyen que la incidencia de ETV en España en 2003 podría estar en torno a 116 casos por 100.000 habitantes.

Estos datos son similares a un estudio realizado unos años después sobre la incidencia hospitalaria de ETV en España (24). Este trabajo, tampoco tiene en cuenta los pacientes dados de alta o manejados de forma ambulatoria. Recoge a todos los pacientes del Servicio Nacional de Salud entre los años 1999 y 2005. Según este estudio, la tasa de ETV diagnosticada en España en 2005 fue de 103 casos por 100.000 habitantes. Así mismo, hacen una estimación de la tasa de diagnóstico tanto en pacientes ingresado como no estimando una incidencia de 154 casos por 100.000 habitantes.

#### **4. Incidencia de ETV en los servicios de urgencias:**

En cuanto a los servicios de Urgencias en España el mayor registro sobre las características de los pacientes en los servicios de urgencias con ETV en nuestro país es el registro ESPHERIA(25). Se trata de un registro prospectivo de todos los pacientes diagnosticados de ETV en 53 servicios de Urgencias en España. De 549.840 visitas a urgencias realizadas durante un periodo de 40 días se diagnosticaron a 905 pacientes de ETV. Esta ETV incluye TVP y TEP, y nuevamente no incluye TVS. Con estos datos se calculó una incidencia de ETV en los servicios de Urgencias de España de 1,6 diagnósticos por 1.000 visitas (aproximadamente la mitad de estos eventos correspondieron a TEP).

Probablemente éste sea el primer registro realizado en los servicios de urgencias hospitalarias sobre la ETV y sus características. Otro trabajo se realizó, en los servicios de urgencias de Estados Unidos, con las mismas características y de forma prospectiva pero solo incluyó a pacientes con TEP (26). El resto de los registros publicados hasta la fecha se informaron retrospectivamente en la mayoría de ellos (16,27).

## **5. Incidencia de la TVS:**

Se puede llegar a la conclusión, por tanto, de que la gran mayoría de trabajos de gran importancia y consideración sobre la ETV tienen en cuenta la TVP y el TEP haciendo una escasa mención de la TVS. Como se ha mencionado con anterioridad, el “estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España” menciona la TVS realizando una búsqueda de la misma con unos términos poco aconsejados en la actualidad. Usando las palabras clave en su búsqueda, “flebitis” y “tromboflebitis”, no se hace mención a la tasa de incidencia de TVS en el global de ETV (sí que lo hace para TEP y TVP) (23).

A pesar de la escasa evidencia científica publicada, según algunos trabajos, parece que la TVS es de 2 a 4 veces más común que la ETV (14,28): En una revisión sobre la TVS (28) describen una incidencia en la población general entre el 3% y el 11%. A pesar de este dato, el autor considera que se trata de una subestimación ya que sólo los casos más sintomáticos son aquellos que solicitan atención médica. En otro trabajo, se estimó que la incidencia de TVS fue aproximadamente del 0,3 al 0,6 por 1.000 personas-año en paciente jóvenes y de 0,7 a 1,5 por 1.000 personas-año en pacientes mayores de 50 años (29).

En un estudio realizado en Países Bajos, se estimó que la incidencia de TVS en Atención Primaria fue de 1,3 por 1.000 personas-año (30). En este mismo trabajo, la incidencia aumentaba con el aumento de la edad a casi 3 casos por 1.000 personas-año en pacientes mayores de 80 años.

En un trabajo realizado con la finalidad de estudiar la incidencia de TVS, el estudio STEPH, concluyó que la tasa de incidencia anual de TVS en una comunidad de 265.687 personas de Francia fue del 0,64 por 1.000 personas-año (31).

En cuanto a los servicios de urgencias, pocos trabajos a nivel internacional hablan de la incidencia de la TVS en el ámbito de los Servicios de Urgencias Hospitalarios (SUH). En un trabajo realizado en un SUH de Reino Unido se incluyeron 435 pacientes consecutivos, de forma prospectiva, con síntomas de TVP. Del total de pacientes que fueron derivados por síntomas de TVP, 79 pacientes [18% (IC del 95 %: 14,8 % a 22,1 %)] fueron diagnosticado de una TVS sin TVP (32).

## **C) RELEVANCIA DE LA TVS:**

Tradicionalmente, se ha considerado la TVS como una entidad benigna y con poca repercusión clínica (31,33,34). Sin embargo, cada vez queda más en entredicho esta afirmación. Es más, estudios de diferente metodología refutan la premisa de que la TVS es una entidad autolimitada, benigna, de curso clínico leve y que solo requiere tratamiento sintomático.

La TVS comparte factores de riesgo con el resto de entidades de la ETV (35). En primer lugar, existe una estrecha relación entre la TVS y la ETV. La TVS por sí misma se considera un factor de riesgo de ETV: el riesgo de por vida de TVP o TEP aumenta de 4 a 6 veces en pacientes con antecedentes de TVS (36). Es por ello, que la TVS está íntimamente ligada al riesgo de desarrollar una TVP o un TEP. Se ha producido, por tanto, un cambio de paradigma en su relevancia ya que se considera la TVS como parte de la ETV (14,30).

Esta estrecha relación de la TVS con el resto de las entidades de la ETV está explicada por dos posibles mecanismos: en primer lugar, la TVS contigua a una TVP puede explicarse por la migración de la TVS hacia el sistema venoso profundo a través de la unión safeno-femoral, la unión safeno-poplítea o una vena perforante. En otras ocasiones, el hecho de compartir factores de riesgo con la ETV crea un estado de hipercoagulabilidad que podría explicar la coexistencia no contigua de una TVS con una TVP (37). Mediante el estudio con ecografía Doppler se ha demostrado que la propagación al sistema venoso profundo aparece en un 2,6-15 %. Se asocia con TVP en un 5,6-53 % (en un 25-50 % con localización no contigua), con EP asintomática en un 20-33 % y con TEP sintomática en un 0,5-13 % (38).

En segundo lugar, la prevalencia de ETV concomitante con la TVS es elevado: en una revisión sistemática y meta-análisis de 32 estudios (21 evaluaron la prevalencia de TVP en el momento del diagnóstico de TVS y 11 evaluaron TEP), con más de 7000 pacientes, se describió una prevalencia de TVP en el momento del diagnóstico de TVS del 18% (IC 95%: 13,9%, 23,3%) y una prevalencia de TEP en el momento del diagnóstico de TEP del 6,9% (95%CI: 3.9%, 11.8%) (39). En el estudio POST (40) se describió una concomitancia de la TVS con TVP y/o TEP del 24,9%. En el estudio OPTIMEV (41) y STEPH (31) la concomitancia de la TVS con TVP y/o TEP fue del 29,4 y 26,3 respectivamente.



En tercer lugar, el riesgo de desarrollo de complicación según el tratamiento recibido. La mayoría de estudios mostraron que el riesgo de TVP o TEP a los 3 meses del evento índice de TVS estaba entre el 3% y el 3,5% aunque en algunos de estos estudios los pacientes recibían algún tipo de tratamiento anticoagulante (31,40,42). En el estudio POST (40) la tasa de complicación fue, a los 3 meses de seguimiento, del 8,3%. En el estudio STENOX (43) fue del 3,3%, en el estudio VESALIO (42) fue del 3,1% y en el estudio STEFLUX (44) fue del 3,4%. Esta tasa de complicación fue algo menor, del 1,5% a los 77 días de seguimiento, en el ensayo clínico CALISTO (45) y esto puede ser debido a la exclusión de pacientes de alto riesgo (como pacientes con cáncer o ETV reciente) (46).

## **D) FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDADES:**

La TVS comparte factores de riesgo con el resto de las entidades de la ETV (tabla 1). La edad media de los pacientes con TVS suele ser en torno a los 60 años con un predominio del sexo femenino (entre un 50-70% de los casos) con un alto índice de masa corporal (mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup>). Suelen coexistir antecedentes de insuficiencia venosa crónica o varices de larga duración. Además, suele afectar más frecuentemente al medio ambulatorio (29,47).

**Tabla 1: Factores de riesgo de TVS**

<b>FACTORES DE RIESGO ETV PERMANENTES</b>
Antecedentes ETV (TVS, TVP y/o TEP)
Trombofilia conocida
Cáncer activo
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedades autoinmunes
<b>FACTORES DE RIESGO ETV TRANSITORIOS</b>
Cirugía en los tres meses previos
Ingreso médico en los tres meses previos
Viaje de más de 6 horas
Tratamiento hormonal
Embarazo
Parto en los tres meses previos
Parto en los tres meses previos
Presencia/ausencia de venas varicosas

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa, TVS: Trombosis venosa superficial, TVP: Trombosis venosa profunda, TEP: Tromboembolismo pulmonar

Como se ha mencionado, la mayoría de las TVS se producen sobre venas varicosas (80%) (14,48). Este dato es relevante pues la distinción de la TVS sobre vena sana o vena varicosa tiene repercusión clínica y repercusión en el seguimiento y por tanto en términos de complicación. En primer lugar, la TVS sobre vena sana se asocia con mayor frecuencia con la presencia concomitante de TVP y TEP (49), enfermedad neoplásica o trombofilia.

La TVS al igual que la TVP y/o TEP se puede clasificar en secundarias a un factor reversible o transitorio (inmovilización, viaje prolongado o cirugía), así como factores no reversibles o permanentes como trombofilia o cáncer activo. Así mismo, cuando no se identifica ningún desencadenante se considera idiopática (50).

### **1. TVS y cáncer:**

La relación entre enfermedad neoplásica y ETV es conocida. La asociación entre ETV y cáncer supone un reto diagnóstico y terapéutico. Los pacientes con enfermedad neoplásica tienen mayor riesgo de desarrollar ETV en comparación con la población general (entre 4 y 7 veces más) (51,52). Este riesgo, aumenta hasta en 6-7 veces en paciente en tratamiento con quimioterapia.

La ETV se considera como la segunda causa de muerte en los pacientes con enfermedad neoplásica. Además, la mortalidad aumenta en 2,2 veces en comparación con los pacientes con cáncer sin trombosis (53). Dependiendo del tipo de enfermedad neoplásica, la incidencia de ETV puede oscilar entre un 0,5 y un 20% siendo esta incidencia mucho mayor en neoplasias tipo hematológica, cerebral o pancreática (tanto con enfermedad localmente avanzada o metastásica) (54). Así mismo, el tratamiento anticoagulante de los pacientes con cáncer asociado a trombosis aumenta notablemente el riesgo de hemorragia relacionada con el cáncer y es menos eficaz para prevenir la recurrencia de TEV en comparación con los pacientes sin cáncer (55).

Se desconoce la incidencia real de la TVS en paciente con enfermedad neoplásica debido, probablemente, a la ausencia de estudios con una adecuada metodología en esta población o a la ausencia de estudio complementario posterior al diagnóstico de TVS (56). Sin embargo, algunos trabajos describen la prevalencia de cáncer en pacientes con TVS de miembros inferiores:

El estudio POST (40), incluyó a 844 pacientes con diagnóstico de TVS de miembros

inferiores confirmada por ecografía. El 5,1% de los pacientes tenía antecedentes de enfermedad neoplásica y el 6% tenía un cáncer activo en el momento del diagnóstico de la TVS. De este porcentaje de pacientes con enfermedad neoplásica activa, el 12,7% tenía una ETV (TVP y/o TEP) de forma concomitante al diagnóstico de la TVS.

En el estudio STEPH (31), un 7.9% de los pacientes diagnosticados de TVS tenía un cáncer activo en el momento del diagnóstico.

En el año 2009 se publicó un trabajo con 140 pacientes con TVS. De estos pacientes, se observó hasta un 13% de asociación de TVS con enfermedad neoplásica de tipo mama, colon, hematológica o dermatológica. La enfermedad neoplásica se diagnosticó de forma concomitante con la TVS o durante el seguimiento posterior (57).

En el estudio INSIGHTS-TVS, de 1151 pacientes con TVS aislada de miembros inferiores, el 6,7% tenía cáncer activo al inicio del estudio o se le diagnosticó durante los 12 meses de seguimiento. Además, a los 3 meses de seguimiento un 13% de los pacientes con cáncer había desarrollado ETV frente al 5,4% de los pacientes sin cáncer (58).

En un estudio retrospectivo de 276 pacientes para evaluar la incidencia de cáncer en pacientes con TVS, se objetivó una prevalencia de cáncer en pacientes con TVS del 8.7% (4.2% en pacientes con TVS aislada y 18.8% en paciente con TVS y TVP/TEP). En el análisis multivariable, el cáncer fue un factor muy significativo asociado con la presencia de TVP/TEP recurrentes (OR 4.727) (59).

En el estudio OPTIMEV, el 5,7 % de los pacientes con TSV aislada habían tenido cáncer activo (definido como cáncer diagnosticado o tratado en los 6 meses anteriores al diagnóstico de TSV). Es más, los autores comentan que los pacientes con cáncer y TVS tienen un peor pronóstico, similar al de los pacientes con TVP y cáncer (41).

El estudio ICARO (60) incluyó a un total de 411 pacientes ambulatorios con diagnóstico objetivo de TVS. El 5,8% tenía antecedentes de cáncer sólido y el 1,2% tenía antecedentes de cáncer hematológico. Además, tras el análisis multivariable, el cáncer sólido aumentaba en 3.1 veces el riesgo de desarrollar futuros episodios de ETV (IC del 95 %: 1,11–8,93).

## **2. TVS y trombofilia:**

Como se describe en la literatura, no es eficiente el estudio en busca de trombofilia a todos los pacientes con un primer evento de ETV o trombosis arterial (61). Sin embargo, hay un subgrupo de pacientes que sí que se benefician de este estudio complementario: En pacientes jóvenes, menores de 50 años, con trombosis en sitios inusuales o una trombosis de causa no aclarada (no provocada), en pacientes embarazadas con múltiples abortos y en un primer episodio de ETV y antecedentes familiares de primer grado de ETV precoz (49).

Debido a la ausencia de datos concluyentes, no hay un consenso sobre si los pacientes con TVS precisan de estudio de trombofilia o si se beneficiarían de dicho estudio. Además, en cuanto al manejo, no queda claro si los pacientes con TVS y trombofilia precisan de una modificación en las pautas de tratamiento establecidas por las guías de práctica clínica (12). Sin embargo, varios estudios sí que han afirmado la relación entre trombofilia y TVS.

En un estudio de Legnani et al. (62) donde comparan a 1.200 pacientes con TVS frente a 1200 pacientes sanos, concluyen que la deficiencia de anticoagulantes naturales y la presencia del factor V de Leiden R506Q fueron significativamente más frecuentes en pacientes con TVS. Esta relación no se objetivó al realizar el estudio de la mutación del gen de la protrombina.

El estudio MEGA es un estudio de casos y control donde su objetivo fue evaluar el riesgo de TVP y TEP en pacientes con diagnóstico clínico de TVS. Además de su objetivo primario, plantearon como objetivo secundario evaluar algunos factores de riesgo como la trombofilia o la relación de la TVS con el grupo sanguíneo. Encontraron que la TVS diagnosticada clínicamente se asocia débilmente con la trombofilia (36). Los pacientes con factor V de Leiden tenían dos veces más riesgo de TVS que los controles donde el riesgo fue 1.5 veces mayor. La mutación G20210A del gen de la protrombina se asoció con un aumento del riesgo de TVS de 1,3 veces frente al 0,9 en los controles (36).

Estos datos contrastan con otros trabajos de la literatura. En un estudio de casos y control los investigadores encontraron un Odds Ratio (OR) para TVS de 6,1 para portadores del factor V Leiden en comparación a los controles (63); El consenso de la Internacional Union of Angiology (64) recomienda estudio de trombofilia en pacientes con TVS sobre vena sana o en pacientes con TVS de repetición sobre venas varicosas.

En una revisión sobre el manejo de la TVS, Beyer-Westendorf et al, se recomienda no realizar estudio de trombofilia en pacientes con TVS aislada ya que ésta no modifica la actitud terapéutica (29).

### **3. TVS y embarazo:**

En cuanto al embarazo, se ha considerado un factor de riesgo más que reconocido en términos de ETV. El riesgo de ETV aumenta alrededor de 2 veces en mujeres embarazadas y es considerada una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna (65).

Si hablamos más específicamente de la TVS, dada la creencia de tratarse de una afección local y limitada ha sido poco estudiada en el ámbito del embarazo y el puerperio. La TSV asociada al embarazo es de particular interés ya que es un problema subestimado pero frecuente que afecta a las mujeres durante el embarazo.

La prevalencia de la TVS durante el embarazo se ha estimado en torno a un 0.1%, sin embargo, el riesgo de ETV aumenta aproximadamente por dos veces en mujeres embarazadas con TVS con una incidencia que varía de 0.82 al 1.99 por 1000 partos-embarazo/mujer (47,66,67).

Además, la evidencia existente hasta la fecha del tratamiento y la prevención de la TVS en el embarazo y el puerperio son extremadamente limitados (67).

En cuanto a los factores de riesgo de padecer una TVS en el embarazo o puerperio son similares a los de la ETV tanto en la población obstétrica como en la población general. Pero, durante el embarazo, hay una serie de factores implícitos añadidos en la fisiopatología del embarazo. Estos, se producen independientemente de la presencia o no de enfermedad tromboembólica. Hay un estado de hipercoagulabilidad fisiológico traducido en un aumento de las concentraciones de varios factores de la coagulación, factor de von Willebrand y fibrinógeno, y una reducción de la vía de la proteína C anticoagulante debido a la disminución de los receptores de la proteína C y la disminución concentraciones de proteína S. Debido al aumento del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y 2, también hay una inhibición de la fibrinólisis endógena. Por último, pero no menos importante, al final del embarazo se producen algunos cambios en el flujo venoso debido a la compresión y el aumento de la presión intraabdominal (1,68).

Bajo esta premisa, varios grupos de trabajo proponen la realización de ecografía de compresión ante cualquier sospecha de TVS en pacientes embarazadas, la medición del tamaño del trombo así como su localización y distancia de los cayados y considerar tromboprofilaxis mecánica en pacientes embarazadas con enfermedad varicosa y antecedentes de ETV (67).

## **E. DIAGNÓSTICO DE LA TVS:**

A diferencia de la TVP, no hay algoritmos de diagnóstico validados disponibles para la TVS de las extremidades inferiores.

El diagnóstico de la TVS es fundamentalmente clínico (29,35,69), pero ello no significa que no sea necesario realizar una prueba de imagen. Se conoce la pobre relación que existe entre la exploración física, los hallazgos clínicos, y la extensión real del trombo (y este último punto es muy importante en el manejo que se plantea para la TVS) así como su posible afectación de los cayados o venas perforantes (70,71). La realización de ecografía venosa se recomienda para evaluar las características de la trombosis en los pacientes con sospecha clínica de TVS (72,73) (tamaño del coágulo y localización, distancia a los cayados, afectación de arterias perforantes, trombosis sobre vena sana o varicosa), pero fundamentalmente es necesaria, para descartar la presencia concomitante de TVP (34,74).

### **1. Diagnóstico clínico:**

La clínica típica de la TVS es dolor local, eritema, aumento de calor y prurito. Esta región afecta, puede ir acompañada, en el territorio de una vena superficial, de un cordón tumefacto, eritematoso y/o doloroso al tacto. En otras ocasiones, se puede evidenciar la presencia de una nodularidad en dicho cordón que no desaparece al elevar la extremidad que sugiere la presencia de un trombo en dicho cordón (75). En muchas ocasiones no hay correlación clínica con la progresión real del trombo.

La mayoría de las TVS cursan sin complicaciones sin embargo, en ocasiones, pueden aparecer signos clínicos que sugieren la presencia de una TVS complicada (70). Además de la presencia de una TVP o TEP concomitante, se considera una TVS complicada aquella que cursa con fiebre elevada y supuración, signos que sugieren la presencia de una tromboflebitis supurativa (69). Otra entidad que indica la presencia de una TVS complicada es aquella que puede reproducirse en otros segmentos diferentes sin una causa identificable. Cuando esto ocurre, hablamos de una TVS migratoria y esta puede traducir la presencia de una neoplasia maligna subyacente (70,76).

El grupo ICARO (77) desarrolló una escala de probabilidad (según datos clínicos y antecedentes personales) de la presencia concomitante de TVP junto al diagnóstico de TVS. Este trabajo está pendiente de evaluación externa (78), sin embargo,



los autores clasificaron los pacientes en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) según una puntuación: Neoplasia maligna activa (1,5 puntos), Edema de extremidades (1,5 puntos), Edad de cincuenta años o más (1 punto), Una señal en forma de cuerda (-1 punto), TVS no provocada (-1 punto). Esta escala, aunque esté pendiente de validar como hemos comentado, nos puede ayudar en el momento de tomar la decisión clínica de realizar o no una ecografía de compresión pues como hemos dicho, uno de los objetivos de la ecografía en la TVS es descartar concomitancia con la TVP.

## **2. Ecografía venosa:**

Hasta hace poco, el uso generalizado de la ecografía de compresión en la TVS parecía un tema controvertido incluso considerándola una prueba poco rentable (79,80). Sin embargo, esta tendencia está cambiando. En las guías CHEST recientemente publicadas (2021) (81), recomiendan lo siguiente: “Dada la alta prevalencia de TVP proximal concomitante en pacientes con TVS y la necesidad de tratar a estos pacientes con dosis más altas de tratamiento anticoagulante (es decir, dosis terapéuticas), los pacientes con sospecha clínica de TVS por encima de la rodilla deben someterse a una ecografía para excluir la TVP proximal. La ecografía también puede ayudar al diagnóstico de la TVS si la presentación clínica es incierta”.

En un consenso realizado por varias sociedades científicas españolas (entre ellas la sociedad española de Urgencias y el capítulo de flebología) (14) sobre la TVS menciona lo siguiente en cuanto al diagnóstico: la ecografía doppler de compresión es recomendable realizarla siempre que se disponga de ella. Además, cuando se sospecha TVS clínicamente por encima de la rodilla y no hay disponible ecografía, se debe derivar a un centro con disponibilidad de ecografía con la finalidad principal de descartar la concomitancia de TVP.

Como se mencionará más adelante, hay un riesgo aumentado de concomitancia de TVS con el resto de ETV. Además, el manejo terapéutico de esta patología depende de la localización del trombo y sus dimensiones. Por tanto, cada vez se respalda más el uso regular de la ecografía para evaluar las características de la TVS (82).

Los criterios ecográficos de diagnóstico de TVS son similares a los criterios diagnósticos de TVP. Estos son la ausencia de compresibilidad como criterio principal. En muchas ocasiones puede haber contenido hiperecogénico en venas superficiales, pero este puede pasar por alto en muchas ocasiones sobre todo

cuando el médico/radiólogo que realiza la prueba no es muy experimentado. La exploración de todo el territorio afectado es muy importante, pero hay que realizar una especial atención y valoración de territorios proximales, así como los cayados. En la exploración de una TVS debe realizarse todas las maniobras para excluir una TVP asociada (83,84). Además, la técnica debe realizarse de forma bilateral (14).

### **3. Dímero-D:**

El Dímero-D (DD) se ha considerado una prueba fundamental en los algoritmos diagnósticos de la ETV. Sin embargo, tiene una utilidad limitada para detectar TVS (85,86). Se eleva de forma variable en la TVS y no se puede usar para distinguir la TVS aislada de la concomitancia con la TVP (12).

A diferencia de la TVP, no existen algoritmos validados para el diagnóstico de la TVS con el uso del DD. El uso del DD es fundamental dentro del algoritmo de práctica clínica para el diagnóstico y manejo posterior de la TVP y/o el TEP (81,87). El DD es la prueba utilizada con mayor frecuencia, en asociación con la ecografía, en los algoritmos diagnósticos de tromboembolismo venoso y se ha demostrado que esta prueba tiene una alta sensibilidad así como un valor predictivo negativo alto tanto para la TVP como para el TEP (88). Incluso, el DD tiene utilidad en el seguimiento de estos pacientes (89).

No es posible extrapolar esta información para la TVS pues en esta entidad tiene poca relevancia diagnóstica (90).

En un trabajo realizado en 2005 sobre DD y TVS, la sensibilidad del DD para el diagnóstico fue del 74,3 % (57,9 %-85,8 %), la especificidad fue del 43,3 % (37,3 %-49,6 %), el valor predictivo positivo fue del 15,7 % (10,9 %-22 %), y el valor predictivo negativo fue del 92,2 % (85,9 %-95,9 %). Los cocientes de probabilidad para un resultado de dímero D positivo y negativo fueron 1,31 y 0,59 respectivamente. La probabilidad posterior a la prueba después de un resultado positivo y negativo fue del 15,3% y 7,6% respectivamente (85).

En un estudio realizado en 2015 para evaluar la precisión diagnóstica del DD en la TVP/TVS en 242 pacientes con sospecha de TVP o TVS de extremidades superiores, se objetivó que el resultado negativo del DD es menos fiable para la TVS que para la TVP y esto se objetiva por un 20% de falsos positivos en los pacientes con TVS (91).

El DD, por tanto, tiene baja especificidad y valor predictivo negativo para el diagnóstico de TVS además de que su uso no ayuda a diferenciar la TVS aislada de la TVS concomitante con TVP. Por ello, son necesarios más estudios específicos del DD con la TVS, así como la creación de algoritmos de manejo diagnóstico de la TVS con la presencia del DD.

## **F. TRATAMIENTO DE LA TVS:**

### **1. Anticoagulación:**

El objetivo principal del tratamiento de la TVS es prevenir la extensión de la TVS por el resto del territorio superficial, evitar recurrencias y prevenir las complicaciones de ETV (principalmente progresión a TVP o a TEP), pero también el alivio de los síntomas. Para ello, el pilar fundamental del tratamiento es la anticoagulación asociado a otros tratamientos, con fines sintomáticos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o las medias de compresión. Sin embargo, se debe seleccionar a aquellos pacientes que precisan de tratamiento anticoagulante y tratamiento sintomático frente a los que precisan únicamente tratamiento sintomático.

En términos generales, los factores que favorecen el uso de anticoagulantes para el tratamiento de la TVS incluyen: TVS extensa, afectación por encima de la rodilla, sobre todo si está cerca de la unión safenofemoral (es decir, cerca de la ingle), síntomas severos, afectación de la vena safena mayor, antecedentes de ETV o TVS, cáncer activo y cirugía reciente.

Para tomar la decisión sobre el tratamiento anticoagulante, debemos tener en cuenta ciertas características ecográficas que nos ayudaran en la toma de dicha decisión. Esto dependerá de la distancia del trombo de los cayados, tamaño del trombo, la presencia concomitante o no de TVP, afectación de venas perforantes y si la presentación es bilateral (84).

Podemos decir, por tanto, que el tratamiento de la TVS dependerá de los factores de riesgo de desarrollo de ETV, pero además dependerá de si se trata de una TVS de bajo riesgo o alto riesgo en términos de progresión al sistema profundo (es decir, riesgo de desarrollar una TVP).

En caso de presencia de trombo en los cayados safenos o a menos de 3 cm de los mismos o en venas perforante y/o la presencia concomitante de TVP el manejo sería como el de la propia TVP (14,92) y por tanto, se administraría anticoagulación a dosis terapéuticas durante, al menos, 3 meses.

En el caso de una TVS a más de 3 cm de los cayados safenos y una longitud de trombo mayor de 5 cm, el tratamiento es con anticoagulación a dosis profilácticas. En el resto de TVS el manejo es sintomático. Es decir, no precisa de anticoagulación y el tratamiento únicamente consistiría en medidas físicas y AINEs (14); Las guías

Chest del 2021 (81), recomiendan que ante la presencia de una TVS mayor de 5 cm el tratamiento sea con anticoagulación a dosis profiláctica con fondaparinux o HBPM.

En relación al fondaparinux, el mayor ensayo clínico realizado hasta la fecha, el ensayo clínico Calisto (45), propone una dosis profiláctica de fondaparinux. Con esta dosis demostró una reducción del objetivo primario (ETV sintomática, extensión del trombo a los cayados y la recurrencia de la TVS) en un 85 % de los pacientes en comparación con el grupo placebo y este efecto se mantuvo pasados los 77 días de seguimiento. Si bien es cierto que en este estudio se incluyeron pacientes de bajo riesgo clínico (por ejemplo, los pacientes con cáncer fueron excluidos). En cuanto a la HBPM, se han evaluado diferentes dosis y duraciones. La dosis intermedia de HBPM se ha propuesto bajo el supuesto de que la dosis profiláctica no sería suficiente para tratar a los pacientes con TVS, sobre todo a aquellos con un alto riesgo de ETV, mientras que las dosis terapéuticas no fueron superiores a las intermedias para reducir la incidencia de extensión del trombo y la recurrencia de la TSV con mayores tasas de sangrado (93,94).

En cuanto a la duración del tratamiento, las guías CHEST (81) basadas, principalmente, en el ensayo clínico Calisto (45), proponen una duración de 45 días. La revisión realizada por Cochrane (95), donde se revisaron 33 estudios en paciente con TVS de extremidades inferiores, y tras la valoración de las diferentes terapias (fondaparinux; rivaroxaban, HBPM, heparina no fraccionada (HNF), AINEs, medias de compresión, tratamiento tópico e intervenciones quirúrgicas como la trombectomía o la ligadura) propone la misma duración de tratamiento. Además, numerosas guías clínicas están de acuerdo con esta duración del tratamiento anticoagulante (14). Sin embargo, algunos estudios mencionan que la duración del tratamiento anticoagulante debe ser estudiada con más detalle y definir de forma más precisa a los pacientes que precisan de un tratamiento más prolongado. Por ejemplo, en el estudio realizado con Tinzaparina para evaluar su eficacia y seguridad (94), una duración de 30 días de anticoagulación, a dosis intermedia, fue suficiente para la resolución completa del trombo y de los síntomas en el 92% de los pacientes siendo los antecedentes de ETV y la presencia de trombosis por encima de la rodilla los factores que se asociaron a un tratamiento más prolongado.

En un metanálisis reciente, donde realiza una valoración de subgrupos para la duración del tratamiento con HBPM en pacientes con TVS, la mayor duración de tratamiento no fue significativa para los eventos de ETV en pacientes tratados durante 30-42 días (10 eventos por 100 pacientes-año IC del 95 %, 5,3 -16,1)

en comparación con los tratados durante menos de 30 días (18,3 eventos por 100 pacientes-año, IC del 95 %, 8,3-31,1) (93).

La primera molécula estudiada como tratamiento anticoagulante para la TVS fue la enoxaparina. El Superficial thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group en 2003 (96) diseñó un ensayo clínico doble ciego que valoró a 427 pacientes con TVS sintomática aguda de las extremidades inferiores, que se asignaron al azar para recibir enoxaparina subcutánea 40 mg, enoxaparina 1.5 mg/kg, tenoxicam oral o placebo una vez al día durante 8 a 12 días. El resultado primario de eficacia fue la presencia de ETV (TVP o TEP) entre los días 8 y 12 o antes. La enoxaparina se consideró un tratamiento eficaz pues el 4,5% del grupo placebo desarrolló una ETV como complicación. Es más, los autores concluyeron que este dato probablemente esté subestimado pues un 13,8% de los pacientes fueron excluidos por la presencia concomitante de una TVP o un TEP. La incidencia de TVP y TSV al día 12 se redujo significativamente en el grupo de tratamiento anticoagulante (96).

La nadroparina fue la siguiente molécula estudiada para el tratamiento de la TVS. Esta molécula fue investigada por el grupo Vesalio (2005) (42) mediante un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo, controlado, doble ciego de 164 pacientes con TSV aguda. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis profilácticas o dosis terapéuticas ajustadas por peso de nadroparina una vez al día durante 1 mes. El resultado primario fue la extensión de la TVS y las complicaciones tromboembólicas durante un seguimiento de 3 meses. Sólo 7 pacientes de los aleatorizados a dosis profiláctica desarrollaron el resultado primario sin ningún sangrado. Los autores concluyeron que la dosis terapéutica de nadroparina no fue más eficaz que la dosis profiláctica durante un seguimiento de 3 meses.

La siguiente molécula en ser estudiada fue el fondaparinux. Esto fue a través del ensayo clínico Calisto (2010) (45). Como se ha mencionado, el ensayo clínico Calisto comparó pacientes con una dosis de 2.5 mg de fondaparinux frente a placebo durante 45 días consiguiendo una reducción significativa del objetivo primario: ETV sintomática, extensión del trombo a los cayados y la recurrencia de la TVS. Esta reducción del objetivo primario se consiguió en un 85 % de los pacientes y se mantuvo durante los 77 días de seguimiento a pesar de haber suspendido el tratamiento anticoagulante a los 45 días.

En 2012 se valoraron otras dos heparinas para el tratamiento de la TVS: la parnaparina mediante el estudio STEFLUX (44) y la dalteparina (97). El estudio STEFLUX, con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad de las diferentes dosis y

duración de parnaparina, valoró a pacientes ambulatorios con TVS y los clasificó en tres grupos: un grupo recibió dosis terapéuticas durante 10 días seguido de placebo durante 20 días, otro grupo recibió dosis intermedias durante 30 días y el último grupo recibió dosis profiláctica durante 30 días. El desarrollo de ETV sintomática no difirió entre los grupos de HBPM a dosis profiláctica durante 30 días y HBPM a dosis intermedia durante el mismo tiempo de tratamiento. Sin embargo, esta prevalencia de ETV sintomática sí que fue mayor en el grupo de HBPM a dosis intermedia durante 10 días frente la misma dosis durante 30 días. Además, la extensión de la TVS a los 3 meses se redujo significativamente cuando se utilizó un tratamiento de 30 días con dosis intermedia en comparación con otros grupos de tratamiento. En favor de la dosis intermedia, los eventos hemorrágicos, no eran diferentes comparando estas dosis frente a las profilácticas (93).

La eficacia y seguridad de la dalteparina se comparó con el ibuprofeno en el tratamiento de la TVS sintomática en un ensayo clínico de 72 pacientes (Bibliografía). La duración del tratamiento fue únicamente de 7 días. El objetivo primario fue la incidencia de extensión del trombo o ETV sintomática nueva durante el período de seguimiento de 14 días a 3 meses. Se observaron diferencias significativas en cuanto a la extensión del trombo a los 14 días de seguimiento: 4 pacientes que recibieron ibuprofeno presentaron extensión del trombo frente a ningún paciente que recibió tratamiento anticoagulante. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la extensión del trombo a los 3 meses de seguimiento. Ambos tratamientos redujeron significativamente el dolor y no hubo episodios de sangrado mayor o menor durante el período de tratamiento (97).

El estudio SeVEN (2018) (98) analizó retrospectivamente las historias clínicas de 296 pacientes con TVS documentada que recibieron tratamiento con tinzaparina a dosis intermedias durante un período máximo de 5 semanas. La presencia de trombo por encima de la rodilla y la vida sedentaria se asociaron con una duración de tratamiento más prolongada. La recurrencia de la trombosis durante un período de seguimiento de 12 semanas ocurrió en el 6 % [TVS en 14 pacientes (4,7 %), TVP en 3 (1 %) y progresión de la TVS en 1 (0,3 %)] (98) . Se encontró que el tratamiento extendido de 3 meses con una dosis intermedia de tinzaparina fue más efectivo que un ciclo de tratamiento más corto en la prevención de la TVS y la TVP recurrentes (99).

Posteriormente, se realizó un segundo estudio con Tinzaparina. Con un total de 660 paciente incluidos, el estudio SeVEN EXTension (2021) (94) fue un estudio prospectivo para valorar la eficacia y seguridad de la dosis intermedia de

tinzaparina. Los pacientes fueron tratados durante al menos 14 días y la duración del tratamiento fue a criterio del médico tratante. Tras los 4 meses de seguimiento, el 97% de los pacientes estaban libres de trombo en el estudio ecográfico y se produjo algún episodio de ETV (TVP, TEP, recurrencia de TVS y extensión del trombo) en 14 pacientes. Hay que destacar de los resultados la incidencia de TVP tras la finalización del tratamiento: 0,5 % y 0,9 % para los pacientes que recibieron tratamiento de corta duración (menor o igual a un mes de tratamiento) y de duración prolongada (más de un mes de tratamiento), respectivamente.

En 2017 se realizó el primer ensayo clínico con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD). El estudio SURPRISE (100) fue un estudio de fase 3b aleatorizado de no inferioridad para evaluar si rivaroxaban era no inferior a fondaparinux para el tratamiento de la TVS aislada. El resultado primario fue una combinación de TVP o TEP, progresión o recurrencia de la TVS y mortalidad por todas las causas. El resultado principal de eficacia se produjo en siete (3 %) de los 211 pacientes (IC del 95 %: 1.6-6.7) en el grupo de rivaroxabán y en cuatro (2 %) de 224 pacientes (0.7-4.5) en el grupo de fondaparinux (IC del 95 % 0.6-6.4;  $p=0.0025$  para no inferioridad) en el día 45 de seguimiento. A diferencia del ensayo clínico Calisto (45) que excluyó a los pacientes de alto riesgo, el brazo de rivaroxabán contenía una alta proporción de participantes con alto riesgo de recurrencia de ETV: ETV previa, edad >65 y cáncer.

Numerosas guías de práctica clínica recomiendan el rivaroxaban como alternativa para el tratamiento de la TVS (14,69,81). Sin embargo, a pesar de estos datos, donde se demuestra la no inferioridad del rivaroxaban frente al fondaparinux, la revisión Cochrane recomienda más investigación sobre su uso, así como el uso del resto de ACOD en la TVS (95).

A pesar de la recomendación de la Cochrane, existen dos trabajos que respaldan el uso de rivaroxaban como tratamiento de la TVS de miembros inferiores en términos de eficacia y seguridad (101,102): en 2019, la King's College Hospital (101) modificó su protocolo hospitalario de actuación recomendando rivaroxaban 10 mg al día durante al menos 6 semanas para el tratamiento de la TVS mayor de 5 cm y al menos unos de los siguientes factores de riesgo: afectación suprapatelar, síntomas graves, afectación de la vena safena mayor, antecedentes de TVP o TVS o cirugía reciente en pacientes sin cáncer. Tras ello, valoró, de forma retrospectiva, entre junio de 2019 y diciembre de 2020 a 54 pacientes que, según su protocolo, recibieron tratamiento con rivaroxaban. Del total de pacientes, solo un paciente progresó a TVP durante un seguimiento de 90 días sin eventos hemorrágicos. Los



pacientes con cáncer fueron excluidos. A pesar de las evidentes limitaciones del estudio, los autores concluyen que rivaroxaban 10 mg al día durante 45 días es un tratamiento seguro para la TVS. Otro trabajo que respalda el tratamiento con rivaroxaban, en termino de eficacia y seguridad, para el tratamiento de la TVS fue el realizado por Kearon et al (102). Se trata de un trabajo con la finalidad de estudiar la eficacia y seguridad del rivaroxaban 10 mg una vez al día en comparación con placebo para el tratamiento de la TVS aislada. Realizaron un estudio aleatorizado multicéntrico incluyendo un total de 85 pacientes. El estudio se cerró antes del tamaño muestral esperado debido a dificultades en el reclutamiento. Del total de 85 pacientes incluidos se informaron complicaciones tromboticas en 1 de 43 del brazo rivaroxaban (2,3 %) frente a 5 pacientes de 42 (11,9 %) del grupo placebo (reducción del riesgo absoluto del 9,0 %; IC del 95 %: - 22 a 5,9 %). La terapia con rivaroxaban no reportó hemorragias mayores ni muertes y únicamente se informó de un sangrado menor en el brazo rivaroxaban.

Con la evidencia científica actual, podemos decir que fondaparinux es el tratamiento de elección para el tratamiento de la TVS además de tratarse del tratamiento con menor tasa de complicaciones. Es el único fármaco anticoagulante que tiene como indicación en ficha técnica el tratamiento de la TVS. Además, es el único tratamiento aceptado por todas las guías clínicas como el tratamiento de elección para la TVS (29,81,103). Las guías CHEST del 2021 (81) recomiendan el tratamiento anticoagulante con fondaparinux 2.5 mg al día durante 45 días sobre la HBPM. Según la revisión Cochrane publicada en 2018 (95), y secundada por el meta-análisis de Duffet et al (93), el único tratamiento, con la evidencia disponible, que está recomendado para el manejo de esta patología fue el fondaparinux a dosis de 2.5 mg durante 45 días. Después del fondaparinux, la HBPM a dosis profiláctica o intermedia o el rivaroxaban a dosis de 10 mg ambos durante 45 días son el tratamiento anticoagulante más recomendado para el tratamiento de la TVS (14,81,95).

## **2. Otros tratamientos:**

Además de la anticoagulación, existen otros tratamientos para la TVS como son: la deambulacion precoz, los AINEs, las medias de compresión y la cirugía.

El beneficio de la deambulacion precoz en los pacientes con TVP y TEP es conocido en la literatura (104,105). Sin embargo, este tratamiento, que suele ser añadido al tratamiento anticoagulante, no ha sido recomendado de forma específica en el tratamiento de la TVS (14). Las recomendaciones que aparecen en cuanto a la

deambulación son por considerar la TVS como una entidad más de la ETV.

Sí que realizan una recomendación, aunque débil pero fundamental, el consenso de la International Union of Angiology (64). Este consenso, refiere que la recomendación es realizada sobre todo por la evidencia disponible sobre la eficacia de la deambulación en los pacientes con varices teniendo en cuanto que la gran mayoría de TVS son sobre venas varicosas.

Como se ha mencionado, la inflamación de la pared vascular en la TVS es un mecanismo esencial y presente en la fisiopatología de esta entidad. Por este mecanismo fisiopatológico, los AINEs tienen sentido como tratamiento de la TVS pues disminuyen la inflamación de la pared venosa y por tanto mejoran los síntomas. Por consiguiente, los AINEs son un tratamiento esencial y coadyuvante, junto a la anticoagulación, en el tratamiento de la TVS (70).

A pesar de esto, los AINEs no parecen tener claros beneficios en la prevención de las complicaciones (14).

Un metaanálisis reciente menciona entre sus conclusiones que los AINEs no parecen tener ningún impacto en el desarrollo de ETV ya que los resultados obtenidos, en cuanto a complicaciones, con el uso de AINEs son similares a los obtenidos en los trabajos que no usan AINEs (93).

Además, en un estudio que compara dalteparina con ibuprofeno y con placebo, demostró que la dalteparina es superior al ibuprofeno en la prevención la extensión de la TVS sin aumentar los eventos hemorrágicos, pero si con similar disminución del dolor. Sin embargo, al cabo del periodo de seguimiento de 3 meses no hubo diferencias entre ambos grupos (97). Es por ello, que el tratamiento con AINEs no reemplaza el tratamiento con anticoagulantes, más bien es complementario a este último.

El alivio sintomático es la finalidad de esta terapia, pero, además ayuda a evitar la progresión. En 2014 un ensayo clínico puso de manifiesto que la utilización de las medias de compresión en la TVS favorecían la regresión del trombo, especialmente cuando se utilizaban de forma precoz (106).

El uso de las medias de compresión ha sido una terapia muy utilizada. En el ensayo clínico Calisto (45) el 83% de los pacientes estaban usando medias de compresión. La International Angiology, en sus guías, recomiendan el uso de

medias de compresión en todos los pacientes con TVS (107). Estas directrices están respaldadas por las guías NICE (87) y SIGN (108).

Los estudios realizados comparando terapias anticoagulantes con cirugía sola han demostrado, en cuanto al tratamiento agudo, la ausencia de diferencias en cuanto al desarrollo de complicaciones en los pacientes con TVS y sí han constatado un incremento de la morbilidad por complicaciones como hematomas y aumento de la incidencia de TVP (109,110). Esto hace que la cirugía, en la actualidad, tenga un papel muy reducido y limitado en el tratamiento de la fase aguda de la TVS y por tanto su papel puede estar limitado a paciente con contraindicación de la terapia anticoagulante (107).

En cuanto a la prevención secundaria en los pacientes que han tenido una TVS, en especial sobre vena varicosa, la cirugía sigue siendo la mejor opción terapéutica con la finalidad de evitar recurrencias (111).

## **G. TRATAMIENTO DE LA TVS EN SITUACIONES ESPECIALES:**

### **a. Cáncer:**

Como se ha mencionado el pronóstico de la TVS en población oncológica es pobre con relación a los pacientes sin patología neoplásica. Esto se traduce en mayor concomitancia de TVP y TEP así como complicaciones de la propia enfermedad neoplásica. Aunque algunos autores abogan por alargar el tiempo de tratamiento o incluso utilizar dosis anticoagulantes de los distintos fármacos, las guías de la NCCN (103,112) se inclinan por tratamiento anticoagulante con fondaparinux o rivaroxaban a dosis profilácticas durante 6 semanas.

La sociedad española de oncología médica (SEOM)(113) realiza unas recomendaciones similares. Sin embargo, añade que ante la persistencia de factores de riesgo (trombosis no asociada a catéter venoso, cáncer avanzado, trombosis múltiple, persistencia de síntomas, tratamiento con terapias que se asocien con aumento del riesgo de trombosis venosa y persistencia de trombosis tras retirada del catéter venoso) se debe valorar la prolongación del tratamiento anticoagulante.

### **b. Embarazo:**

Aunque el ensayo clínico CALISTO (45) estableció la eficacia y seguridad de fondaparinux en el tratamiento de la TSV, excluyó a las mujeres embarazadas. Teniendo en cuenta que algunos componentes del fondaparinux pueden atravesar la barrera placentaria y pueden encontrarse en la sangre de los embriones, los hallazgos del ensayo CALISTO no pueden extrapolarse a mujeres embarazadas y, por tanto, el fondaparinux no se recomienda como tratamiento antitrombótico de primera línea en mujeres embarazadas con TSV (114).

Las pautas de la Sociedad Estadounidense de Hematología han recomendado que las mujeres embarazadas con TSV aguda comprobada sean anticoaguladas con HBPM a dosis profilácticas (115). Esta recomendación también es apoyada por “El Grupo de Trabajo de los Balcanes para la Prevención y el Tratamiento del Tromboembolismo Venoso”, además de otros grupos de trabajo (67,116). En cuanto al diagnóstico de la TVS en pacientes embarazada refieren que debe realizarse mediante ecografía de compresión. En cuanto al tratamiento debe realizarse con HBPM (el Fondaparinux 2,5 mg se debe

considerar como alternativa) a dosis profiláctica durante al menos 6 semanas. En caso de contraindicación del tratamiento parenteral, se debe considerar la administración de tromboprofilaxis mecánica. Además, se debe considerar la continuación del tratamiento más allá de las 6 semanas si el paciente tiene factores de riesgo tromboembólico adicionales.

## **H. COMPLICACIONES DE LA TVS.**

Podemos decir que la TVS no se trata, como se ha especulado a lo largo de la historia, de una afección benigna. Es fundamental, por tanto, realizar un diagnóstico correcto y comenzar de forma precoz con un tratamiento eficaz. El principal objetivo de este diagnóstico precoz y tratamiento eficaz es evitar la progresión desde un sistema venoso superficial al sistema profundo (con el riesgo aumentado de progresar al sistema venoso pulmonar) (9,39,40,60).

Podemos decir de una forma genérica en relación a las complicaciones que un 18,8% de los pacientes con TVS pueden sufrir recurrencia una vez resuelto el primer episodio y hasta un 33,6% puede desarrollar una TVP cuando la vena afectada se trata de una vena sana (29,69). Aproximadamente un 25% de los pacientes con TVS asocia una ETV en el momento del diagnóstico: 23,4% en forma de TVP y un 3,9% en forma de TEP (40,81). Además, los antecedentes de haber padecido una TVS puede aumentar en cuatro el riesgo de desarrollar un futuro TEP (relacionado o no con la TVS) y hasta 6 veces más de riesgo de desarrollar una TVP (39).

En un trabajo realizado exclusivamente en varios Servicios de Urgencias (SU) en Reino Unido con el objetivo de evaluar, tras un seguimiento de 6 meses, la presencia de TVP tras el diagnóstico de TVS, se objetivó que el 4% de los pacientes con diagnóstico de TVS desarrollaron TVP durante el seguimiento de 6 meses (32). Esta incidencia de progresión de la TVS a una TVP oscila en la literatura entre un 8,4% y un 15% (117–119).

En un estudio retrospectivo que incluyó a 211 pacientes, realizado en un SUH español y con la finalidad de evaluar la evolución del trombo por ecografía, se objetivó, a los 15 días del diagnóstico de la TVS, una TVS nueva en el 4,1% de los pacientes, un progresión de la misma en el 1,4% de los pacientes, una TVP proximal en el 0,9% y una TVP distal en el 2,3% de los pacientes. Las variables que se asociaron de forma independiente en la ausencia de complicaciones fueron la presencia de varices y la ausencia de antecedentes de ETV (120).

En otro trabajo cuyo objetivo fue evaluar la carga trombótica de las venas superficiales de los miembros inferiores, objetivaron que hasta un 20% de los pacientes no presentaban una recanalización completa de la TVS (82) tras 6 meses de seguimiento. Por tanto, una de sus conclusiones fue “el proceso de recanalización completa sucede con menos frecuencia que en las venas profundas” (121).

Uno de los objetivos del estudio POST (40), ya mencionado con anterioridad, fue el desarrollo de complicaciones tras los tres meses del diagnóstico de la TVS. Del total de pacientes, un 10% presentó alguna complicación en el seguimiento (2,8% TVP, 3,3% y 1,9 % progresión y recurrencia de la TVS respectivamente y un 0,5% presentó un TEP). Las variables que se asociaron a mayor riesgo de desarrollar cualquier complicación de la TVS fueron el sexo masculino, los pacientes con antecedentes personales de ETV, la enfermedad neoplásica y la presencia de TVS sobre vena sana. En este trabajo hay que añadir que el 23.5% presentaba de forma concomitante una TVP y más de la mitad de estas TVP no eran contiguas a la TVS. Se observó que el 17 % afectaba la extremidad inferior contralateral, mientras que solo el 1 % tenía una TVP aislada en la extremidad contralateral.

En un estudio retrospectivo que se realizó con la finalidad de describir las complicaciones tras un primer diagnóstico de TVS aislada (122), objetivó que el 11,5% de la muestra total (381 pacientes) presentó algún tipo de complicación. Del total de pacientes complicados (44 pacientes), hubo un 36,7% de progresión, un 36,7% de TVP, un 2% presentó recurrencia y un 18,5% presentó un TEP. Un resultado importante del estudio fue que un 6,1% de los pacientes complicados presentó una nueva TVS en otras localizaciones. Las variables independientes que se asociaron al desarrollo de complicaciones, especialmente TVP y/o TEP, fueron la presencia de catéter venoso en los 30 días previos, el antecedente de traumatismo en la semana previa al diagnóstico y la historia de enfermedad neoplásica en el último año.

En el estudio anterior, el 65,9% de los pacientes que presentaron alguna complicación habían recibido tratamiento con HBPM o warfarina. Sin embargo, de los pacientes que no habían sufrido ningún tipo de complicación, el 26% había recibido algún tipo de tratamiento anticoagulante (122). Por tanto, no se objetivó ningún tipo de relación entre la tasa de complicaciones y el tratamiento anticoagulante recibido.

Las guías CHEST (81) justifican la necesidad de la terapia anticoagulante en los pacientes con TVS por la alta prevalencia de concomitancia y las complicaciones posteriores: A los 3 meses del diagnóstico de TVS existen 10 eventos más de ETV por cada 1000 casos. La anticoagulación evita 185 eventos por cada 1000 casos.

En el estudio INSIGHTS-SVT se produjo, a los tres meses de seguimiento, una ETV en el 5,8 % de los pacientes confirmando por tanto el potencial riesgo de complicación de la TVS. Sin embargo, las complicaciones fueron a expensas

principalmente de la extensión y recurrencia de la TVS (4,7 % frente a 1,5 % de TVP y 0,8 % de TEP). En el análisis multivariable, los antecedentes de TVS previos y la extensión de la TVS/longitud del trombo, se identificaron como factores de riesgo asociados con la recurrencia de ETV (58,123).

En el estudio ICARO (60) se describieron 52 pacientes, el 12,7%, con TVP y/o TEP como complicación de la TVS a los 3 años de seguimiento (TVP proximal 7,5%, TVP distal 1,5%, TEP y TVP 2,9%). Los autores describieron tasas anualizadas de 1,3 % (IC 95 % 0,3-3,9 %) con tratamiento anticoagulante y 4,4 % (IC 95 % 3,2-5,8) sin tratamiento anticoagulante. Además, los autores estudian por separado la recurrencia de la TVS como complicación: registraron 100 recurrencias, es decir el 24,3% siendo 91 de ellas tras la suspensión del tratamiento anticoagulante.

En otro trabajo realizado con la idea de ver la incidencia de cáncer en paciente con TVS, se objetivó concomitancia con TVP y/o TEP en el 30.8% de los pacientes en el momento del diagnóstico de la TVS. La TVP se observó concomitantemente en el 27.2% de los pacientes y de 6.2% tenían concomitantemente un TEP (ambas patologías confirmadas con pruebas objetivas) (59).

En el estudio OPTIMEV, de 788 pacientes con TVS, se encontró TVP/TEP concomitantemente en el 29,4 % de los pacientes (41).

El registro RIETE (124) habla de una concomitancia de un 8.5% entre TVP y TVS. Además, en este registro, el 97.4% de los pacientes, independientemente de si tenían concomitancia o no de alguna de estas dos patologías, recibió tratamiento anticoagulante (125). En este trabajo se evaluó la gravedad de la TVP en presencia o ausencia de TVS y los autores objetivan que los pacientes que tenían TVP y TVS de forma concomitante tenían dos veces más riesgo de complicación de tipo TEP que los pacientes que solo tenían TVP (OR: 2,12. IC95% 1,13-3,75), además de tener una tasa similar de recurrencia de TVP, hemorragias mayores o muerte que los pacientes que presentaban únicamente TVP. Así mismo, en el estudio multivariable, las variables que se asociaron al desarrollo de un TEP grave durante el tratamiento anticoagulante eran la presencia de TVP y cáncer y la presencia de TVP y TVS de forma concomitante.



A 3D anatomical illustration of a heart, showing the red ventricles and grey vessels. The heart is rendered in a realistic style with soft lighting and shadows. The background is a dark red gradient with some light spots.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Aunque tradicionalmente se ha considerado a la TVS como una patología de naturaleza benigna con un curso clínico autolimitado, actualmente se conoce que sus potenciales complicaciones pueden ser graves o incluso mortales. La TVS es una enfermedad prevalente con una incidencia elevada que tiene una estrecha relación con la ETV pues comparte factores de riesgo además de estar íntimamente ligada al desarrollo de TVP o TEP. Además, se ha descrito una prevalencia elevada de concomitancia con la TVP, del 26%, y una concomitancia también elevada con el TEP. Esto es en parte, por la fisiopatología de la TVS que favorece la progresión directa o indirecta al territorio venoso profundo.

El diagnóstico de la TVS es heterogéneo pues el uso de la ecografía sigue siendo escaso a pesar de las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Estas guías, recomiendan, además, un tratamiento anticoagulante a un subgrupo de pacientes bien definido, pero también es una recomendación que se cumple escasamente. Por último, la TVS presenta una tasa de complicaciones de tipo ETV (extensión o recurrencia de TVS, TVP o TEP) nada despreciable que hace que el estudio de la TVS, así como el correcto manejo terapéutico de esta entidad sea necesario.

## **1. HIPÓTESIS:**

Las guías de práctica clínica y la evidencia disponible, indican que los pacientes con TVS aislada de miembros inferiores se benefician, en términos de complicaciones de ETV, de un correcto manejo diagnóstico y terapéutico. Sin embargo, la adherencia a estas guías es escasa en los Servicios de Urgencias hospitalarios españoles. Esta escasa adherencia, tendría repercusión e impacto en términos de complicaciones y en especial de complicaciones tromboembólicas. Además, el tratamiento instaurado en urgencias al diagnóstico podría tener impacto en la evolución de los pacientes con un diagnóstico de TVS de miembros inferiores.

## **2. OBJETIVOS:**

### **2.1. Objetivo principal:**

1. Evaluar la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico (realización de ecografía venosa) y terapéutico (instauración de tratamiento anticoagulante) de los pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores en los SUH españoles.

2. Conocer el manejo terapéutico en la práctica clínica diaria de los pacientes con diagnóstico en urgencias de TVS aislada de miembros inferiores confirmada objetivamente por ecografía venosa.
3. Evaluar el impacto del tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias para los pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores confirmada por ecografía venosa de compresión, en su evolución, en términos de complicaciones de ETV (extensión o recurrencia de TVS, TVP o TEP).

## **2.2. Objetivos secundarios:**

- Conocer las características de los pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores en los SUH españoles.
- Evaluar las variables asociadas con la realización de ecografía venosa en urgencias para el diagnóstico objetivo de TVS.
- Evaluar las variables asociadas a la decisión de instauración de tratamiento anticoagulante en urgencias.
- Conocer las características de los pacientes con TVS aislada confirmada objetivamente por ecografía venosa que desarrollan complicaciones de ETV.
- Identificar áreas de mejora en la atención del paciente con TVS aislada de miembros inferiores en los SUH.

A 3D anatomical illustration of a heart, showing the two ventricles in a vibrant red color and the major blood vessels in a light grey color. The heart is set against a dark red background with a subtle bokeh effect of light spots. A semi-transparent dark red horizontal band is positioned across the middle of the image, serving as a background for the text.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. TIPO DE ESTUDIO:**

Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo y multicéntrico.

## **2. ÁMBITO DEL ESTUDIO:**

El ámbito del presente trabajo son SUH. Participaron 18 SUH distribuidos por toda la geografía española. Los centros participantes fueron:

- Complejo Hospitalario Universitario de Albacete
- Hospital Fundación Jiménez Díaz
- Hospital Clinic de Barcelona
- Hospital Clínico San Carlos de Madrid
- Hospital Universitario de la Ribera
- Hospital de Liria
- Hospital de Requena
- Hospital Virgen de Valme
- Hospital General de villarobledo
- Hospital Universitario La Paz
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
- Hospital Universitario Rey Juan Carlos
- Hospital de Sant Creu i Sant Pau
- Hospital Universitario de Getafe
- Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
- Hospital Valle de los Pedroches
- Hospital 12 de Octubre
- Hospital Valle de Nalón

### **3. PERIODO DE INCLUSIÓN:**

El periodo de inclusión estuvo comprendido entre el 1 de enero de 2016 al 31 de mayo de 2017.

### **4. PACIENTES:**

#### **4.1. Criterios de inclusión:**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes atendidos en los SUH participantes en el periodo del estudio con diagnóstico final de TVS en miembros inferiores, con edad igual o superior a 18 años.

#### **4.2. Criterios de exclusión:**

Pacientes con diagnóstico concomitante de TVP o TEP, o indicación de tratamiento anticoagulante por cualquier otra patología (por ejemplo, fibrilación auricular o válvula metálica). Imposibilidad de contacto con el paciente.

### **5. RECOGIDA DE DATOS Y SEGUIMIENTO:**

El investigador principal de cada centro fue el responsable de la inclusión de los pacientes a partir de los informes de alta del SUH durante el periodo del estudio. La recogida de datos se realizó mediante la revisión de los informes de urgencias informatizados.

Se realizó un seguimiento de los pacientes de 180 días. La información necesaria para el seguimiento se obtuvo mediante entrevista telefónica.

### **6. ASPECTOS ÉTICOS:**

El estudio fue aprobado por los Comités Éticos y de Investigación Clínica de los 18 centros participantes y su realización se ha ceñido estrictamente a los principios éticos de la Declaración de Helsinki (126). Al tratarse de un estudio de tipo retrospectivo no hubo modificaciones sobre la práctica clínica habitual de los centros participantes. La decisión de realización de ecografía fue a criterio del médico tratante o según los protocolos establecidos de cada centro participante, así como el tratamiento empleado en urgencias. Dado que se realizó seguimiento y contacto con el paciente se recogió el consentimiento informado de forma verbal.

## **7. VARIABLES DEL ESTUDIO:**

### **7.1. Variables descriptivas:**

- Datos demográficos: edad y sexo.
- Factores de riesgo de ETV/TVS: antecedentes de ETV, trombofilia, cáncer activo, cirugía los 3 meses previos, ingreso médico en los 3 meses previos, viaje de más de 6 horas en los 2 meses previos, tratamiento hormonal, embarazo, parto en los 3 meses previos, tabaquismo activo, inmovilidad y tipo de inmovilidad (total, parcial y reducida), antecedentes de varices en miembros inferiores, portador de vía central, obesidad (índice de masa corporal-IMC  $\geq 30$ ).
- Comorbilidad: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, alcoholismo, cardiopatía isquémica, ictus isquémico, hemorragia cerebral, arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de apnea del sueño, otras enfermedades pulmonares (enfermedad pulmonar intersticial, patología restrictiva, etc), marcapasos/desfibrilador automático implantable (DAI), insuficiencia cardíaca, enfermedad reumatológica, enfermedad inflamatoria intestinal, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sida, demencia, úlcera gástrica, hepatopatía crónica, hemiplejia/tetraplejia.
- Tratamiento habitual.
- Forma de derivación a urgencias: Propia voluntad, especialista en medicina de familia y comunitaria, especialista hospitalario, residencia de ancianos, desconocido.
- Variables clínicas: duración de la sintomatología (días), signos y síntomas de trombosis venosa superficial (cordón doloroso, cordón eritematoso, cordón tumefacto), signos y síntomas de TVP (aumento diámetro de la extremidad, empastamiento, dolor de la extremidad, eritema cutáneo y aumento de temperatura), síntomas de TEP (disnea, dolor torácico y síncope).
- Pruebas complementarias: realización de analítica (hemograma, pruebas de coagulación, dímero-D, función renal), realización de electrocardiograma

(ECG), realización de radiografía de tórax y tomografía computerizada (TC).

- Pruebas diagnósticas: ecografía venosa de compresión. Se ha valorado en este trabajo la realización o no de la ecografía venosa de compresión independientemente de quien haya realizado la prueba.
- Tratamiento en urgencias: medidas físicas, AINEs, antibiótico, antiagregación, cirugía, analgesia y medias de compresión.
- Factores de riesgo hemorrágicos: úlcera gástrica activa, hemorragia 3 meses previos, plaquetas  $<50000$ , ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), cáncer activo, edad  $\geq 85$  años, INR  $\geq 1.5$ , vía venosa central, enfermedad reumática y sexo masculino.

## **7.2. Adherencia a las guías de práctica clínica:**

Para evaluar la adherencia a las guías de práctica clínica en relación con el manejo diagnóstico y terapéutico se recogieron como variables de resultado primarias la realización de ecografía venosa, y la instauración de tratamiento anticoagulante (tipo de tratamiento, duración y dosis) en los SUH.

Las variables de resultado secundarias fueron las complicaciones de ETV a los 6 meses (progresión y recurrencia de TVS, desarrollo de TVP y TEP), complicaciones hemorrágicas y la muerte por cualquier causa.

## **7.3. Impacto del tratamiento anticoagulante en urgencia:**

Para evaluar el impacto del tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias en la evolución de los pacientes, en términos de complicaciones de ETV, se seleccionaron a los pacientes con TVS confirmada por ecografía venosa de compresión durante la atención inicial en urgencias. La variable de resultado primaria fue la incidencia de complicaciones de ETV sintomáticas, que se trató de una variable combinada que incluía TVP, TEP y extensión o recurrencia de la TVS a los 6 meses. Las variables de resultado secundarias incluyeron extensión y recurrencia de la TVS, TEP o TVP sintomáticas, mortalidad global y la combinación de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante. Las complicaciones hemorrágicas se clasificaron como “mayores” o hemorragia no mayor clínicamente relevante.



#### **7.4. Definición de algunas variables:**

- **TVS:** la presencia de un material trombótico en los vasos venosos epifasciales o superficiales. Aunque en la actualidad se precisa de una ecografía para llegar a la definición correcta, en el presente trabajo se incluyen a todos los pacientes con diagnóstico de TVS en el informe médico al alta, de urgencias.
- **Obesidad:** índice de Masa Corporal  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>.
- **Hemorragia mayor:** requerimiento de al menos una transfusión de dos unidades de sangre o más, disminución en 2 g/ dl la hemoglobina, sangrado retroperitoneales, espinales o intracraneales, o hemorragia fatal.
- **Hemorragia clínicamente relevante:** hemorragia aguda o subaguda clínicamente evidente que no cumple los criterios de hemorragia mayor y da lugar a un ingreso hospitalario por hemorragia, tratamiento médico o quirúrgico para la hemorragia, o un cambio en la terapia anticoagulante debido al sangrado.
- **Cáncer:** presencia de cáncer de forma activa o tratamiento activo en el momento del diagnóstico de la TVS o en los 6 meses previos.
- **Progresión:** Progresión de 2 cm del trombo o hasta 3 cm o menos de la unión safeno-femoral.
- **Recurrencia:** Aparición de un nuevo trombo en otra localización o en la misma localización, pero separado al menos 10 cm de la ubicación del primero.
- **Catéter venoso central:** Presencia de dispositivo para extraer sangre y/o administrar tratamiento. Solo se han recogido los pacientes con catéter venoso central encontrados en los miembros inferiores.
- **Medidas físicas:** recomendaciones pautadas por los profesionales que no implique la realización de un tratamiento compresivo, farmacológico o quirúrgico.

- **Vendaje compresivo:** Cualquier tipo de inmovilización de una región anatómica ejerciendo una compresión (no se incluyen férulas o escayolas).
- **Inmovilidad:** 1) Total: realiza la totalidad de su vida en la cama. 2) Parcial: vida cama-sillón, pero no puede caminar por sus propios medios. 3) Reducida: el paciente puede caminar por sus propios medios, pero con ciertas limitaciones.

## **8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

En relación con el análisis estadístico para las variables cualitativas se han utilizado frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se han utilizado medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar –DE– o mediana y rango intercuartilico –RIC–, en caso de asimetría, evaluada según el test de Kolmogorov-Smirnov). Para las comparaciones se ha utilizado el test de la ji cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y el test de la t de Student o el test de la mediana para las variables cuantitativas.

Para evaluar la no adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica se ajustó un modelo de regresión logística múltiple por pasos hacia atrás para evaluar las variables asociadas a la no realización de ecografía venosa de miembros inferiores y no instauración de tratamiento anticoagulante, que incluyó las variables que en el análisis univariable obtuvieron una  $p < 0,10$ .

La bondad de ajuste se evaluó con el test de Hosmer-Lemeshow y la discriminación con el análisis del área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC-COR).

Para evaluar el impacto del tratamiento anticoagulante instaurado en urgencias en la evolución de los pacientes, se evaluó la asociación del tratamiento con el desarrollo de complicaciones de ETV mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox y además se comparó la mediana de tiempo hasta complicación en función del tratamiento, y se elaboraron curvas de supervivencia hasta complicación, comparándolas mediante el método de Log Rank. Para evaluar las variables asociadas a la variable combinada de complicaciones de ETV se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, que incluyó las variables que en el análisis univariable obtuvieron una  $p < 0,10$ .

Se consideró que las diferencias entre grupos eran estadísticamente significativas cuando el valor de la  $p$  era inferior 0,05.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 25.0.



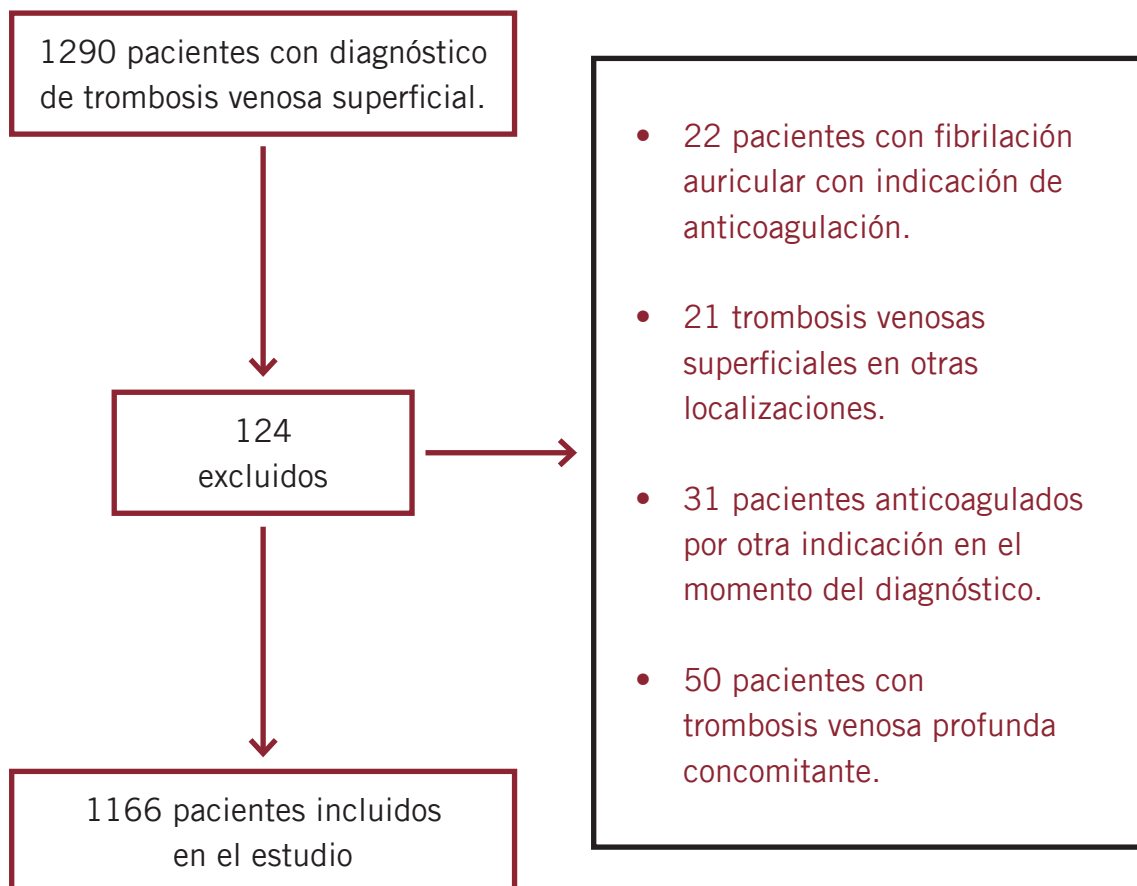
# **RESULTADOS**

Los resultados del presente trabajo se dividirán en dos grandes apartados con la finalidad de responder a los objetivos principales del estudio.

En primer lugar y con el objetivo de conocer las características de los pacientes que acuden al servicio de urgencias y son dados de alta con el diagnóstico final de TVS de miembros inferiores, así como conocer la adherencia a las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico y terapéutico (primer objetivo principal), se aportarán los resultados de los análisis realizados con la muestra general de pacientes con TVS de miembros inferiores diagnosticados en el servicio de urgencias. Este diagnóstico puede ser tanto clínico como por métodos objetivos, fundamentalmente la ecografía venosa de compresión.

En segundo lugar, para conocer el manejo terapéutico, en la práctica clínica diaria, de los pacientes con diagnóstico objetivo de TVS aislada de miembros inferiores (segundo objetivo principal), así como el impacto del tratamiento anticoagulante instaurado en urgencias, en la evolución de los pacientes en términos de complicaciones de ETV (tercer objetivo principal), se seleccionó el subgrupo de pacientes con diagnóstico de TVS aislada confirmado por métodos objetivos, esto es con una ecografía venosa de compresión.

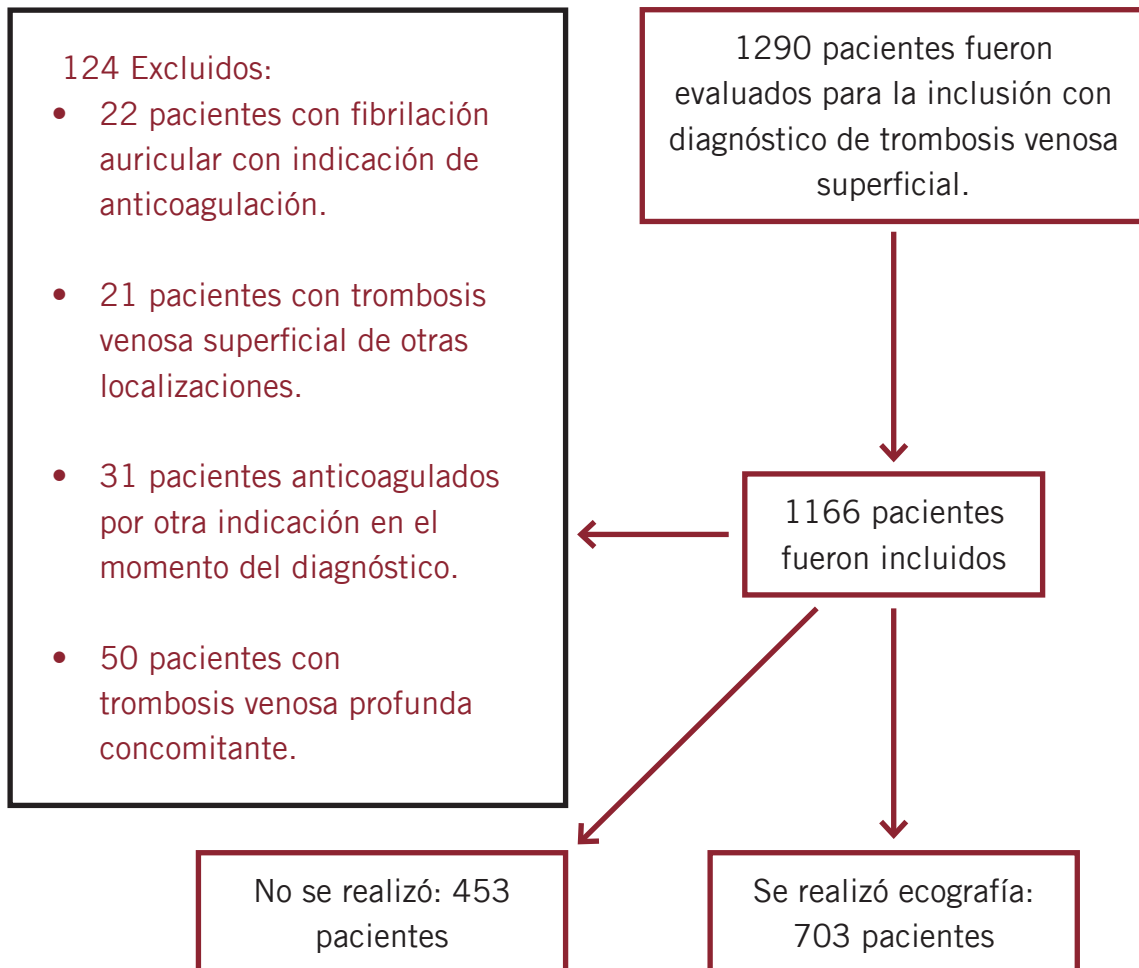
Se incluyeron un total de 1.290 pacientes de los 18 SUH participantes con diagnóstico de TVS. De estos, se incluyeron para el análisis 1.166 pacientes, y fueron ex-cluidos 124 pacientes (figura 1). En cuanto a la muestra de pacientes con TVS confirmada, se realizó ecografía venosa de compresión en 703 pacientes excluyendo, por tanto, 463 pacientes en los cuales se realizó el diagnóstico clínico sin prueba de imagen confirmatoria (figura 2).

**Figura 1: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en la muestra general.**

Los motivos de exclusión fueron los siguientes:

1. 22 paciente anticoagulados por fibrilación auricular
2. 21 pacientes con TVS en otras localizaciones: 4 trombosis de venas perforantes, trombosis de arco venoso del pie, 2 trombosis en vena mediana del antebrazo, trombosis de venas cefálica de miembro superior, 3 trombosis de vena basílica de miembro superior, 1 trombosis de vena yugular, 1 trombosis de vena mamaria, 2 trombosis inframaleolar.
3. 31 pacientes anticoagulados por otra indicación.
4. 50 pacientes, el 3,8%, por presentar TVP concomitante.

**Figura 2: Diagrama de flujo de los pacientes con TVS confirmada.**



Por tanto, se incluyeron un total de 1.166 pacientes de 18 servicios de Urgencias con la siguiente distribución (tabla 2):

**Tabla 2: Distribución de pacientes incluidos por hospital.**

<b>NOMBRE DE HOSPITAL</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES INCLUIDOS</b>
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	<b>104</b>
Fundación Jiménez Díaz	<b>22</b>
Hospital Universitario 12 de Octubre	<b>155</b>
Hospital Clinic de Barcelona	<b>68</b>
Hospital Clínico San Carlos de Madrid	<b>106</b>
Hospital Universitario de la Ribera	<b>20</b>
Hospital de Liria	<b>116</b>
Hospital de Requena	<b>14</b>
Hospital Virgen de Valme	<b>109</b>
Hospital General de villarobledo	<b>14</b>
Hospital Universitario La Paz	<b>23</b>
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla	<b>42</b>
Hospital Universitario Rey Juan Carlos	<b>26</b>
Hospital de Sant Creu i Sant Pau	<b>104</b>
Hospital Universitario de Getafe	<b>125</b>
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca	<b>63</b>
Hospital Valle de los Pedroches	<b>22</b>
H. Valle de Nalon	<b>33</b>



## **A. RESULTADOS DE LA MUESTRA GENERAL:**

### **1. Datos demográficos y factores de riesgo de ETV:**

Los datos demográficos, así como los factores de riesgo de ETV se recogen en la tabla 3.

**Tabla 3: Datos demográficos y Factores de riesgo de ETV.**

<b>DATOS DEMOGRÁFICOS N (%)</b>	
Edad (media ± DE; años)	<b>59,6±16,8</b>
Género (mujer)	<b>792 (67,9)</b>
<b>FACTORES DE RIESGO DE ETV N (%)</b>	
Antecedentes de varices en MMII	<b>744 (63,8)</b>
Antecedentes ETV	<b>284 (24,4)</b>
• TVS	• <b>173 (14,8)</b>
• TVP y/o TEP	• <b>104 (8,9)</b>
Obesidad (IMC ≥30)	<b>264 (22,6)</b>
Tabaquismo activo	<b>195 (16,7)</b>
Inmovilidad	<b>132 (11,3)</b>
• Total	• <b>4 (3,1)</b>
• Parcial (cama/sillón)	• <b>42 (32,8)</b>
• Reducida	• <b>82 (64,1)</b>
Cirugía en los tres meses previos	<b>77 (6,6)</b>
Ingreso médico en los tres meses previos	<b>71 (6,1)</b>
Tratamiento hormonal	<b>54 (4,6)</b>
Cáncer activo	<b>48 (4,1)</b>
Trombofilia conocida	<b>34 (2,9)</b>
Embarazo	<b>24 (2,1)</b>

Parto en los tres meses previos	<b>15 (1,3)</b>
Viaje de más de 6 horas	<b>13 (1,1)</b>
Vía central	<b>8 (0,7)</b>

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. MMII: Miembros inferiores. TVS: Trombosis venosa superficial. TVP: Trombosis venosa profunda. TEP: Tromboembolismo pulmonar. IMC: Índice de masa corporal

La edad media de la muestra total fue de 59,6 años [desviación estándar (DE) 16,8]. El rango de edad estuvo comprendido entre los 19 y 96 años. El 67,9%, 791 pacientes, fueron mujeres y el 32,1%, 374 pacientes, fueron hombres.

En relación a los antecedentes de ETV, el 24,4% de los pacientes tenía antecedentes de ETV: el 14,8% de TVS y el 8,9% de TVP o TEP (94, 6,6%, TVP y 15, el 1,2%, tenía TEP) (ver tabla 3).

En cuanto a la trombofilia, solo estuvo presente en 34 pacientes, el 2,9% de la muestra total. La distribución de trombofilia se recoge en la tabla 4.

**Tabla 4: Distribución de pacientes con trombofilia.**

<b>TROMBOFILIA N (%)</b>	
Mutación G20210A del gen de la protrombina	<b>11 (32,3)</b>
Factor V Leyden	<b>8 (23,5)</b>
Hiperhomocisteína	<b>5 (14,7)</b>
Síndrome Antifosfolípido	<b>4 (11,7)</b>
Deficit proteína C	<b>3 (8,8)</b>
Heterocigosis mutación F VII y niveles elevados de Factor VIII C	<b>2 (5,8)</b>
Mutación homocigota de MTHFR	<b>1 (2,9)</b>

En relación a los pacientes con cáncer, el 4,1% de los pacientes tenía un cáncer activo en el momento del diagnóstico de la TVS. De todos los tipos de cáncer, el cáncer de mama fue el más frecuente con 14 pacientes afectados (1,2%) seguido de cáncer de colon con 7 pacientes (0,6%) y del cáncer de pulmón con 4 pacientes afectados.

En cuanto a los tumores de origen hematológico 3 (0,3%) pacientes tenían un cáncer de tipo linfoma, un paciente con leucemia (0,1%) y 1 paciente con mieloma. De los pacientes con cáncer, 19 pacientes (1,6%) tenían afectación ganglionar y 12 (1%) tenían afectación metastásica.

En cuanto al tratamiento de los pacientes con cáncer, 24 pacientes (2,1%) recibieron tratamiento con quimioterapia, 14 pacientes (1,2%) precisó de tratamiento quirúrgico y 10 pacientes recibieron radioterapia al menos en el momento del diagnóstico o en los 6 meses previos al diagnóstico.

En cuanto al resto de factores de riesgo: el 6,6% fue sometido a una cirugía en los 3 meses previos y el 6,1% precisó de ingreso en los últimos 3 meses por enfermedad médica.

El 63,8% tenía antecedentes de varices en extremidades inferiores. El 22,6% de los pacientes eran obesos. El rango de índice de masa corporal (IMC) estuvo comprendido entre 30 kg/m<sup>2</sup> y 52,54 kg/m<sup>2</sup>. El 17% de los pacientes, fumaba de forma activa.

El 4,6%, 54 pacientes, recibió tratamiento hormonal. 24 pacientes se encontraban embarazadas en el momento del diagnóstico y 15 pacientes tuvieron un proceso de parto y/o puerperio en los últimos 3 meses. Solo 8 pacientes tenían catéter venoso central en zona inguinal.

En cuanto a la inmovilidad, 132 pacientes (11,3%) presentaba algún tipo de inmovilidad: solo 4 pacientes tenían una inmovilidad total, 42 (3,6%) tenían una inmovilidad parcial (vida cama/sillón) y un 7% (82 pacientes) podía moverse, pero con limitaciones.

## **2. Comorbilidades y tratamiento concomitante:**

Las comorbilidades, así como los factores de riesgo cardiovascular están recogidos en la Tabla 5. La mayoría de comorbilidades tuvieron una prevalencia menor del 5%.

Hay que destacar de estas comorbilidades que la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y la dislipemia (DL) fueron las más frecuentes con una prevalencia del 39,4%, 26,5% y 10% respectivamente.

**Tabla 5: Comorbilidades del total de la muestra.**

<b>COMORBILIDADES N (%)</b>	
HTA	<b>459 (39,4)</b>
DM	<b>309 (26,5)</b>
DL	<b>117 (10)</b>
Enfermedad Reumatológica	<b>85 (7,3)</b>
Otros tóxicos	<b>70 (6)</b>
Otras enfermedades pulmonares	<b>58 (5)</b>
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	<b>41 (3,5)</b>
Síndrome de Apnea del sueño	<b>40 (3,4)</b>
Cardiopatía isquémica	<b>36 (3,1)</b>
Ictus isquémico	<b>26 (2,2)</b>
Arteriopatía periférica	<b>23 (2)</b>
Demencia	<b>22 (1,9)</b>
Hepatopatía crónica	<b>21 (1,8)</b>
Úlcera gástrica	<b>18 (1,5)</b>
Insuficiencia cardiaca	<b>14 (1,2)</b>
Virus de la inmunodeficiencia humana	<b>10 (0,9)</b>
Marcapasos/Desfibrilador automático	<b>7 (0,6)</b>
Hemorragia cerebral	<b>6 (0,5)</b>
Enfermedad inflamatoria intestinal	<b>5 (0,4)</b>
Hemiplejia/paraplejia	<b>5 (0,4)</b>
Síndrome de apnea del sueño	<b>3 (0,3)</b>

HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus. DL: Dislipemia. Alcohol y drogas. El tabaco se ha considerado un factor de riesgo de ETV (ver tabla 3).

En cuanto al tratamiento crónico del total de la muestra se recogen en la tabla 6.

Un 18,6% de los pacientes (217 pacientes) tomaba estatinas de forma crónica. Un 28% de los pacientes (340 pacientes) recibía algún tratamiento antihipertensivo [antagonistas de los receptores de aldosterona tipo II (ARAII) o inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA)]. Un 14,2% de los pacientes recibía antiagregantes. Un 6% (69 pacientes) recibía AINEs.

**Tabla 6: Fármacos concomitantes.**

<b>TRATAMIENTO CONCOMITANTE N (%)</b>	
Estatinas	<b>217 (18.6)</b>
IECAS	<b>179 (15.4)</b>
Antiagregación	<b>165 (14.2)</b>
ARA-II	<b>158 (13.6)</b>
Antidepresivos	<b>139 (11.9)</b>
Betabloqueantes	<b>84 (7.2)</b>
AINEs	<b>69 (5.9)</b>
Corticoides	<b>43 (3.7)</b>
Antipsicóticos	<b>32 (2.7)</b>
Hormona tiroidea	<b>26 (2.2)</b>
Quimioterapia	<b>15 (1.3)</b>
Anticonceptivos hormonales	<b>9 (0.8)</b>
Tamoxifeno/raloxifeno	<b>7 (0.6)</b>
Eritropoyetina	<b>1 (0.1)</b>

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina.

ARA II: Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II. AINEs: Antiinflamatorios no Esteroides

### 3. Características clínicas:

Todas las características clínicas se recogen en la tabla 7.

**Tabla 7: Características clínicas.**

<b>SIGNOS Y SÍNTOMAS EN EL MOMENTO DE DIAGNÓSTICO N (%)</b>	
Remitente	
• Especialista medicina familiar y comunitaria	• 431 (37)
• Otros especialistas	• 32 (2,7)
• Residencia	• 5 (0,4)
• Propia voluntad	• 665 (57)
• Desconocido	• 33 (2,8)
Signos de TVS	593 (50,9)
• Cordón tumefacto	• 597 (51,2)
• Cordón eritematoso	• 494 (42,4)
• Cordón doloroso	• 696 (59,7)
Bilateral	38 (3,3)
Dolor extremidad	711 (61)
Aumento de temperatura	401 (34,4)
Aumento de diámetro extremidad	291 (25)
Empastamiento extremidad	162 (13,9)
Síntomas de TVP	158 (13,6)
Síntomas de TEP	6 (0,5)
Eritema cutáneo	445 (38,2)

TVS: Trombosis venosa superficial. TVP: Trombosis venosa profunda. TEP: Tromboembolismo pulmonar.

Del total de pacientes incluidos, más de la mitad acudieron al servicio de urgencias por iniciativa propia. El 37%, 431 pacientes, fueron derivados a urgencias por su médico de Atención Primaria. Un porcentaje muy pequeño, 3,1% de los pacientes fueron derivados desde consulta especializada o desde las residencias de tercera edad para completar la valoración.

La mediana de inicio de síntomas fue de 4 días (RIC: 2-7). En relación a los signos exploratorios necesarios para el diagnóstico clínico, el 50,9% presentó signos TVS: 51,1% presentó cordón tumefacto, 42,4% presentó cordón eritematoso y 59,7% presentó cordón doloroso. El 3,3% de los pacientes tuvo signos de TVS de forma bilateral.

El 13,6% de los pacientes presentó síntomas de TVP y el 0,5% de TEP: 291 pacientes, el 25%, presentó aumento de diámetro de la extremidad, 162 pacientes (13,9%) empastamiento de la extremidad, 445 pacientes (38,2%) eritema cutáneo, 711 pacientes (61%) dolor y 401 pacientes (34,4) presentó aumento de temperatura de la extremidad.

#### **4. Pruebas complementarias:**

En cuanto a las pruebas complementarias, a 71 pacientes (6,1%) se le realizó un electrocardiograma, 55 pacientes se les realizó radiografía de tórax y a 9 (0,8) pacientes se les realizó TC de tórax. A 664 pacientes, 55,2%, se le realizó analítica.

En cuanto al dímero D, se realizó en 544 pacientes, el 46,6%. La media de valor de dímero D fue de 1,4  $\mu$ /dl con un valor mínimo < de 0,1  $\mu$ /dl y un valor máximo mayor de 20  $\mu$ /dl.

#### **5. Pruebas diagnósticas:**

En cuanto a la ecografía venosa, se realizó a 703 pacientes (60,3%). A 7 pacientes (0,6%) se realizó de forma bilateral.

Solo se describe localización de la TVS en un 50,6% de todas las ecografías realizadas (356 pacientes). De las localizaciones descritas en la ecografía, la localización más frecuente fue la safena mayor donde se presentó en 227 pacientes (63,7% de todas las localizaciones descritas) seguido de la safena menor donde se presentó en el 36,5% de los pacientes con localización descrita (130 pacientes) y un 3% (11 pacientes) presentó TVS en los cayados (tanto cayado de safena interna

como safena externa).

Las características diagnósticas de la muestra general se recogen en la tabla número 8.

**Tabla 8: Características diagnósticas.**

<b>CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS N (%)</b>	
Ecografía	<b>703 (60,3)</b>
• Safena mayor	• <b>227 (63,7)</b>
• Safena menor	• <b>130 (36,5)</b>
• Cayado safena	• <b>11 (3,0)</b>
• Safena mayor y menor	• <b>8 (2,2)</b>
• Safena mayor y cayado	• <b>3 (0,8)</b>
• Safena menor y cayado	• <b>1 (0,2)</b>
• Bilateralidad	• <b>7 (1,9)</b>
Analítica	<b>664 (55.2)</b>
Electrocardiograma	<b>71 (6.1)</b>
Radiografía de tórax	<b>55 (4.7)</b>
Tomografía computerizada	<b>9 (0.8)</b>

Así mismo, las características de la muestra general en función de realización o no de ecografía se recoge en la tabla 9.



Tabla 9: Características de la muestra general en función de la realización de ecografía.

Variable	Global (N=1166)	Ecografía (N=703)	No ecografía (N=463)	Valor de P
<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>				
Edad (media ± DE; años)	59,6±16,8	61,5 ± 17,1	56,7±15,9	<0,001
Residencia	792 (67,9)	483 (68,7)	309 (66,7%)	0,48
<b>FACTORES DE RIESGO ETV</b>				
<b>Antecedentes ETV</b>	284 (24,4)	186 (26,5)	98 (21,2)	0,04
• TVS	173 (14,8)	108 (15,4)	65 (14)	
• TVP y/o TEP	104 (8,9)	74 (10,5)	30 (6,5)	
<b>Trombofilia conocida</b>	34 (2,9)	20 (2,8)	14 (3)	0,86
<b>Cáncer activo</b>	48 (4,1)	32 (4,6)	16 (3,5)	0,36
<b>Cirugía en los tres meses previos</b>	77 (6,6)	50 (7,1)	27 (5,8)	0,39
<b>Obesidad (IMC≥30)</b>	264 (22,6)	170 (24,2)	94 (20,3)	0,12
<b>Ingreso médico en los tres meses previos</b>	71 (6,1)	40 (5,7)	31 (6,7)	0,48
<b>Viaje de más de 6 horas</b>	13 (1,1)	8 (1,1)	5 (1,1)	1,00
<b>Tratamiento hormonal</b>	54 (4,6)	35 (5)	19 (4,1)	0,49
<b>Embarazo</b>	24 (2,1)	16 (2,3)	8 (1,7)	0,52
<b>Parto en los tres meses previos</b>	15 (1,3)	10 (1,4)	5 (1,1)	0,78
<b>Tabaquismo activo</b>	195 (16,7)	100 (14,2)	95 (20,5)	0,005
<b>Inmovilidad</b>	132 (11,3)	84 (11,9)	48 (10,4)	0,45
• Total	4 (3,1)	3 (3,7)	1 (2,1)	
• Parcial (cama/sillón)	42 (32,8)	29 (35,8)	13 (27,7)	0,53

• <b>Reducida</b>	82 (64,1)	49 (60,5)	33 (70,2)	
<b>Antecedentes de varices en MMII</b>	744 (63,8)	444 (63,2)	300 (64,8)	0,57
<b>Portador de vía central</b>	8 (0,7)	3 (0,4)	5 (1,1)	0,28

### COMORBILIDADES

<b>Hipertensión arterial</b>	459 (39,4)	307 (43,7)	152 (32,8)	<0,001
<b>Diabetes mellitus</b>	309 (26,5)	195 (27,7)	114 (24,6)	0,24
<b>Dislipemia</b>	117 (10)	80 (11,4)	37 (8)	0,06
<b>Alcoholismo</b>	70 (6)	34 (4,8)	36 (7,8)	0,04
<b>Cardiopatía isquémica</b>	36 (3,1)	26 (3,7)	10 (2,2)	0,14
<b>EPOC</b>	41 (3,5)	25 (3,6)	16 (3,5)	0,93
<b>SAOS</b>	40 (3,4)	29 (4,1)	11 (2,4)	0,11
<b>Otras enfermedades pulmonares</b>	58 (5)	35 (5)	23 (5)	0,10
<b>Enfermedad reumatológica</b>	85 (7,3)	53 (7,5)	32 (6,9)	0,69

### TRATAMIENTO CONCOMITANTE

<b>Antiagregación</b>	165 (14,2)	109 (15,5)	56 (12,1)	0,10
<b>Estatinas</b>	217 (18,6)	139 (19,8)	78 (16,8)	0,21
<b>IECA</b>	179 (15,4)	113 (16,1)	66 (14,3)	0,40
<b>ARA-II</b>	158 (13,6)	99 (14,1)	59 (12,7)	0,51
<b>Betabloqueantes</b>	84 (7,2)	60 (8,5)	24 (5,2)	0,03
<b>Antidepresivos</b>	139 (11,9)	87 (12,4)	52 (11,2)	0,56
<b>Corticoides</b>	43 (3,7)	28 (4)	15 (3,2)	0,51
<b>Antiinflamatorios no esteroideos</b>	69 (5,9)	32 (4,6)	37 (8)	0,01

### VARIABLES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Remitente

• <b>Especialista medicina familiar y comunitaria</b>	431 (37)	285 (40,5)	146 (31,5)	0,002
• <b>Otros especialistas</b>	32 (2,7)	25 (3,6)	7 (1,5)	
• <b>Residencia</b>	5 (0,4)	2 (0,3)	3 (0,6)	
• <b>Propia voluntad</b>	665 (57)	370 (52,6)	295 (63,7)	
• <b>Desconocido</b>	33 (2,8)	21 (3)	12 (2,6)	
<b>Signos de TVS</b>	593 (50,9)	335 (47,7)	258 (55,7)	0,007
• <b>Cordón tumefacto</b>	597 (51,2)	37 (53,1)	224 (48,4)	0,11
• <b>Cordón eritematoso</b>	494 (42,4)	270 (38,4)	224 (48,4)	0,001
• <b>Cordón doloroso</b>	696 (59,7)	396 (56,3)	300 (64,8)	0,004
<b>Bilateral</b>	38 (3,3)	17 (2,4)	21 (4,5)	0,04
<b>Síntomas de TVP</b>	158 (13,6)	132 (18,8)	26 (5,6)	<0,001
<b>Síntomas de TEP</b>	6 (0,5)	5 (0,7)	1 (0,2)	0,41
<b>Aumento de diámetro extremidad</b>	291 (25)	226 (32,1)	65 (14)	<0,001
<b>Empastamiento extremidad</b>	162 (13,9)	133 (18,9)	29 (6,3)	<0,001
<b>Eritema cutáneo</b>	445 (38,2)	313 (44,5)	132 (28,5)	<0,001
<b>Dolor extremidad</b>	711 (61)	474 (67,4)	237 (51,2)	<0,001
<b>Aumento de temperatura</b>	401 (34,4)	277 (39,4)	124 (26,8)	<0,001
<b>Analítica</b>	664 (55,2)	441 (62,7)	203 (43,8)	<0,001
<b>Ecografía</b>	703 (60,3)			
• <b>Bilateral</b>	7 (0,6)	7 (1)	-	0,04
<b>ECG</b>	71 (6,1)	49 (7)	22 (4,8)	0,12
<b>Radiografía de tórax</b>	55 (4,7)	39 (5,5)	16 (3,5)	0,10
<b>TAC</b>	9 (0,8)	7 (1)	2 (0,4)	0,33

DE: Desviación estándar, ETV: Enfermedad tromboembólica venosa, TVS: Trombosis venosa superficial, TVP: Trombosis venosa profunda, TEP: Tromboembolismo pulmonar, IMC: Índice de masa corporal, MMII: Miembros inferiores, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA-II: Antagonistas de los receptores de aldosterona, ECG: Electrocardiograma, TAC: Tomografía computerizada,

Los pacientes que fueron sometidos a ecografía en los SUH participantes eran más mayores ( $p < 0,001$ ) y tenían más antecedentes de ETV ( $p < 0,04$ ). Así mismo tenían una mayor exposición a tóxicos [fumaban más ( $p < 0,005$ ) y eran más alcohólicos ( $p < 0,04$ )]. También eran pacientes más hipertensos y tomaban de forma cónica AINEs ( $p < 0,01$ ) en mayor proporción a los pacientes a los cuales no se les realizó ecografía.

Los pacientes con ecografía tenían más signos de TVP [aumento diámetro de extremidad, empastamiento, dolor de la extremidad, aumento del calor y del eritema cutáneo ( $p < 0,001$ )].

## 6. Manejo terapéutico realizado en urgencias:

Las características del manejo terapéutico realizado en urgencias para la muestra general se recogen en la Tabla 10.

Recibieron AINEs 619 pacientes (53,1%). Así mismo, 423 (36,3%) pacientes recibieron otros analgésicos siendo el analgésico más empleado el paracetamol en 296 pacientes (25,4%). A 480 pacientes (41,2%) se les recomendó empleo de medias de compresión en el informe de urgencias. 18 pacientes (1,5%), recibió tratamiento antiagregante. En 44 (3,8%) pacientes se realizó tratamiento quirúrgico en los 6 meses de seguimiento.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, 898 (77%) pacientes recibieron anticoagulación en el momento del diagnóstico de la TVS. Del total de pacientes, el 75,3% recibió durante todo el tiempo HBPM, de los cuales el 48,2% recibió HBPM a dosis intermedias o terapéuticas, y el 52,1% dosis profilácticas. El 2,2% de los pacientes recibió anticoagulación oral. La mediana de días con tratamiento anticoagulante fue de 22 (RIC: 10-30) y de estos más de 80% recibió el tratamiento más de 10 días.

Tabla 10: Manejo terapéutico en urgencias.

<b>TRATAMIENTO EMPLEADO EN URGENCIAS N (%)</b>	
AINES	<b>619 (53,1)</b>
Medidas físicas	<b>578 (49,6)</b>
Medias de compresión	<b>480 (41,2)</b>
Analgesia	<b>423 (36,3)</b>
• Paracetamol	• <b>296 (25,4)</b>
• Metamizol	• <b>171 (14,7)</b>
• Corticoides	• <b>4 (0,3)</b>
• Opiáceos	• <b>20 (1,7)</b>
Antibiótico	<b>174 (14,9)</b>
Cirugía	<b>44 (3,8)</b>
Antiagregación	<b>18 (1,5)</b>
Tratamiento tópico	<b>214 (18,4)</b>
<b>TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE N (%)</b>	
Total	<b>898 (77)<sup>a</sup></b>
HBPM	<b>882 (75,3)<sup>a</sup></b>
• Dosis profiláctica	• <b>458 (52,1)</b>
• Dosis terapéutica/intermedia	• <b>424 (48,2)</b>
Anticoagulación oral	<b>20 (2,2)<sup>b</sup></b>
Fondaparinux	<b>7 (0,7)<sup>b</sup></b>
Días de anticoagulación Me (RI)	<b>22 (10-30)</b>
Duración ≥ 10 días	<b>742 (82,6)</b>

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos. HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

RI: Rango intercuartílico.

a: Del total de pacientes. b: Del total de anticoagulados.

La heparina más empleada fue la enoxaparina siendo esta empleada en el 82% de los pacientes anticoagulados con HBPM (730 pacientes). La segunda heparina más utilizada fue la bemiparina siendo esta utilizada en 158 pacientes, el 17,9% de los pacientes tratados con HBPM.

El uso del resto de tipos heparinas fue anecdótico: la tinzaparina con un 2,6% de los pacientes anticoagulados con HBPM, dalteparina con 0,2% y nadroparina con 0,1% de los pacientes tratados con HBPM.

En cuanto al fondaparinux, solo el 0,7% de los pacientes lo recibieron como tratamiento anticoagulante para la TVS.

En relación al tratamiento anticoagulante oral, el fármaco más empleado fue el acenocumarol en 19 pacientes. Del resto de anticoagulantes orales disponibles, únicamente se empleó la warfarina y el apixaban ambos en un solo paciente. Las características del tratamiento anticoagulante en función de la realización de ecografía o no se recogen en la tabla número 11.

Tabla 11: Tratamiento anticoagulante.

Variable	Global N 1166 n (%)	Ecografía N =703 n (%)	No Ecografía (N=463) n (%)	Valor de P
<b>Total</b>	898 (77) <sup>a</sup>	591 (84,1)	307 (34,2)	0,001
<b>HBPM</b>	882 (75,3) <sup>a</sup>	574 (81,4)	308 (66,1)	<0,001
• Dosis profiláctica	458 (52,1)	279 (60,7)	181 (39,3)	
• Dosis terapéutica/ intermedia	424 (48,2)	303 (52)	121 (40,4)	
<b>Anticoagulación oral</b>	20 (2,2) <sup>b</sup>	19 (2,7)	1 (0,2)	0,001
<b>Fondaparinux</b>	7 (0,7) <sup>b</sup>	6 (85,7)	1 (14,3)	0,254
<b>Días de anticoagulación Me (RI)</b>	22 (10-30)	30 (15-42)	15 (10-30)	<0,001
<b>Duración ≥ 10 días</b>	742 (82,6)	503 (69,1)	239 (32)	0,001

HBPM: Heparina de bajo peso molecular. RI: Rango intercuartílico.

a: Del total de pacientes. b: Del total de anticoagulados.

El 84,1% de los pacientes a los cuales se les realizó ecografía venosa, recibió tratamiento anticoagulante ( $p < 0,001$ ) siendo la gran mayoría, un 81%, tratamiento con HBPM ( $p < 0,001$ ). A pesar de un porcentaje pequeño, los pacientes con ecografía recibieron, de forma significativa, mayor porcentaje de anticoagulación oral frente a los pacientes que no fueron sometidos a ecografía. Además, la diferencia en la mediana de días de tratamiento anticoagulante también fue estadísticamente significativa en los pacientes con ecografía frente a los pacientes sin ecografía: 30 días de tratamiento con ecografía frente a 15 días de tratamiento sin ecografía (RI 15-42 con ecografía frente a un RI de 10-30 sin ecografía;  $p < 0,001$ ). Además, de los pacientes con ecografía casi el 70% recibió el tratamiento más de 10 días frente a un 32% en los pacientes sin ecografía.

Así mismo, las características de la muestra general en función del empleo de tratamiento anticoagulante se recogen en la tabla número 12.

Tabla 12: Características de los pacientes en función del tratamiento anticoagulante.

Variable	Global N=1166 n (%)	Anticoa- gulado N = 898 N (%)	No Anticoa- gulado N = 268 n (%)	Valor de P
<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>				
Edad (media ± DE; años)	59,6±16,8	59,9±16,8	58,5±16,7	0,23
Género (mujer)	792 (67,9)	618 (68,8)	174 (64,9)	0,23
<b>FACTORES DE RIESGO ETV</b>				
Antecedentes ETV	284 (24,4)	238 (26,5)	46 (17,2)	0,002
• TVS	173 (14,8)	148 (16,5)	25 (9,3)	0,003
• TVP y/o TEP	104 (8,9)	86 (9,6)	18 (6,7)	
Trombofilia conocida	34 (2,9)	29 (3,2)	5 (1,9)	0,30
Cáncer activo	48 (4,1)	37 (4,1)	11 (4,1)	0,10
Cirugía en los tres meses previos	77 (6,6)	62 (6,9)	15 (5,6)	0,45
Obesidad (IMC≥30)	264 (22,6)	217 (24,2)	47 (17,5)	
Ingreso médico en los tres meses previos	71 (6,1)	54 (6)	17(6,3)	0,84
Viaje de más de 6 horas	13 (1,1)	11 (1,2)	2 (0,7)	
Tratamiento hormonal	54 (4,6)	38 (4,2)	16 (6)	0,23
Embarazo Parto en los tres meses previos	24 (2,1)	19 (2,1)	5 (1,9)	1,00
Tabaquismo activo	15 (1,3)	13 (1,4)	2 (0,7)	0,541
Inmovilidad	195 (16,7)	141 (15,7)	54 (20,1)	0,08
• Total	132 (11,3)	106 (11,8)	26 (9,7)	0,34
• Parcial (cama/sillón)	4 (3,1)	2 (1,9)	2 (8)	
	42 (32,8)	36 (35)	6 (24)	0,20



• Reducida	82 (64,1)	65 (63,1)	17 (68)	
Antecedentes de varices en MMII	744 (63,8)	591 (65,8)	153 (57,1)	0,009
Vía central	8 (0,7)	7 (0,8)	1 (0,4)	0,67

### COMORBILIDADES

Hipertensión arterial	459 (39,4)	366 (40,8)	93 (34,7)	0,07
Diabetes mellitus	309 (26,5)	244 (27,2)	65 (24,3)	0,34
Dislipemia	117 (10)	91 (10,1)	26 (9,7)	0,83
Alcoholismo	70 (6)	50 (5,6)	20 (7,5)	0,25
Cardiopatía isquémica	36 (3,1)	26 (2,9)	10 (3,7)	0,49
EPOC	41 (3,5)	33 (3,7)	8 (3)	0,6
SAOS	40 (3,4)	33 (3,7)	7 (2,6)	0,40
Otras enfermedades pulmonares	58 (5)	46 (5,1)	12 (4,5)	0,7
Enfermedad reumatológica	85 (7,3)	69 (7,7)	16 (6)	0,34

### TRATAMIENTO CONCOMITANTE

Antiagregación	165 (14,2)	127 (14,1)	38 (14,2)	1
Estatinas	217 (18,6)	174 (19,4)	43 (16)	0,21
IECA	179 (15,4)	142 (15,8)	37 (13,8)	0,42
ARA-II	158 (13,6)	127 (14,1)	31 (11,6)	0,28
Betabloqueantes,	84 (7,2)	66 (7,3)	18 (6,7)	0,72
Antidepresivos	139 (11,9)	106 (11,8)	33 (12,3)	0,82
Corticoides	43 (3,7)	38 (4,2)	5 (1,9)	0,09
AINEs	69 (5,9)	54 (6)	15 (5,6)	0,80

### VARIABLES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Remitente				
• Especialista medicina familiar y comunitaria	431 (37)	285 (40,5)	146 (31,5)	

• <b>Otros especialistas</b>	32 (2,7)	25 (3,6)	7 (1,5)	
• <b>Residencia</b>	5 (0,4)	2 (0,3)	3 (0,6)	0,002
• <b>Propia voluntad</b>	665 (57)	370 (52,6)	295 (63,7)	
• <b>Desconocido</b>	33 (2,8)	21 (3)	12 (2,6)	
<b>Signos de TVS</b>	593 (50,9)	471 (52,4)	122 (45,5)	0,04
• <b>Cordón tumefacto</b>	597 (51,2)	465 (51,8)	132 (49,3)	0,46
• <b>Cordón eritematoso</b>	494 (42,4)	374 (41,6)	120 (44,8)	0,36
• <b>Cordón doloroso</b>	696 (59,7)	546 (60,8)	150 (56)	0,16
<b>TVS Bilateral</b>	38 (3,3)	27 (3)	11 (4,1)	0,4
<b>Sintomas de TVP</b>	158 (13,6)	124 (13,8)	34 (12,7)	0,63
<b>Sintomas de TEP</b>	6 (0,5)	5 (0,6)	1 (0,4)	1,000
<b>Aumento de diámetro extremidad</b>	291 (25)	224 (24,9)	67 (25)	0,98
<b>Empastamiento extremidad</b>	162 (13,9)	128 (14,3)	34 (12,7)	0,51
<b>Eritema cutáneo</b>	445 (38,2)	358 (39,9)	87 (32,5)	0,02
<b>Dolor extremidad</b>	711 (61)	573 (63,8)	138 (51,5)	<0,001
<b>Aumento de temperatura</b>	401 (34,4)	323 (36)	78 (29,1)	0,03
<b>Analítica</b>	664 (55,2)	500 (55,7)	144 (53,7)	0,57
<b>Ecografía</b>	703 (60,3)	591 (65,8)	112 (41,8)	<0,001
<b>Bilateral</b>	7 (0,6)	5 (0,6)	2 (0,7)	0,7
<b>Electrocardiograma</b>	71 (6,1)	54 (6)	17 (6,3)	0,84
<b>Radiografía de tórax</b>	55 (4,7)	42 (4,7)	13 (4,9)	0,90
<b>Tomografía computerizada</b>	9 (0,8)	6 (0,7)	3 (1,1)	0,43

DE: Desviación estándar. ETVE: Enfermedad tromboembólica venosa. TVS: Trombosis venosa superficial. TVP: Trombosis venosa profunda. TEP: Tromboembolismo pulmonar. IMC: Índice de masa corporal. MMII: Miembros inferiores. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA-II: Antagonistas de los receptores de aldosterona.

En relación a los factores de riesgo de ETV, los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante en los SUH participantes tenían más antecedentes de ETV (26,5%;  $p < 0,04$ ), eran más obesos ( $p < 0,02$ ) y fumaban más de forma activa ( $p < 0,08$ ). Además, los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante tenía de forma significativa más varices en los MMII que los pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante (591 pacientes con varices recibieron tratamiento anticoagulante frente 153 pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante;  $p < 0,009$ ). Así mismo, los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante, tenían algún síntoma de TVS (cordón doloroso, eritematoso o tumefacto;  $p < 0,04$ ). Además, los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante frente a aquellos que no lo recibieron tuvieron de forma significativa más signos de TVP (eritema cutáneo, dolor de la extremidad y aumento de temperatura;  $p < 0,02$ ,  $p < 0,001$  y  $p < 0,03$  respectivamente).

## **7. Adherencia a las guías de práctica clínica:**

Como se ha mencionado, uno de los objetivos del presente trabajo fue conocer la adherencia a las guías de práctica clínica tanto en la realización de ecografía venosa, así como en la instauración del tratamiento anticoagulante en los SUH. Para ello, se ha realizado un estudio multivariable con el fin de conocer las variables que se asocian de forma independiente a la realización de ecografía y la decisión de tratamiento anticoagulante.

Para conocer las variables asociadas a la realización de ecografía o la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante se realizó una regresión logística por pasos hacia atrás. Para ello, se incluyeron las variables que en el análisis univariable tuvieron una P menor de 0,10.

### **7.1. Variables asociadas a la realización de ecografía:**

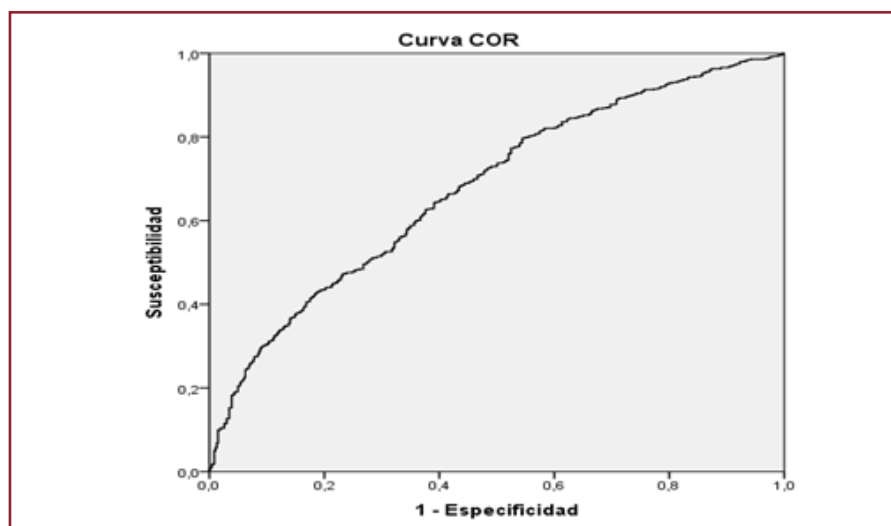
Las variables que se asociaron de forma independiente con la decisión de realizar ecografía venosa de miembros inferiores (tabla 14) fueron la edad [Odds Ratio (OR) 1,01; IC 95%: 1,00-1,02], antecedentes de ETV (OR 1,35; IC 95%: 1,01-1,82), el aumento del diámetro de la extremidad (OR 1,80; IC 95%: 1,28-2,51), el eritema cutáneo (OR 1,70; IC 95%: 1,28-2,27), el dolor en la extremidad (OR 1,37; IC 95%: 1,04-1,79), el empastamiento de la extremidad (OR 2,02; IC 95%: 1,28-3,19) y la no presencia de cordón eritematoso (OR 0,71; IC 95%: 0,55-0,93) (Tabla 27). El ABC-COR del modelo fue de 0,68 (IC 95% 0,65-0,71,  $p < 0,001$ ) (figura 3).

Tabla 13: Variables asociadas con la decisión de realizar ecografía.

Variable	OR	95% IC	P valor
Edad	1,012	1,004-1,020	0,002
Antecedentes de ETV	1,356	1,013-1,816	0,041
Cordón eritematoso	0,712	0,547-0,926	0,011
Diámetro de extremidad	1,795	1,283-2,512	0,001
Empastamiento extremidad	2,021	1,282-3,185	0,002
Eritema cutáneo	1,701	1,275-2,269	<0,001
Dolor extremidad	1,367	1,044-1,791	0,023

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa, OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza

Figura 3: Curva ROC y área bajo la curva de la decisión de realizar ecografía.



## 8. Variables asociadas a la decisión de tratamiento anticoagulante:

Las variables asociadas de forma independiente con la decisión de tratamiento anticoagulante fueron (tabla 15): antecedentes de ETV (OR 1,60; IC 95%: 1,12-2,30), antecedentes de varices (OR 1,40; IC 95%: 1,12-2,30), la presencia de

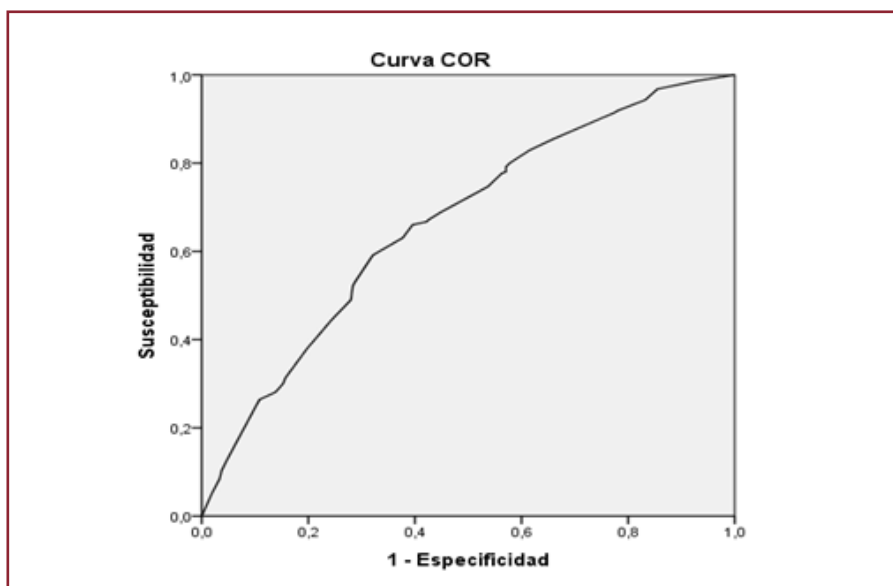
dolor en la extremidad (OR 1,44; IC 95%: 1,08-1,91) o cordón doloroso (OR 1,30; IC 95%: 0,97- 1,73) y la realización de ecografía venosa (OR 1,60; IC 95%: 1,94-3,45) (Tabla 28). El ABC-COR del modelo fue de 0,67 (IC 95% 0,63-0,70,  $p < 0,001$ ) (figura 4).

**Tabla 14: Variables asociadas a la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante en urgencias.**

Variable	OR	95% IC	P valor
<b>ETV previa</b>	1,604	1,120-2,298	0,010
<b>Antecedentes de varices</b>	1,399	1,046-1,871	0,024
<b>Dolor extremidad</b>	1,435	1,078-1,909	0,013
<b>Ecografía venosa</b>	2,588	1,943-3,449	<0,001
<b>Cordón doloroso</b>	1,295	0,970-1,730	0,080

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa, OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza

**Figura 4: Curva ROC y área bajo la curva de la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante.**



## 9. Complicaciones en el seguimiento de la muestra general (variables resultado secundarias):

Las complicaciones durante el seguimiento a 180 días se recogen en la Tabla 13.

**Tabla 15: Complicaciones durante el seguimiento.**

<b>COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO (%)</b>	
<b>Días hasta complicación: Mediana (RI)</b>	77 (19-154)
<b>Complicación a los 90 días</b>	68 (5,8)
<b>Complicación a los 180 días</b>	104 (8,9)
<b>Progresión de la TVS</b>	42 (3,6)
<b>Recurrencia de la TVS</b>	54 (4,6)
<b>TVP</b>	21 (1,8)
<b>TEP</b>	11 (0,9)
<b>Hemorragia a los 180 días</b>	17 (1,5)
• <b>Hemorragia mayor</b>	5 (29,4)
<b>Nueva enfermedad neoplásica</b>	18 (1,5)
<b>Muerte a los 180 días</b>	16 (1,4)

RI: Rango intercuartílico. TVS: Trombosis venosa superficial. TVP: Trombosis venosa profunda.

TEP: Tromboembolismo pulmonar

La mediana de días hasta la complicación de los pacientes, independientemente de si estaban o no tratados con anticoagulación, fue de 77 días (RIC: 19-154). Del total de pacientes incluidos, el 5,8% (68 pacientes) se complicaron a los 90 días y el 8,9% (104 pacientes) a los 180 días. Del total de pacientes, la complicación más frecuente fue la recurrencia de TVS que se presentó en 54 pacientes (4,6%), seguida de la progresión de la TVS que se presentó en 42 pacientes (3,6%). El 1,8% de los pacientes desarrolló TVP y el 0,9% TEP en el seguimiento.

Solo 17 pacientes (1,5%) sangraron siendo un sangrado clínicamente relevante en 8 pacientes y un sangrado mayor en 5 pacientes.

Durante el seguimiento, fueron diagnosticados de nueva enfermedad neoplásica 18 pacientes (1,5%).

Hubo 16 muertes (1,4%): Una de las muertes fue por TEP, una por TCE en paciente anticoagulado y 4 muertes fueron por enfermedad neoplásica o por complicaciones de la misma.

## **B. RESULTADOS DE LOS PACIENTES CON TVS AISLADA CONFIRMADA OBJETIVAMENTE POR ECOGRAFÍA:**

Este segundo apartado de resultados es con el fin de conocer el tratamiento empleado en SUH en pacientes con diagnóstico de TVS aislada, así como el impacto del tratamiento empleado en urgencias en términos de complicación tromboembólica. Se seleccionaron para ello el subgrupo de pacientes con diagnóstico de TVS confirmado por ecografía.

Para responder a estos objetivos, hablaremos primero de las variables descriptivas de esta muestra, las características del tratamiento anticoagulante y tras ello se reflejarán las variables que se asociaron de forma independiente al riesgo de complicación de los pacientes con TVS diagnosticada en SUH.

Para este segundo análisis, se incluyeron un total de 703 pacientes con diagnóstico de TVS aislada confirmada por método objetivo (figura 2).

### **1. Variables descriptivas de los pacientes con TVS aislada confirmada:**

Todas las variables relacionadas con los factores de riesgo, la comorbilidad, el tratamiento concomitante, las variables clínicas y las pruebas complementarias, así como el tratamiento no anticoagulante empleado en SUH se recogen en la tabla 14.



Tabla 16: Características generales de los pacientes con TVS confirmada en función del desarrollo o no complicaciones.

	Total N=703	Complicados N=64	No complicados N=639	Valor de P
<b>DATOS DEMOGRÁFICOS</b>				
Edad, años Me (DE)	61,5±17,1	58,373 ±16,94	61,826±17,06	0,123
Sexo (mujer) n (%)	483 (68,7)	40 (62,5)	443 (69,3)	0,261
<b>FACTORES DE RIESGO ETV N(%)</b>				
ETV previa	186 (26,5)	29 (45,3)	157 (24,6)	<0,001
TVS	108 (15,4)	16 (25)	92 (14,4)	0,025
TVP o TEP	74 (10,5)	13 (20,3)	61 (9,5)	0,007
Trombofilia conocida	20 (2,8)	5 (7,8)	15 (2,3)	0,028
Cáncer	32 (4,6)	3 (4,7)	29 (4,5)	0,572
Cirugía mayor (3 meses previos)	50 (7,1)	2 (3,1)	48 (7,5)	0,304
IMC ≥30 Kg/ m2	170 (24,2)	16 (25)	154 (24,1)	0,879
Ingreso médico hospitalario (3 meses previos)	40 (5,7)	4 (6,2)	36 (5,6)	0,777
Viaje prolongado (> 6 horas)	8 (1,1)	4 (6,2)	4 (0,6)	0,003
Terapia hormonal sustitutiva	35 (5)	3 (4,7)	32 (5)	0,603
Embarazo	16 (2,3)	0 (0)	16 (2,5)	0,385
Puerperio	10 (1,4)	0 (0)	10 (1,6)	0,611
Fumador activo	100 (14,2)	12 (18,8)	88 (13,8)	0,264
Inmovilidad	84 (11,9)	9 (14,1)	75 (11,7)	0,547
Varices	444 (63,2)	41 (64,1)	403 (63,1)	0,495

**Catéter venoso central**      3 (0,4)      0 (0)      3 (0,5)      0,751

### COMORBILIDADES N(%)

<b>Hipertensión arterial</b>	307 (43,7)	29 (45,3)	278 (43,5)	0,83
<b>Diabetes mellitus</b>	195 (27,7)	25 (39,1)	170 (26,6)	0,04
<b>Dislipemia</b>	80 (11,4)	7 (10,8)	73 (11,4)	1,00
<b>Alcoholismo</b>	34 (4,8)	4 (6,2)	30 (4,7)	0,540
<b>Cardiopatía isquémica</b>	26 (3,7)	0 (0)	26 (4,1)	0,158
<b>Ictus</b>	17 (2,4)	2 (3,1)	15 (2,3)	0,662
<b>Enfermedad arterial periférica</b>	16 (2,3)	2 (3,1)	14 (2,2)	0,650
<b>EPOC</b>	25 (3,6)	1 (1,6)	24 (3,8)	0,719
<b>SAOS</b>	29 (4,1)	0 (0)	29 (4,5)	0,099
<b>Otras enfermedades pulmonares</b>	35 (5)	9 (14,1)	26 (4,1)	0,003
<b>Enfermedad reumatológica</b>	53 (7,5)	8 (12,5)	45 (7)	0,132

### TRATAMIENTO HABITUAL N(%)

<b>Antiagregación</b>	109 (15,5)	10 (15,6)	99 (15,5)	1,000
<b>Estatinas</b>	139 (19,8)	14 (21,9)	125 (19,6)	0,624
<b>IECA</b>	113 (16,1)	14 (21,9)	99 (15,5)	0,210
<b>ARA- II</b>	99 (14,1)	10 (15,6)	89 (13,9)	0,706
<b>Betabloqueantes</b>	60 (8,5)	7 (10,9)	53 (8,3)	0,479
<b>Antidepresivos</b>	87 (12,4)	11 (17,2)	76 (11,9)	0,231
<b>Corticoides</b>	28 (4)	2 (3,1)	26 (4,1)	1,000
<b>AINE</b>	32 (4,6)	7 (10,9)	25 (3,9)	0,020

### SÍNTOMAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS N(%)

<b>Cordón tumefacto</b>	373 (53,1)	27 (42,2)	346 (54,1)	0,087
<b>Cordón eritematoso</b>	270 (38,4)	19 (29,7)	251 (39,3)	0,140

<b>Cordón doloroso</b>	396 (56,3)	33 (51,6)	363 (56,8)	0,431
<b>TVS bilateral</b>	17 (2,4)	2 (3,1)	15 (2,3)	0,647
<b>Aumento de diámetro</b>	226 (32,1)	22 (34,4)	204 (31,9)	0,676
<b>Empastamiento extremidad</b>	133 (18,9)	9 (14,1)	124 (19,4)	0,402
<b>Eritema cutáneo</b>	313 (44,5)	27 (42,2)	286 (44,8)	0,398
<b>Dolor extremidad</b>	474 (67,4)	44 (68,8)	430 (67,3)	0,467
<b>Aumento de temperatura</b>	277 (39,3)	33 (51,6)	244 (38,2)	0,044

### TRATAMIENTO EMPLEADO EN URGENCIAS (EXCEPTO ANTICOAGULANTE) N (%)

<b>Terapia de compresión</b>	322 (45,8)	36 (56,2)	286 (44,8)	0,088
<b>AINE</b>	315 (44,8)	27 (42,2)	288 (45,1)	0,694
<b>Antibiótico</b>	105 (14,9)	13 (20,3)	92 (14,4)	0,201
<b>Antiagregación</b>	12 (1,7)	3 (4,7)	9 (1,4)	0,087
<b>Cirugía</b>	23 (3,3)	1 (1,6)	22 (3,4)	0,713
<b>Analgesia</b>	238 (33,9)	22 (34,4)	216 (33,8)	0,514
<b>Tratamiento tópico</b>	155 (22)	15 (23,4)	140 (21,9)	0,753

m: media; DE: desviación estándar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVS: trombosis venosa superficial; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de aldosterona.

La edad media fue 61 años, y un 68,7% fueron mujeres. El 24% eran obesos y el 63% tenía varices. El 26,5% tenía antecedentes personales de ETV, incluido TVS en el 15,4% y TVP o TEP en el 10,5%. Un 4,6% tenía cáncer activo. La hipertensión arterial (43,7%) y la diabetes mellitus (27,7%) fueron las comorbilidades más frecuentes.

En cuanto a las características clínicas, la mediana de tiempo de síntomas fue de 4 días (RIC 2-7), y se presentó con mayor frecuencia como pierna dolorosa (67,4%), cordón doloroso (56,3%) y cordón tumefacto (53,1%). Respecto al manejo terapéutico (no anticoagulante) realizado en urgencias y durante el seguimiento,

al 45,8% de los pacientes se les indicó en el informe de alta tratamiento no farmacológico compresivo (media o vendaje) y se indicó antiinflamatorios no esteroideos (AINE) al 44,8%.

## 2. Tratamiento anticoagulante empleado en urgencias:

La mayoría de los pacientes (84,1 %) recibió anticoagulación al diagnóstico de TVS en el SUH (Tabla 15). Se prescribió HBPM para el tratamiento inicial y a largo plazo en la mayoría de ellos (81,3 %). Casi la mitad recibió dosis profilácticas y la otra mitad dosis intermedias/terapéuticas. Se administró fondaparinux a 6 pacientes (0,9%) y anticoagulantes orales a 19 (2,7%). La mediana de tratamiento anticoagulante fue de 30 días (RIC 15- 42). Recibieron anticoagulación durante más de 9 días 503 pacientes (71,6%), y durante 45 días, o más, 126 (17,9%).

**Tabla 17: Tratamiento anticoagulante en función del desarrollo de complicación.**

	Total N=703 n (%)	Complicados N=64 n (%)	No complicados N= 639 n (%)	Valor de P
<b>Anticoagulación total (%)</b>	591 (84,1)	55 (85,9)	536 (83,9)	0,858
<b>HBPM (%)</b>	581 (82,6)	53 (82,8)	528 (82,6)	
• <b>Dosis profiláctica</b>	279 (48)	17 (32)	262 (49,6)	0,020
• <b>Dosis intermedia/ terapéutica</b>	302 (52)	36/53 (67,9)	266 (50,4)	
<b>Anticoagulación oral (%)</b>	19 (2,7)	2 (3,1)	17 (2,7)	0,689
<b>Fondaparinux (%)</b>	6 (0,8)	0 (0)	6 (0,9)	-
<b>Días de anticoagulación Me (RIQ)</b>	30 (15-42)	30 (15-30)	30 (14-42)	0,906
<b>Duración de la anticoagulación ≥ 10 días (%)</b>	503 (71,6)	49 (76,6)	454 (71)	0,351

<b>Anticoagulados en el momento de la complicación (%)</b>	15 (2,1)	15 (23,4)	-	-
--	----------	-----------	---	---

Me: mediana; RIQ: rango intercuartílico; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AVK: antagonistas de la vitamina K; ACOD: anticoagulante oral de acción directa.

### 3. Evolución:

Los resultados a los 180 días se muestran en la Tabla 16. La variable primaria de complicación de ETV combinada ocurrió en 64 pacientes (9,1%), 43 (6,1%) en los primeros 90 días. La mediana de tiempo hasta la complicación fue 65 días (RIC 15-98). La recurrencia de TVS fue la complicación más frecuente y ocurrió en 34 (4,8%), la extensión de TVS en 30 (4,3%) y se diagnosticaron TVP o TEP en 9 (1,3%) y 6 (0,9%) pacientes a los 6 meses, respectivamente. Tuvieron sangrado clínicamente relevante 12 pacientes (1,7%) y sangrado mayor 9 (1,3%). En total, 4 pacientes (0,6%) fallecieron, de los cuales uno fue por TEP y ninguno por hemorragia.

**Tabla 18: Complicación en función del tratamiento anticoagulante de los pacientes con diagnóstico de TVS confirmada.**

	<b>Total N= 703 n (%)</b>	<b>Anticoa gulados N=591 n (%)</b>	<b>No anticoa gulados N= 112 n (%)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Complicación de ETV a los 90 días n (%)</b>	43 (6,1)	36 (6,1)	7 (6,2)	0,543
<b>Complicación de ETV a los 180 días n (%)</b>	64 (9,1) 58,5	55 (9,3)	9 (8) 11	0,858
<b>Días hasta complicación Me (RIQ)</b>	(15,5-97,8)	66 (21-108)	(4,5- 55,5)	0,009
<b>Extensión TVS n (%)</b>	30 (4,3)	23 (3,9)	7 (6,2)	0,303
<b>Recurrencia TVS n (%)</b>	34 (4,8)	30 (5,1)	4 (3,6)	0,635

<b>TVP n (%)</b>	9 (1,3)	9 (1,5)	0 (0)	0,368
<b>TEP n (%)</b>	6 (0,9)	5 (0,8)	1 (0,9)	0,648
<b>Hemorragia clínicamente relevante n (%)</b>	12 (1,7)	9 (1,5)	3 (2,7)	0,418
<b>Hemorragia mayor n (%)</b>	9 (81,8)	7 (87,5)	2 (66,7)	0,491
<b>Mortalidad por cualquier causa n (%)</b>	4 (0,6)	3 (0,5)	1 (0,9)	0,501

Me: mediana; RIQ: rango intercuartílico, TVS: trombosis venosa superficial, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia pulmonar,

#### 4. Variables asociadas a la complicación de ETV:

Uno de los objetivos principales del presente trabajo fue evaluar las características de los pacientes que desarrollaron complicaciones de ETV, y concretamente si el tratamiento anticoagulante se asociaba de forma independiente. Para ello, se utilizó la muestra de pacientes con diagnóstico de TVS confirmada por método objetivo.

Para conocer y evaluar las variables asociadas a la variable combinada de complicaciones de ETV se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox por pasos hacia atrás, que incluyó las variables que en el análisis univariable obtuvieron una  $p < 0,10$ .

Las variables asociadas de forma independiente con las complicaciones de la TVS fueron (tabla 17): antecedentes de ETV [Hazard Ratio ajustada (HRa) 2,198; IC 95%: 1,335-3,618], viaje prolongado (>6 horas) (HRa 8,317; IC 95%: 2,981-23,205), patología pulmonar (no EPOC) (HRa 2,751; IC 95%: 1,341-5,646) tratamiento concomitante con AINE (HRa 2,610; IC 95%: 1,180-5,774) y aumento de temperatura cutánea (HRa 1,635; IC 95%: 0,995-2,685). El ABC-COR del modelo fue de 0,705 (IC 95% 0,636-0,773,  $p < 0,001$ ).

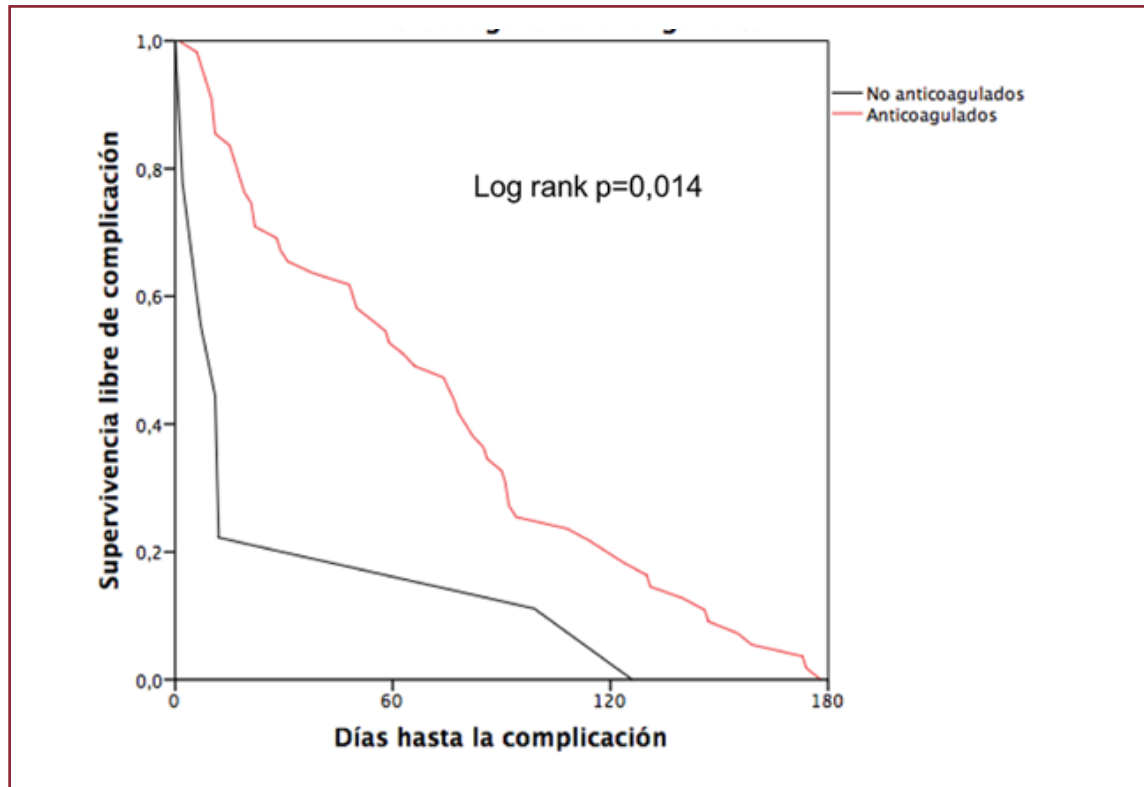
Tabla 19: Variables asociadas al desarrollo de complicación.

Variable	HAZARD RATIO cruda	HAZARD RATIO ajustado	IC 95%	P valor
<b>Enfermedad tromboembólica venosa previa</b>	2,380	2,198	1,335-3,618	0,002
<b>Viaje prolongado (&gt;6 horas)</b>	8,012	8,317	2,981-23,205	<0,001
<b>Patología pulmonar (no EPOC)</b>	3,466	3,118	1,341-5,646	0,006
<b>Tratamiento previo con AINE</b>	2,772	3,211	1,180-5,774	0,018
<b>Aumento de Temperatura cutánea de la extremidad</b>	1,670	1,795	0,995-2,685	0,05

IC: Intervalo de confianza; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica;  
AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

El tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias no se asoció con las complicaciones, Sin embargo, los pacientes que recibieron anticoagulación al diagnóstico (cualquier tipo, dosis y duración) tuvieron una mediana de tiempo hasta la complicación significativamente superior a aquellos que no fueron anticoagulados [66 (RIQ 21-108) vs 11 (RIQ 4,5-55,5),  $p=0,009$ ] (Tabla 16) y las curvas de supervivencia fueron significativamente distintas ( $p=0,014$ ) (Figura 5). Además, los pacientes que se complicaron lo hicieron mientras recibían terapia anticoagulante en un 23,4% (15 pacientes), mientras que la mayoría se complicaron sin estar anticoagulados en el momento de la complicación [49 (76,6%) pacientes] (Tabla 15).

**Figura 4: Curva ROC y área bajo la curva de la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante.**







# **DISCUSIÓN**

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que describe las características y el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores en los SUH, y el primer registro español de TVS, con una muestra de más de 1.000 pacientes de 18 SUH distribuidos por todo el territorio español.

Se observó una gran heterogeneidad y una escasa adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con TVS diagnosticados en los SUH. No se realizó ecografía venosa en urgencias en 1 de cada 2-3 pacientes, y no se prescribió tratamiento anti-coagulante en 1 de cada 4.

Además, al evaluar la incidencia de complicaciones y el manejo terapéutico en el subgrupo de pacientes con diagnóstico confirmado, por ecografía, de TVS aislada de extremidades inferiores, observamos que, a pesar de una alta tasa de inicio de anticoagulación en el momento del diagnóstico de TVS en urgencias, el desarrollo de complicaciones de ETV en el seguimiento durante 6 meses fue alto (9,1%). Además, los pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante al diagnóstico en urgencias presentaron las complicaciones de forma más precoz. Sin embargo, el efecto protector de la anticoagulación se pierde en el seguimiento debido al desarrollo de complicaciones tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Este resultado podría explicarse de forma parcial por una mala adherencia a las recomendaciones de las guías internacionales de práctica clínica en cuanto al tratamiento recibido (tipo de molécula, dosis y duración).

## **A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES:**

Las características de los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron similares a estudios previos: la edad media fue de 60 años, el predominio de diagnósticos fue en mujeres y con un porcentaje elevado de pacientes con obesidad y con antecedentes de ETV (14,29,40,45). Únicamente, la presencia de varices fue inferior a lo observado previamente en otros estudios (63,8% frente al 86,3% del estudio POST (40)), probablemente por tratarse de un estudio retrospectivo, con infraestimación de este antecedente, por no estar reflejados en los informes médicos entre los antecedentes. Aunque este porcentaje se asemeja al porcentaje que se obtuvo en el meta-análisis de Duffet et al (93) donde llegó al 65,5%.

La presencia de TVS sobre vena sana o varicosa tiene connotaciones pronósticas muy relevantes. En el estudio OPTIMEV (41) encontraron que la aparición de TVS en venas no varicosas aumentaba el riesgo de TVP concomitante (OR 1,8; IC 95% 1,1-2,7), mientras que la aparición de TVS en venas varicosas no presentaba una correlación significativa ( $p > 0,05$ ). Sobreira et al (127) reportaron hallazgos similares mostrando que la probabilidad de aparición de TVP era hasta nueve veces mayor (OR 9.09; IC 95% 1.75-50.00) en TVS sobre venas no varicosas. En el ensayo clínico STEFLUX, uno de los factores de riesgo de recurrencia de TVS fue la ausencia de varices (44). Además, la presencia de TVS sobre vena no varicosa se asociaba de forma independiente a mayor riesgo de complicaciones, al igual que en otros estudios (46).

En nuestro trabajo, sólo un 4,1% de los pacientes con TVS tenían un cáncer activo. Este dato es similar a numerosos estudios (36,41,62,56): En el estudio POST el 6% de los pacientes tenía un cáncer activo en el momento de diagnóstico de la TVS (40). En el estudio STEPH, el 7,9% de los pacientes tenía un cáncer activo (31). En el estudio INSIGHT-SVT el 7% de los pacientes tenía cáncer activo (58). En el estudio OPTIMEV, de 556 pacientes con TVS aislada, 28 pacientes (5,0 %) tenían cáncer activo y 16 pacientes (2,9 %) tenían antecedentes de cáncer (41). En el ensayo clínico PERSEUS, de 978 pacientes con TVS aislada, sólo 29 pacientes (3,0 %) tenían cáncer activo y 66 pacientes (6,7 %) tenían antecedentes de cáncer (128). Por tanto, la prevalencia de cáncer en pacientes con TVS aislada es inferior a la de la TVP o TEP (donde las tasas de ETV asociada al cáncer se encuentran entre un 4% y un 20% (56)).

Sin embargo, en otros registros, la prevalencia fue algo mayor: en el estudio

SURPRISE la incidencia de cáncer fue casi del 10% pero esta elevada prevalencia se explica por los criterios de inclusión del ensayo, ya que los pacientes incluidos debían ser de alto riesgo, siendo uno de estos criterios la presencia de cáncer activo (100). En un estudio reciente (129), la prevalencia del cáncer fue del 8,7% en pacientes con TVS. En nuestro trabajo, la presencia de cáncer fue similar en la muestra total, así como en el subgrupo de pacientes con TVS confirmada por ecografía y por tanto excluida la concomitancia con la TVP en el momento del diagnóstico de la TVS. En cualquier caso, el cáncer es un factor de riesgo para el desarrollo de ETV, ya sea en forma de TVS, TVP o TEP (130).

La presencia de cáncer activo en el momento del diagnóstico de la TVS se asocia, además, a mayor prevalencia de TVP concomitante. En el estudio POST, del total de pacientes con cáncer, un 12,7% tenía concomitantemente una TVP y/o un TEP. En varios trabajos publicados (31,37,40) la presencia de cáncer, la edad mayor de 75 años y la ausencia de varices se clasificaron como factores de riesgo independientes para la presencia de TVP concomitante. En un estudio publicado recientemente, el cáncer fue el factor que más se asociaba con la presencia de TVP o TEP de forma concomitante (129).

Además, la presencia de cáncer en el momento del diagnóstico de la TVS aumenta el riesgo de desarrollo de complicaciones posteriores. El sexo masculino, la insuficiencia venosa grave, la TVS en vena no varicosa, los antecedentes de TVP o TEP y los antecedentes de cáncer se han considerado los principales factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones tras el diagnóstico de una TVS (43,46). Un subanálisis del estudio OPTIMEV concluye que los pacientes con cáncer y TVS tienen mal pronóstico, similar al de los pacientes con TVP relacionada con el cáncer. La alta tasa de complicaciones en forma de TVP o TEP sugiere que estos pacientes pueden necesitar un tratamiento anticoagulante de mayor duración (131).

## **B. ADHERENCIA A LAS RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

### **1. Manejo diagnóstico en urgencias:**

El diagnóstico de la TVS es fundamentalmente clínico (29,35,69). Sin embargo, la realización de ecografía venosa se recomienda para evaluar las características de la trombosis en los pacientes con sospecha clínica de TVS (72) (tamaño del coágulo y localización, distancia a los cayados, afectación de arterias perforantes, trombosis sobre vena sana o varicosa), pero además para descartar la presencia concomitante de TVP, que se puede dar hasta en uno de cada 5 pacientes (39,72,103). Los estudios y registros publicados previamente solo incluyen pacientes con diagnóstico confirmado por ecografía de TVS (40,44,45,60,96,100) por lo que no hay referencia en este sentido, sobre la adherencia a las recomendaciones en cuanto al manejo diagnóstico de los pacientes con esta sospecha que acuden a urgencias.

En nuestro trabajo, no se realizó ecografía venosa a 1 de cada 2-3 pacientes. Esta escasa adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica puede obedecer a varias causas. En primer lugar, la falta de disponibilidad de la misma en tiempo y lugar adecuado, dado que no todos los centros disponen de radiólogo de presencia o urgenciólogos con experiencia en ecografía a pie de cama para esta entidad pues en términos ecográficos y de técnica, la ecografía de la TVS es más laboriosa que la ecografía para TVP (84,132). En segundo lugar, al desconocimiento por parte del médico responsable de la necesidad de realización de dicha prueba para valorar la extensión de la TVS en el propio territorio superficial y la existencia de afectación del sistema profundo, hallazgos que pueden modificar tanto la duración como la intensidad del tratamiento anticoagulante.

Las variables que se asociaron a la decisión del médico para realizar la ecografía fueron la edad, el antecedente de ETV previa y sintomatología sugestiva de TVP (aumento de diámetro, empastamiento, eritema y dolor de la extremidad). Estas variables se asocian a una mayor probabilidad de TVP concomitante y, por lo tanto, es esperable que aumenten la sospecha del médico y la necesidad de realizar una prueba complementaria como la ecografía venosa para descartar la TVP. Sin embargo, la presencia de cordón eritematoso como sintomatología sugestiva de TVS se asoció con mayor probabilidad de no indicar la ecografía, probablemente porque la evidencia clínica de TVS disminuye la necesidad de realizar ecografía para confirmar la misma. Por otro lado, la indicación de la ecografía debería ser

inherente al diagnóstico de TVS, precisamente como posible manifestación clínica o heráldica de una TVP concomitante (31,40,41,60,69).

## 2. Manejo terapéutico en urgencias:

Este estudio muestra la gran heterogeneidad en el tratamiento de los pacientes con TVS aislada de miembros inferiores en los SUH españoles.

Casi 1 de cada 4 pacientes con diagnóstico de TVS no se le prescribió tratamiento anticoagulante al alta en los SUH, lo que implica también una baja adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica (69,81,93,103,109). Además, el régimen de anticoagulación, dosis y duración no fueron adecuados en un gran porcentaje (casi una quinta parte de los pacientes que recibieron anticoagulación, lo hicieron durante menos de 10 días y las dosis de anticoagulación fueron muy heterogéneas.

Las variables asociadas a la prescripción de tratamiento anticoagulante fueron antecedentes de ETV, antecedentes de varices, la presencia de dolor en la extremidad, cordón doloroso y la realización de ecografía venosa. La ETV previa es un factor de riesgo de complicaciones y mala evolución de la TVS (33,40,44,125). Las variables relacionadas con mayor sintomatología, de TVS o TVP, y la confirmación diagnóstica por ecografía venosa también influyeron en la decisión de tratamiento anticoagulante. Las varices se asocian a menos probabilidad de complicaciones en forma de TVP o TEP (14,93,125) pero con peor evolución de la propia TVS, lo que en ocasiones se traduce en una necesidad de tratamiento quirúrgico (33,72,93,95).

Hay que realizar una especial mención al tratamiento con AINEs pues tiene un papel fundamental en el alivio sintomático por la naturaleza fisiopatológica de la TVS. Múltiples trabajos han evaluado la relevancia de los AINEs en el tratamiento de la TVS tanto en comparación con placebo como en comparación con HBPM.

En el estudio realizado por el grupo STENOX (96) la comparación de AINEs con placebo redujo de forma significativa el riesgo de extensión o recurrencia de la TVS en un 54% a favor de los AINEs [riesgo relativo (RR) 0,46; IC del 95%: 0,27 a 0,78]. En nuestro trabajo aproximadamente el 50% de los pacientes recibió tratamiento con AINEs, independientemente de si el diagnóstico fue confirmado o no por ecografía. Algunos trabajos evaluaron la relevancia de los AINEs en el tratamiento de la TVS y obtuvieron resultados positivos en relación al alivio sintomático más que en términos de prevención de complicaciones (133,134). Otros trabajos

evaluaron la relevancia de los AINEs en el tratamiento de la TVS en comparación con HBPM. En el trabajo publicado por Rathbun compara dalteparina con placebo vs tratamiento con ibuprofeno. En este trabajo, del total de paciente incluidos (302 pacientes), solo 4 pacientes del brazo ibuprofeno presentaron extensión del trombo a los 14 días de seguimiento, aunque no hubo diferencias en las complicaciones a los 3 meses de tratamiento. Los autores concluyen que el tratamiento con AINEs no debería ser un tratamiento de primera elección, pero debe ir en compañía con la anticoagulación con la finalidad del alivio sintomático (97). Esta afirmación queda respaldada por las guías de práctica clínica (14,69,81,103).

Los resultados de nuestro estudio, en cuanto a la baja frecuencia de realización de pruebas objetivas confirmatorias en el manejo diagnóstico, baja frecuencia de inicio de terapia anticoagulante, así como baja adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, ponen de manifiesto cierta tendencia a la infravaloración de esta entidad. Con ello, a partir de aquí se abre una gran oportunidad de mejora para concienciar de la necesidad de una valoración más adecuada de los pacientes con TVS en los SUH. La prevalencia de tratamiento anticoagulante para pacientes con TVS aislada en otros registros publicados fue del 92% en el estudio ICARO (Italia)(60) y del 90,5% en el estudio POST (Francia) (40). En estos registros, a diferencia del nuestro, todos los pacientes incluidos tenían una TVS confirmada por ecografía. De los 703 pacientes de nuestro estudio que tenían una TVS confirmada, 591 (84,1%) recibieron an-ticoagulación, proporción inferior igualmente a otros registros europeos.

## **C. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES (COMPLICACIONES) E IMPACTO DEL TRATAMIENTO INICIADO EN URGENCIAS:**

El cambio de paradigma actual considera a la TVS como parte de la ETV y su manejo no debe quedarse en la mera resolución sintomática, sino más bien orientarse al seguimiento y prevención de las complicaciones de la propia TVS así como del resto de manifestaciones de la ETV (TVP y TEP) (120). Como se ha comentado previamente, para evaluar la evolución de los pacientes con TVS aislada de miembros inferiores diagnosticados en los SUH, se seleccionó el subgrupo de pacientes con diagnóstico objetivo confirmado mediante ecografía venosa realizada en urgencias. Se excluyeron los pacientes sin ecografía para este análisis, ya que podríamos estar incluyendo pacientes con otros diagnósticos alternativos sin TVS (por ejemplo celulitis), así como pacientes con TVP concomitante no diagnosticada, ya que estos pacientes evidentemente, podrían sesgar los datos de complicaciones en el seguimiento, en términos de mortalidad y complicaciones de ETV (recurrencia o extensión de la TVS, TVP o TEP). Además, en esta muestra de pacientes con ecografía, pudimos evaluar el impacto del tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias en la evolución, en términos de complicaciones de ETV.

La información que se obtiene de la ecografía es clave para la decisión de indicación de tratamiento anticoagulante (14,72), ya que la ecografía objetiva el tamaño del trombo, la distancia a los cayados, si es sobre vena sana o varicosa y, sobre todo, si afecta al sistema profundo (venas perforantes o TVP).

A pesar de una alta tasa de inicio de anticoagulación en el momento del diagnóstico de TVS en urgencias, el desarrollo de complicaciones de ETV en el seguimiento durante 6 meses fue alto (9,1%). Los pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante al diagnóstico en urgencias presentaron las complicaciones de forma más precoz aunque el efecto protector de la anticoagulación se perdía en el seguimiento, tras la suspensión del tratamiento.

Desde el año 2010, se han publicado cinco estudios observacionales europeos en pacientes con TVS aislada (Tabla 18) (40,41,58,60,128): POST (2010) (40), OPTIMEV (2011) (41), PERSEUS (2017) (128), ICARO (2017) (60) y INSIGHTS-SVT (2021) (58). En todos ellos, se observó una gran variabilidad en cuanto al tratamiento anticoagulante y con resultados dispares. Las tasas globales de complicación de ETV sintomática (extensión o recurrencia de TVS, TVP o TEP) a los tres meses, a pesar de recibir en la mayoría tratamiento anticoagulante con



molécula, dosis y duración variables, oscilaron entre un 3,0% (41) y un 9,6% (60): 8,3 % en POST, del 3,0 % en OPTIMEV, del 3,3 % y 5,5 % en los grupos de pacientes tratados con fondaparinux o heparina en PERSEUS, respectivamente, y del 4,4 % y 9,6 % en los tratados con fondaparinux o heparina en INSIGHTS-SVT, respectivamente. En el estudio ICARO, la tasa de incidencia anual de TVP y/o TEP en un seguimiento de tres años, fue de 3,9%, y para recurrencia de TVS de 7,9%. En este estudio prospectivo, se observó que la tasa de incidencia anual de complicación en forma de TVP o TEP, aumentaba significativamente cuando los pacientes dejaban de recibir anticoagulación: 1,3% vs 4,4% en los pacientes con y sin tratamiento anticoagulante, respectivamente (60). En el presente estudio, se objetivó un efecto similar del tratamiento, ya que la mayoría (76,6%) de los pacientes que sufrieron complicación de ETV en el seguimiento, lo hicieron sin recibir tratamiento anticoagulante en ese momento. Además, los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante al diagnóstico en urgencias, independientemente del tipo, dosis y duración, presentaron la complicación más tardíamente que aquellos que nunca recibieron anticoagulación (11 vs 66 días). Sin embargo, debido al desarrollo de las complicaciones tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, éste no tuvo efecto en la incidencia global de complicaciones.

Este efecto, conocido como catch up, es debido a que los pacientes que no desarrollan complicaciones durante el tratamiento porque están protegidos con la anticoagulación, las desarrollan al retirar dicho tratamiento. Es un fenómeno descrito en otros contextos como la ETV idiopática (135), y que también se ha observado en los ensayos clínicos que han evaluado distintos regímenes de HBPM, para TVS aislada. Como ejemplos están los estudios STENOX (2003) (96), VESALIO (2005) (42) y STEFLUX (2012) (44). En todos ellos, se observó un aumento en la incidencia de complicaciones tras suspender el tratamiento anticoagulante evaluado, aunque en el estudio STEFLUX, se mantuvo un efecto global significativamente favorable para las dosis intermedias de HBPM (parnaparina) durante 30 días frente a dosis profilácticas y/o duración más recortada de tratamiento (10 días).

Además, hay dos ensayos clínicos aleatorizados, CALISTO (2010) (45) y SURPRISE (2017) (100), que evaluaron el uso de dosis profilácticas de fondaparinux frente a placebo, y de dosis profilácticas de rivaroxaban frente a dosis profilácticas de fondaparinux en el tratamiento de pacientes con TVS aislada, respectivamente. En ambos estudios, se utilizó una duración mayor de terapia anticoagulante que en los estudios previos con HBPM: 45 días. En el ensayo CALISTO no se observó el efecto “catch up” en los pacientes que recibieron dosis de 2,5 mg de fondaparinux durante 45 días, tras la suspensión del tratamiento, aunque bien es cierto, que los

pacientes incluidos fueron pacientes de bajo riesgo de complicaciones, con una incidencia de 5,9% a los 90 días en el grupo placebo, pero del 0,9% en el grupo de fondaparinux ( $p < 0,001$ ).

En cambio, el ensayo SURPRISE fue un estudio de no inferioridad, que incluyó 472 pacientes aleatorizados a recibir tratamiento con rivaroxaban 10 mg o fondaparinux a dosis de 2.5 mg cada 24 horas. Este ensayo incluyó a pacientes con un alto riesgo de complicación: mayores de 65 años, sexo masculino, antecedentes de ETV, cáncer activo o antecedentes de cáncer, enfermedad autoinmune o afectación de venas no varicosas. Se encontró una incidencia similar de complicaciones en ambos grupos del 7% a 90 días, a pesar del tratamiento, concluyendo una no inferioridad de rivaroxaban frente a fondaparinux. Nuevamente, en este estudio se observó un aumento de la incidencia de complicaciones al suspender la terapia anticoagulante a los 45 días (100).

La elevada incidencia de complicaciones a pesar de la instauración de tratamiento anticoagulante en la mayoría de los pacientes al diagnóstico, arroja diferentes reflexiones. Por una parte, la importancia en la adherencia a las recomendaciones de tratamiento (93). Como se ha mencionado, debido a los resultados del ensayo CALISTO, fondaparinux a dosis profiláctica durante 45 días es el tratamiento sugerido por las principales guías de práctica clínica para el tratamiento de la TVS aislada de extremidades inferiores (81,95,103). En el presente estudio, un 15,9% de los pacientes no recibieron tratamiento anticoagulante en ningún momento, el 37,9% de los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante lo hicieron durante menos de 30 días, menos del 1% fueron tratados con fondaparinux, y las dosis de HBPM fueron heterogéneas (48% profilácticas y 52% intermedias-terapéuticas). Por otra parte, dado la alta incidencia de complicaciones también observada en estudios como SURPRISE (100) o INSIGHTS-SVT (58), en pacientes tratados durante 45 días con dosis profiláctica de rivaroxaban o fondaparinux, es posible que aún no se disponga de un tratamiento óptimo para todos los pacientes con TVS aislada.

Hay disponibles varias revisiones sistemáticas con metanálisis en la literatura con conclusiones similares en cuanto al tratamiento de la TVS aislada (39,93). Sin embargo, los estudios de vida real, como el presente, muestran una baja adherencia a las recomendaciones, siendo el tratamiento muy heterogéneo, en función de la población estudiada. En los estudios francés PERSEUS (128) y alemán INSIGHTS-SVT (58), el 75,2 % y 65,7 % de los pacientes, respectivamente, fueron tratados con fondaparinux, con resultados favorables frente a los pacientes tratados con

HBPM, los cuales recibieron dosis y duraciones heterogéneas. Por otro lado, en los estudios POST (francés) (40) e ICARO (italiano) (60), los pacientes que recibieron terapia anticoagulante, ésta fue en su mayoría la HBPM, con dosis y duraciones nuevamente heterogéneas. A estos datos, se suma el presente trabajo donde también se ha objetivado la HBPM como el tratamiento parenteral más empleado con dosis y duración muy heterogéneos.

En el presente estudio, al igual que en SURPRISE, ICARO y otros ensayos previos con HBPM (42,44,93,96), se observa un aumento de la incidencia de complicaciones al suspender la terapia anticoagulante, por lo que es posible que en algunos pacientes sea necesario prolongar la anticoagulación para mantener la protección. La inflamación de la pared del vaso tiene un papel importante en la fisiopatología de la TVS, que podría requerir más tiempo de tratamiento para su restablecimiento o la necesidad de otras terapias concomitantes (14,69). En este sentido, en el estudio INSIGHTS-SVT, la duración del tratamiento anticoagulante se asoció de forma significativa e independiente al desarrollo de complicaciones [HRa 0,92 por semana (IC 95% 0,83-0,99)]. Por último, es importante conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones en los pacientes con TVS aislada, ya que podría ayudar a optimizar el tratamiento (tipo, dosis y duración) apropiado para cada paciente.

En este sentido, los pacientes que presentaron complicaciones eran algo más jóvenes y había más porcentaje de hombres, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el estudio ICARO, sí se observó que los pacientes varones tenían más riesgo de complicaciones (HRa 2,03), así como el cáncer sólido activo (HRa 3,14) (60). En el presente estudio hubo una frecuencia global de cáncer similar, pero no se asoció a las complicaciones. En el estudio INSIGHTS-SVT la edad se asoció de forma inversa con el riesgo de complicaciones (HRa 0,97 por año) y también el antecedente de TVS previa (HRa 2,3), la duración del tratamiento anticoagulante y la longitud del trombo (HRa 1,03) (58). En el presente estudio, el antecedente de ETV se asoció con el desarrollo de complicaciones, similar a estudios previos (HRa 2,20). De hecho, casi la mitad de los pacientes que tuvieron una complicación tenían una ETV previa (25% TVS y 20,3% TVP y/o TEP). Otras variables que se asociaron a las complicaciones fueron viaje prolongado (> 6 horas), patología pulmonar (no EPOC), el tratamiento previo con AINE y el aumento de temperatura de la extremidad. El proceso inflamatorio asociado a la trombosis en la patogenia de la TVS puede influir en la evolución de los pacientes, por lo que aquellos que requerían AINE y los que como manifestación sintomatológica presentan aumento de temperatura pueden ser los que tienen más

riesgo de presentar complicaciones en el seguimiento. Igualmente, los pacientes que presentan algún episodio de ETV, en general, asociado a un viaje prolongado, son pacientes con características basales de mayor riesgo de trombosis (trombofilia desconocida, obesidad, insuficiencia venosa crónica, varices), y por tanto un mayor riesgo de complicaciones en la evolución.

En términos generales, las tasas de sangrado en los pacientes con TVS son menores a las tasas de sangrado en el resto de ETV (136–138). En nuestro trabajo, tuvieron sangrado clínicamente relevante 12 pacientes (1,7%) y sangrado mayor 9 (1,3%) y estos datos coinciden con otros registros. En el estudio ICARO las hemorragias mayores se produjeron en 1,4% de la muestra total tras un seguimiento de 3 años (60). En el ensayo clínico CALISTO las hemorragias fueron mucho menores, el 0,1% en grupo fondaparinux. En el estudio INSIGHT-SVT las tasas de sangrado fueron parecidas a nuestro trabajo: 1,2% de sangrado no mayor clínicamente relevante y 0,3% de sangrado mayor (58). Sin embargo, en el estudio SURPRISE el 3% del brazo rivaroxaban sufrió sangrado no mayor clínicamente relevante frente a menos del 1% en el brazo fondaparinux. Esta incidencia algo mayor de sangrados en el estudio SURPRISE se debe a los criterios de inclusión ya mencionados, aunque no se registraron sangrados mayores en ninguno de los brazos (100).

Esta menor tasas de hemorragias para la TVS frente al resto de ETV (TVP o TEP) son debidas a que los pacientes con TVS presentan, generalmente, menos comorbilidades, son pacientes más jóvenes, la prevalencia de cáncer es menor (4,6%), las dosis empleadas para el tratamiento son principalmente dosis profilácticas frente a las dosis anticoagulantes necesarias para el tratamiento de la TVP o el TEP y la duración del tratamiento es menor (31,41).

Esta explicación se puede extrapolar a su vez a la incidencia de mortalidad pues en la TVS también es menor a la presentada en los pacientes con diagnóstico de ETV (0,1% para TVS frente al 12% para TVS y TEP ) (23). En total en nuestro trabajo, 4 pacientes (0,6%) fallecieron, de los cuales uno fue por TEP y ninguno por hemorragia. Esta tasa de mortalidad es similar a otros registros: En el estudio POST (40) falleció el 0,4% de la muestra (una de ellas por TEP). En el estudio SURPRISE (100) a pesar de inclusión de pacientes con factores de riesgo relevantes solo falleció un paciente del total de pacientes incluidos. En el estudio ICARO (60) y a pesar de un tiempo de seguimiento 3 años solo falleció 1,1% de la población estudiada y en el estudio INSIGHT-SVT falleció únicamente el 0,3% del total de pacientes (58).

Tabla 20: Estudios observacionales europeos de pacientes con TVS aislada de miembros inferiores.

ESTUDIO	PAÍS	AÑO DE PUBLICACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES INCLUIDOS	TIPO DE ESTUDIO	TASA DE COMPLICACIONES	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	DESARROLLO DE TVP	DESA RROLLO DE TEP
POST (40)	Francia	2010	600	Prospectivo	8,3%	3 meses	2,8%	0,5%
OPTIMEV (41)	Francia	2011	561	Prospectivo	3%	3 meses	0,6%	0,6%
PERSEUS (128)	Francia	2017	978	Prospectivo	3,3% grupo fondaparinux 5,5% grupo HBPM/HFN	3 meses	3,3% grupo 0,4% grupo fondaparinux 0,2% grupo HBPM/HNF	0%
ICARO (60)	Italia	2017	411	Prospectivo	31,9%	34,2 meses	12,7%	2,9%
INSIGHTS -SVT (58)	Alemania	2021	918	Prospectivo	5,8%	3 meses	1,7%	0,8%
ALTAMIRA	España	2022	1166	Retrospectivo	9,1%	6 meses	1,3%	0,9%



# LIMITACIONES

Nuestro trabajo no carece de limitaciones que obedecen principalmente a la naturaleza retrospectiva del estudio.

En primer lugar, algunas características basales, fundamentales en el estudio de la TVS, podrían estar infraestimadas, como la presencia de insuficiencia veno-sa crónica, la presencia de varices, algunos antecedentes como la trombofilia y factores de riesgo de la propia ETV.

En segundo lugar, la ecografía confirmatoria del diagnóstico de TVS no informaba en muchos casos de las características del trombo (distancia a cayados, longitud o afectación de venas perforantes), aunque en todo caso sí se descartaba TVP concomitante.

Otra limitación para destacar es que, dado que el presente trabajo es un estudio observacional, el tratamiento de la TVS no fue homogéneo sino según la práctica clínica habitual de cada centro. Esta heterogeneidad en el tratamiento puede repercutir en las complicaciones posteriores y en la prevalencia de las mismas. Además, solo se registraron las complicaciones de ETV sintomáticas, ya que no se realizó ecografía sistemática a los pacientes en el seguimiento. Esto puede infraestimar la repercusión real de los pacientes manejados con TVS en los SUH. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron similares a otros estudios previos observacionales prospectivos.

Finalmente, debido al diseño del estudio, debe considerarse solo como generador de hipótesis.

A pesar de ello, se trata de un registro multicéntrico sin precedentes sobre el manejo diagnóstico y terapéutico de la TVS aislada de miembros inferiores en los SUH, con una muestra de más de 1.000 pacientes. Son necesarios estudios como este, en la “vida real” y desde la perspectiva de los SUH, escenario clave para el manejo diagnóstico y terapéutico de esta enfermedad, para detectar puntos de mejora en enfermedades complejas, como la ETV (25, 139–141).



# **CONCLUSIONES**



1. Existe una baja adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores en los SUH españoles:

a) No se realiza una ecografía venosa confirmatoria en 1 de cada 2-3 pacientes.

b) No se instauro tratamiento anticoagulante en 1 de cada 4 pacientes.

2. Las variables asociadas a la realización de ecografía fueron: la edad, antecedentes de ETV, el aumento del diámetro de la extremidad, el eritema cutáneo, el dolor en la extremidad, el empastamiento de la extremidad y la no presencia de cordón eritematoso.

3. Las variables que se asociaron a la decisión de iniciar tratamiento anticoagulante en urgencias fueron: antecedentes de ETV, antecedentes de varices, la presencia de dolor en la extremidad o cordón doloroso y la realización de ecografía.

4. El tratamiento en urgencias de los pacientes con TVS aislada de miembros inferiores con diagnóstico objetivo por ecografía venosa, es heterogéneo y con frecuencia subóptimo en términos de tipo de molécula, dosis y duración.

5. La incidencia de complicaciones de ETV (extensión o recurrencia de TVS, TVP o TEP) es elevada, a pesar de la instauración de tratamiento anticoagulante en la mayoría de los pacientes al diagnóstico.

6. El tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias supone un retraso significativo en el desarrollo de complicaciones de ETV.

7. Los pacientes con antecedentes de ETV (TVS, TVP o TEP) previa tienen más riesgo de complicaciones de ETV en el seguimiento.

8. Se han identificado puntos de mejora en el manejo diagnóstico y terapéutico de la TVS en los SUH.



# **BIBLIOGRAFÍA**

1. Guyton A.C., Hall J.E. Tratado de fisiología médica. 12ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
2. Orts Llorca, F. Anatomía humana. Vol 3. 4ª ed. Barcelona: Editorial científicomédica; 1972.
3. Rouvière H., Delmas A. Anatomía humana, descriptiva, topográfica y funcional. Vol 3. 11ª ed. Barcelona: Editorial Masson; 2005.
4. Caggiati A, Bergan JJ. The saphenous vein: Derivation of its name and its relevant anatomy. *J Vasc Surg.* 2002; 35: 172-5.
5. Lajos TZ, Espersen C. Anatomical considerations of the venous drainage of the lower extremities: Clinical implications. *J Surg Res.* 1983; 34: 1-6.
6. Farreras P., Rozamn C., Cardellach F., et al. Medicina Interna. Vol 1. 15ª ed. Madrid: Elsevier; 2003.
7. Ruiz Artacho P. Enfermedad Tromboembólica Venosa Idiopática: Análisis Prospectivo De Un Registro Informatizado de Pacientes (RIETE). Tesis Doctoral. España. Universidad Complutense de Madrid. 2011.
8. Guillermo J. Ruiz Argüelles, Guillermo J. Ruiz Delgado. Fundamentos de Hematología. 6a ed. Madrid: Panamericana; 2009.
9. Czysz A, Higbee SL. Superficial Thrombophlebitis. StatPearls [Internet]. 2022 [consultado 13 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556017/>
10. de Almeida MJ, Guillaumon AT, Miquelin D, Joviliano EE, Hafner L, Sobreira ML, et al. Guidelines for superficial venous thrombosis. *J Vasc Bras.* 2019; 18: e20180105.
11. Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C, Andreozzi G, Antignani PL, Avram R, et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol J.* 2012; 31(3):203-16.
12. Nasr H, Scriven JM. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). *BMJ.* 2015; 350: h2039.
13. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis

of the leg. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD004982

**14.** Jiménez Hernández S, Ruíz Artacho P, Peiró Morant JF, Robledo Orduña, C, Rial Horcajo R, Moñux Ducajú G, et al. Respuestas en trombosis venosa superficial: De la bibliografía a la práctica. Madrid: Sanidad y Ediciones SL; 2020. pp. 37.

**15.** Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19): 4693-4738.

**16.** Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(8): 464-74.

**17.** Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular Trends in Occurrence of Acute Venous Thromboembolism: The Worcester VTE Study (1985-2009). *Am J Med.* 2014; 127(9): 829-839.

**18.** Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013; 126(9): 832.e13-21.

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

**20.** Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000; 83(5): 657-60.

**21.** Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost JTH.* 2007; 5(4): 692-9.

**22.** Zakai Neil A., McClure Leslie A., Judd Suzanne E., Safford Monika M., Folsom Aaron R., Lutsey Pamela L, et al. Racial and Regional Differences in Venous Thromboembolism in the United States in 3 Cohorts. *Circulation.* 2014; 129(14): 1502-9.

- 23.** Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España, Monreal MCGTF. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. 2006.
- 24.** Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clínica*. 2008; 131: 2-9.
- 25.** Jiménez S, Ruiz-Artacho P, Merlo M, Suero C, Antolin A, Sánchez M, et al. Risk profile, management, and outcomes of patients with venous thromboembolism attended in Spanish Emergency Departments: The ESPHERIA registry. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8796.
- 26.** Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(6): 700-6.
- 27.** Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 28(4): 401-9
- 28.** Giannoukas A. Current management of superficial thrombophlebitis of the lower limb. *Phlebology*. 2013; 20: 127-32.
- 29.** Beyer-Westendorf J. Controversies in venous thromboembolism: to treat or not to treat superficial vein thrombosis. *Hematology*. 2017; 2017(1): 223-30.
- 30.** Geersing GJ, Cazemier S, Rutten F, Fitzmaurice DA, Hoes AW. Incidence of superficial venous thrombosis in primary care and risk of subsequent venous thromboembolic sequelae: a retrospective cohort study performed with routine healthcare data from the Netherlands. *BMJ Open*. 2018; 8(4): e019967.
- 31.** Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *JTH*. 2014; 12(6): 831-8.
- 32.** Dewar C, Panpher S. Incidence of deep vein thrombosis in patients diagnosed

with superficial thrombophlebitis after presenting to an emergency department outpatient deep vein thrombosis service. *Emerg Med J.* 2010; 27(10): 758-61.

**33.** Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *JTH.* 2015; 13(7): 1175-83.

**34.** Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *Br J Haematol.* 2015; 168(5): 639-45.

**35.** Decousus H, Frappé P, Accassat S, Bertoletti L, Buchmuller A, Seffert B, et al. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012; 25(3): 275-84.

**36.** Van Langevelde K, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGA study. *Blood.* 2011; 118(15): 4239-41.

**37.** Décousus H, Bertoletti L, Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? *JTH.* 2015; 13 Suppl 1: S230-7

**38.** Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol J.* 2018; 37(3): 181-254.

**39.** Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *JTH.* 2016; 14(5): 964-72.

**40.** Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010; 152(4): 218-24.

**41.** Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost.* 2011; 105(1): 31-9.

**42.** Prandoni P, Tormene D, Pesavento R, Vesalio Investigators Group. High vs.

low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *JTH*. 2005; 3(6): 1152-7

**43.** Quenet S, Laporte S, Décousus H, Leizorovicz A, Epinat M, Mismetti P, et al. Factors predictive of venous thrombotic complications in patients with isolated superficial vein thrombosis. *J Vasc Surg*. 2003; 38(5): 944-9.

**44.** Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *JTH*. 2012; 10(6): 1026-35.

**45.** Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med*. 2010; 363(13): 1222-32.

**46.** Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, Presles E, Cucherat M, Sevestre MA, et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism: a pooled analysis of two observational studies. *JTH*. 2012; 10(6): 1004-11.

**47.** Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *ESVS journal*. 2005; 29(1): 10-7.

**48.** Bzovii F, Casian D, Culiuc V, Gutu E. Management of Superficial Vein Thrombosis in Patients with Varicose Veins: A Survey among Members of National Surgical Society from Republic of Moldova. *Vasc Spec Int*. 2020; 36(2): 105-11.

**49.** Gillet JL, Perrin M, Cayman R. [Superficial venous thrombosis of the lower limbs: prospective analysis in 100 patients]. *J Mal Vasc*. 2001; 26(1): 16-22.

**50.** Ghenassia-Fouillet L, Morel A, Frappé P, Le Hello C, Lerche V, Sevestre MA, et al. Management of superficial venous thrombosis in unevaluated situations: Cancer, severe renal impairment, pregnancy and post-partum. *Phlebology*. 2021; 36(6): 464-72.

**51.** Schmaier AA, Ambesh P, Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20(10): 89.

**52.** Blanch Alerany M, Calvo Campos M, Romera Villegas A, Pérez-Piqueras

Gómez A, Riera Batalla S, Cairols Castellote MA. Trombosis venosa profunda como marcador de recidiva de una neoplasia. *Med Clínica*. 2009; 133(14): 529-32.

**53.** Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000; 343(25): 1846-50.

**54.** Van Doormaal FF, Atalay S, Brouwer HJ, van der Velde EF, Büller HR, van Weert HC. Idiopathic Superficial Thrombophlebitis and the Incidence of Cancer in Primary Care Patients. *Ann Fam Med*. 2010; 8(1): 47-50.

**55.** 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*. 2002; 100(10): 3484-8.

**56.** Langer F, Gerlach HE, Schimke A, Heinken A, Hoffmann U, Noppeney T, et al. Clinical outcomes of cancer-associated isolated superficial vein thrombosis in daily practice. *Thromb Res*. 2022; 220: 145-52.

**57.** Mouton WG, Kienle Y, Muggli B, Naef M, Wagner HE. Tumors associated with superficial thrombophlebitis. *Vasa*. 2009; 38(2): 167-70.

**58.** Bauersachs R, Gerlach HE, Heinken A, Hoffmann U, Langer F, Noppeney T, et al. Management and Outcomes of Patients with Isolated Superficial Vein Thrombosis under Real Life Conditions (INSIGHTS-SVT). *ESVS journal*. 2021; 62(2): 241-9.

**59.** Hirmerová J, Seidlerová J, Šubrt I, Hajšmanová Z. Prevalence of cancer in patients with superficial vein thrombosis and its clinical importance. *JVS-VL*. 2022; 10(1): 26-32.

**60.** Barco S, Pomero F, Di Minno MND, Tamborini Permunian E, Malato A, Pasca S, et al. Clinical course of patients with symptomatic isolated superficial vein thrombosis: the ICARO follow-up study. *JTH*. 2017; 15(11): 2176-83.

**61.** Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*. 2016; 149(2): 315-52.



- 62.** Legnani C, Cini M, Cosmi B, Filippini M, Favaretto E, Palareti G. Inherited and acquired thrombophilic alterations in patients with superficial vein thrombosis of lower limbs. *Thromb Haemost.* 2014; 111(6): 1194-6.
- 63.** Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, De Stefano V, Chiusolo P, Mannucci PM. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999; 82(4): 1215-7.
- 64.** Coon WW, Willis PW, Keller JB. Venous Thromboembolism and Other Venous Disease in the Tecumseh Community Health Study. *Circulation.* 1973; 48(4): 839-46.
- 65.** American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018; 132(1): e1-17.
- 66.** Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(2): 233. e1-7.
- 67.** Antic D, Lefkou E, Otasevic V, Banfic L, Dimakakos E, Olinic D, et al. Position Paper on the Management of Pregnancy-Associated Superficial Venous Thrombosis. Balkan Working Group for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb.* 2022; 28: 1076029620939181.
- 68.** Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003; 16(2): 153-68.
- 69.** Frías Vargas M, García Vallejo O, Vázquez Gómez N, Rial Horcajo R, Carrasco Carrasco E, Moñux Ducajú G, et al. Consensus document of the Spanish Society of Primary Care Physicians and the Spanish Chapter of Phlebology and Lymphology of the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery: Superficial vein thrombosis of the lower limbs in Primary Care. *Semergen.* 2019; 45: 187-96.
- 70.** Sherry Scovell. Superficial vein thrombosis and phlebitis of the lower extremity veins [Internet]. [Consultado 31 May 2022]. Disponible: <https://www-uptodate-com.m-husc.a17.csinet.es/contents/superficial-vein-thrombosis-and-phlebitis-of-the-lower-extremity-veins?>

- 71.** Becciolini M, Galletti S, Vallone G, Stella SM, Ricci V. Sonographic diagnosis of clinically unsuspected thrombosis of the medial marginal vein and dorsal arch of the foot. *J Ultrasound*. 2021; 24(4): 515-8.
- 72.** Superficial Thrombophlebitis, Superficial vein thrombosis. *Thrombosis Canada 2017. Clinical Guides*, thrombosis Canada. (Consultado 16 Abril 2018). Disponible en: <http://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>.
- 73.** Lutter KS, Kerr TM, Roedersheimer LR, Lohr JM, Sampson MG, Cranley JJ. Superficial thrombophlebitis diagnosed by duplex scanning. *Surgery*. 1991; 110(1): 42-6.
- 74.** Beddar Chaib F, Jiménez Hernández S, Pedrajas Navas JM, Carriel Mancilla J, Castro Arias L, Merlo Loranca M, et al. Characteristics of isolated superficial vein thrombosis and diagnostictherapeutic management in Spanish hospital emergency departments: the ALTAMIRA study. *EMERGENCIAS*. 2021; 33(6): 433-40.
- 75.** Kasper D, Fauci A, Stephen H, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna [Internet]*. 19 ed. Madrid: McGraw Hill; 2016 [citado 20 nov 2016]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1717>.
- 76.** Moorhead TG, Abrahamson L. THROMBO-PHLEBITIS MIGRANS. *Br Med J*. 1928; 1(3509): 586-7.
- 77.** Pomerio F, Di Minno MND, Tamburini Premunian E, Malato A, Pasca S, Barillari G, et al. A clinical score to rule out the concomitant presence of deep vein thrombosis in patients presenting with superficial vein thrombosis: The ICARO study. *Thromb Res*. 2015; 136(5): 938-42.
- 78.** Frappé P, Brosse Q, Seffert B, Décousus H, Bertolletti L, STEPH Study Group. Ruling out deep vein thrombosis in patients with superficial vein thrombosis: external validation of the ICARO score. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(1):96-101.
- 79.** ACCF/ACR/AIUM/ASE/ASN/ICAVL/SCAI/SCCT/SIR/SVM/SVS 2012. Appropriate Use Criteria for Peripheral Vascular Ultrasound and Physiological Testing Part I: Arterial Ultrasound and Physiological Testing. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 17; 60(3):242-76.

- 80.** Quenet S, Laroche JP, Bertoletti L, Quéré I, Décousus H, Becker F, et al. Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis: results from a prospective multicentre study. *ESVS*. 2012; 43(2): 233-7.
- 81.** Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*. 2021; 160(6): 2247-59.
- 82.** Spirkoska A, Jezovnik MK, Poredos P. Time Course and the Recanalization Rate of Superficial Vein Thrombosis Treated With Low-Molecular-Weight Heparin. *Angiology*. 2015; 66(4): 381-6.
- 83.** Roddy SP. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. *J Vasc Surg*. 2012; 56(4): 1178.
- 84.** Hamper UM, DeJong MR, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of the lower extremity veins. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45(3): 525-47.
- 85.** Aguilar C, Villar V del. D-dimer is not useful for the diagnosis of isolated superficial venous thrombosis. *Am J Med*. 2005; 118(12): 1417.e13-16.
- 86.** Siragusa S, Terulla V, Pirrelli S, Porta C, Falaschi F, Anastasio R, et al. A rapid D-dimer assay in patients presenting at the emergency room with suspected acute venous thrombosis: accuracy and relation to clinical variables. *Haematologica*. 2001; 86(8): 856-61.
- 87.** National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing [Internet]. London: NICE; 2020 [Revisado: 26 Mar 2020]. Disponible: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng158>.
- 88.** Goodacre S, Sampson FC, Sutton AJ, Mason S, Morris F. Variation in the diagnostic performance of D-dimer for suspected deep vein thrombosis. *J Assoc Physicians*. 2005; 98(7): 513-27.
- 89.** Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A; PROLONG Investigators. D-dimer

testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *NEJM*. 2006; 355(17): 1780-9.

**90.** Gillet JL, Ffrench P, Hanss M, Allaert FA, Chleir F. [Predictive value of D-dimer assay in superficial thrombophlebitis of the lower limbs]. *JMV*. 2007; 32(2): 90-5.

**91.** Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, Cini M, Legnani C, Palareti G, et al. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. *Thromb Res*. 2015; 135(4): 673-8

**92.** Schulman S, Konstantinides S, Hu Y, Tang LV. Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing: Observations on NICE Guideline [NG158]. *Thromb Haemost*. 2020; 120(8): 1143-46.

**93.** Duffett L, Kearon C, Rodger M, Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost*. 2019; 119(3): 479-89.

**94.** Karathanos C, Chatzis D, Latzios P, Papakostas I, Goumas K, Giannoukas AD, et al. Treatment of superficial vein thrombosis with intermediate dose of tinzaparin: A real word cohort study – The SeVEN EXTension study: *Phlebology*. 2021; 36(6): 423-31.

**95.** Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2: CD004982.

**96.** Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2003; 163(14): 1657-63.

**97.** Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A Randomized Trial of Dalteparin compared with Ibuprofen for the Treatment of Superficial Thrombophlebitis. *J Thromb Haemost*. 2012; 10(5): 833-9.

**98.** Giannoukas A, Karathanos C, Nikolakopoulos K, Georgiadis GS, Maltezos C, Ioannou C, et al. Tinzaparin in intermediate dose for the treatment of superficial vein thrombosis: Results from an observational multicenter study—SeVEN study. *Phlebology*. 2018; 33(9): 636-45.

- 99.** Nikolakopoulos KM, Kakkos SK, Papageorgopoulou CP, Tsolakis IA. Extended-Duration Treatment of Superficial Vein Thrombosis of the Lower Limbs with Tinzaparin. *Vasc Spec Int.* 2018; 34(1): 1-9.
- 100.** Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jersemann K, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4(3): e105-13.
- 101.** Clapham RE, Speed V, Czuprynska J, Gazes A, Guppy S, Patel RK, et al. Rivaroxaban for the treatment of superficial vein thrombosis, experience at King's College Hospital. *Br J Haematol.* 2022; 196(1): e3-6.
- 102.** Kearon C, Carrier M, Gu CS, Schulman S, Bates SM, Kahn SR, et al. Rivaroxaban Compared to Placebo for the Treatment of Leg Superficial Vein Thrombosis: A Randomized Trial. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46(8): 977-85.
- 103.** Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2. 2018. *JNCCN.* 2018; 16(11): 1289-303.
- 104.** Izcovich A, Popoff F, Rada G. Early mobilization versus bed rest for deep vein thrombosis. *Medwave.* 2016; 16 Suppl 2: e6478.
- 105.** Liu Z, Tao X, Chen Y, Fan Z, Li Y. Bed Rest versus Early Ambulation with Standard Anticoagulation in The Management of Deep Vein Thrombosis: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015; 10(4): e0121388.
- 106.** Boehler K, Kittler H, Stolkovich S, Tzaneva S. Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial. *ESVS.* 2014; 48(4): 465-71.
- 107.** Kalodiki E, Stvrtinova V, Allegra C, Andreozzi G, Antignani PL, Avram R, et al. Superficial vein thrombosis: a consensus statement. *Int Angiol.* 2012; 31(3): 203-16.
- 108.** Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Prevention and management of venous thromboembolism: a national clinical guideline [internte]. 2010 [consultado octubre 2014]. Disponible en: [Sign.ac.uk/](http://Sign.ac.uk/)

- 109.** Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg.* 2003; 37(6): 415-20.
- 110.** Belcaro G, Nicolaidis AN, Errichi BM, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, et al. Superficial thrombophlebitis of the legs: a randomized, controlled, follow-up study. *Angiology.* 1999; 50(7): 523-9.
- 111.** Dattani N, Shalhoub J, Nandhra S, Lane T, Abu-Own A, Elbasty A, et al. Reducing the risk of venous thromboembolism following superficial endovenous treatment: A UK and Republic of Ireland consensus study. *Phlebology.* 2020; 35(9): 706-14.
- 112.** Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021; 19(10): 1181-201.
- 113.** Mondéjar Solís R, Obispo Portero B. Trombosis venosa superficial y cáncer [Internet]. SEOM. 2014. [Revisado 14 Mar 2014]. Disponible en: <https://seom.org/formacion/formacion-on-line/revisiones-cientificas/106623-trombosis-venosa-superficial-y-cancer>
- 114.** Dempfle CEH. Minor Transplacental Passage of Fondaparinux in Vivo. *NEJM.* 2004; 350(18): 1914-5.
- 115.** Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018; 2(22): 3317-59.
- 116.** Guirado L, Bellart J, Escura S, Palacio M, Figueras F. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo [Internet]. Hospital Clinic de Barcelona. [Revisado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/profilaxis.html>
- 117.** Pulliam CW, Barr SL, Ewing AB. Venous duplex scanning in the diagnosis and treatment of progressive superficial thrombophlebitis. *Ann Vasc Surg.* 1991; 5(2): 190-5.

**118.** Blumenberg RM, Barton E, Gelfand ML, Skudder P, Brennan J. Occult deep venous thrombosis complicating superficial thrombophlebitis. *J Vasc Surg.* 1998; 27(2): 338-43.

**119.** Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval TJ. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1996; 24(5): 745-9.

**120.** Tung-Chen Y, Pizarro I, Rivera-Núñez MA, Martínez-Virto AM, Lorenzo-Hernández A, Sancho-Bueso T, et al. Sonographic evolution of the superficial vein thrombosis of the lower extremity. *J Ultrasound.* 2020; 24(3): 253-9.

**121.** Jezovnik MK, Poredos P. Factors influencing the recanalisation rate of deep venous thrombosis. *J Int Union Angiol.* 2012; 31(2): 169-75.

**122.** Bell LN, Berg RL, Schmelzer JR, Liang H, Mazza JJ, Kanth R, et al. Thromboembolic complications following a first isolated episode of superficial vein thrombosis: a cross-sectional retrospective study. *J Thromb Thrombolysis.* 2017; 43(1): 31-7.

**123.** Quintas A, Bastos Gonçalves F. INSIGHTS into Superficial Vein Thrombosis Management - Some New Light and Room for Improvement. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021; 62(2): 250.

**124.** Bikdeli B, Jimenez D, Hawkins M, Ortíz S, Prandoni P, Brenner B, et al. Rationale, Design and Methodology of the Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost.* 2018; 118(1): 214-24.

**125.** Dubois-Silva Á, Barbagelata-López C, Piñeiro-Parga P, Francisco I, Falgà C, Tirado R, et al. Prognostic significance of concomitant superficial vein thrombosis in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost.* 2021; 121(12):1650-1659.

**126.** World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191- 2194. doi:10.1001/jama.2013.281053

**127.** Sobreira ML, Maffei FHDA, Yoshida WB, Rollo HA, Lastória S, Griva BL, et

al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in superficial thrombophlebitis of the lower limbs: prospective study of 60 cases. *Int Angiol J Int Union Angiol.* 2009; 28(5): 400-8.

**128.** Blin P, Sevestre MA, Pouchain D, Gillet JL. Management and 3-month outcomes of isolated superficial vein thrombosis of the lower limb: A real-world cohort study. *Thromb Res.* 2017; 157: 117-9.

**129.** Hirmerová J, Seidlerová J, Šubrt I, Hajšmanová Z. Prevalence of cancer in patients with superficial vein thrombosis and its clinical importance. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022; 10(1): 26-32.

**130.** Schellong S, Kretzschmar A, Heinken A, May M, Kolbe K, Schreiber S, et al. Anticoagulation treatment of cancer patients with deep or superficial leg vein thrombosis - a retrospective observational study of German statutory health insurance claims data (the CERTIFICAT initiative). *Vasa.* 2020; 49(5): 403-9.

**131.** Galanaud JP, Blaise S, Sevestre MA, Terrisse H, Pernod G, Gaillard C, et al. Long-term outcomes of isolated superficial vein thrombosis in patients with active cancer. *Thromb Res.* 2018; 171: 179-86.

**132.** Moya Mateo E, Muñoz Rivas N. Ecografía clínica en la enfermedad tromboembólica venosa. *Rev Clínica Esp.* 2020; 220(2): 126-34.

**133.** Nusser C J, Schare W, Bernard I. The treatment of superficial thrombophlebitis with nonsteroidal antiphlogistic agents [Therapie superfizieller thrombophlebitiden mit nichtsteroidalen antiphlogistika]. *Therapiewoche* 1991; 41(9): 541 4.

**134.** Ferrari E, Pratesi C, Scaricabarozzi I, Trezzani R. [Clinical study of the therapeutic efficacy and tolerance of nimesulide in comparison with a sodium diclofenac in the treatment of acute superficial thrombophlebitis]. *Minerva Cardioangiol.* 1992; 40(11): 455-60.

**135.** 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. *NEJM.* 2001; 345(3): 165-9.

**136.** Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with



documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008; 100(1): 26-31.

**137.** Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* noviembre de 2014; 48(5): 565-75.

**138.** Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139(11): 893-900.

**139.** Ruiz-Artacho P, Piñera P, Antolin A, Casal JR, Sanchez M, Suero C, et al. Therapeutic approach for patients with venous thromboembolism attended in emergency departments during routine clinical practice: The EDITH study. *J Comp Eff Res.* 2018; 7: 319-30.

**140.** Jiménez Hernández S, Ruiz-Artacho P, Merlo Loranca M, Carrizosa Bach M, Aguillo García A, Antolín Santaliestra A, et al. Appropriateness of thromboprophylaxis in patients with medical conditions admitted from the emergency department: the PROTESU study. *Emergencias.* 2014; 26: 28-91.

**141.** Ruiz-Artacho P, Merlo M, Carrizosa M, et al. Concordance analysis of risk of venous thromboembolism assessment scales used in hospital emergency services. *Emergencias.* 2014; 26: 349-53.

# ANEXOS

## ORIGINAL

## Características y manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes con trombosis venosa superficial aislada en los servicios de urgencias hospitalarios españoles. Estudio ALTAMIRA

Fahd Beddar Chaib<sup>1,2</sup>, Sònia Jiménez Hernández<sup>3</sup>, José María Pedrajas Navas<sup>4</sup>, Jorge Carriel Mancilla<sup>5,6</sup>, Lorena Castro Arias<sup>7</sup>, Marta Merlo Loranca<sup>8</sup>, Ana Peiró Gómez<sup>9</sup>, Ángel Álvarez Márquez<sup>10</sup>, Laura Lozano Polo<sup>11</sup>, Ángel Sánchez Garrido-Lestache<sup>12</sup>, Ramón Lecumberri<sup>13,14</sup>, Pedro Ruiz Artacho<sup>15-17</sup>, en representación del Grupo de Enfermedad Tromboembólica Venosa de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (ETV-SEMES)

**Objetivo.** Describir las características de los pacientes diagnosticados de trombosis venosa superficial (TVS) aislada de miembros inferiores en servicios de urgencias hospitalarios (SUH), y evaluar la adherencia a las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico y terapéutico (realización de ecografía venosa e instauración de tratamiento anticoagulante).

**Método.** Estudio de cohortes retrospectivo en 18 SUH españoles. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en los SUH con diagnóstico final de TVS en miembros inferiores, con edad  $\geq$  18 años, de enero de 2016 a mayo de 2017. Para evaluar la no adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica (realización de ecografía venosa, e instauración de tratamiento anticoagulante) se ajustó un modelo de regresión logística múltiple por pasos hacia atrás.

**Resultados.** Mil ciento sesenta y seis pacientes fueron incluidos. La edad media fue de 59,6 años, el 67,9% eran mujeres. El 24,4% tenían antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). El 8,9% tuvieron alguna complicación a 180 días [4,6% recurrencia y 3,6% progresión de TVS, 1,8% trombosis venosa profunda (TVP) y 0,9% tromboembolia pulmonar (TEP)]. Hubo 17 pacientes (1,5%) con hemorragia y 16 (1,4%) muertes. Se realizó ecografía venosa a 687 (57,1%) pacientes. Recibieron tratamiento anticoagulante 898 (77%), con una mediana de 27,3 días. Las variables asociadas con la decisión de anticoagular fueron: antecedentes ETV (OR 1,60; IC 95%: 1,12-2,30), varices (OR 1,40; IC 95%: 1,12-2,30), dolor de la extremidad (OR 1,44; IC 95%: 1,08-1,91), presencia de cordón doloroso (OR 1,30; IC 95%: 0,97-1,73) y realización de ecografía venosa (OR 1,60; IC 95%: 1,94-3,45).

**Conclusión.** Existe una baja adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores en los SUH españoles: no se realiza ecografía venosa en uno de cada 2-3 pacientes, y no se instaura tratamiento anticoagulante en 1 de cada 4. Esto constituye un margen de mejora muy relevante.

**Palabras clave:** Trombosis venosa superficial. Enfermedad tromboembólica venosa. Urgencias.

### Characteristics of isolated superficial vein thrombosis and diagnostic-therapeutic management in Spanish hospital emergency departments: the ALTAMIRA study

**Objectives.** To describe the characteristics of patients with isolated lower-limb superficial vein thrombosis (SVT) treated in hospital emergency departments and to evaluate adherence to clinical practice guidelines on diagnosis (vein ultrasound imaging) and therapeutic management (start of anticoagulant therapy).

**Methods.** Retrospective cohort study in 18 Spanish emergency departments. We included all patients with a final emergency department diagnosis of lower-limb SVT aged 18 years or older between January 2016 and May 2017. Backward stepwise multiple logistic regression analysis was used to evaluate adherence to clinical practice guidelines on ordering vein ultrasound imaging and starting anticoagulant therapy.

**Results.** A total of 1166 patients were included. The mean patient age was 59.6 years, and 67.9% were women. About a quarter of the patients (24.4%) had a history of venous thromboembolic disease. Complications developed in 8.9% within 180 days: 4.6% experienced a recurrence and 3.6% progressed to SVT and 1.8% to deep vein thrombosis; pulmonary thromboembolism occurred in 0.9%. Hemorrhagic complications developed in 17 patients (1.5%). Sixteen patients (1.4%) died. Vein ultrasound imaging was ordered for 687 patients (57.1%). Anticoagulant agents were prescribed for 898 (77%) for a median period of 27.3 days. Variables associated with a decision to order

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Complejo asistencial de Soria, España.

<sup>2</sup>Universidad de Valladolid, Facultad de Ciencias de la Salud, Valladolid, España.

<sup>3</sup>Área de Urgencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, España.

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna, Gastro Obeso Center, Guayaquil, Ecuador.

<sup>6</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica De Santiago de Guayaquil, Ecuador.

<sup>7</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España.

<sup>8</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España.

<sup>9</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Amau de Vilanova-Liria, Valencia, España.

<sup>10</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España.

<sup>11</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

<sup>12</sup>Servicio de Urgencias, Hospital General de Albacete, Albacete, España.

<sup>13</sup>Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España.

<sup>14</sup>CIBER-CV, Pamplona, Navarra, España.

<sup>15</sup>Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España.

<sup>16</sup>CIBER de Enfermedades Respiratorias, CIBERES, Madrid, España.

<sup>17</sup>Interdisciplinar Teragnosis and Radiomics (INTRA) Research Group, Universidad de Navarra, España.

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

Pedro Ruiz Artacho  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Universidad de Navarra  
C/ Marquesado de Santa Marta 1,  
28027 Madrid, España

**Correo electrónico:**  
ruizpedroc@gmail.com

#### Información del artículo:

Recibido: 30-4-2021

Aceptado: 15-6-2021

Online: 0-0-2021

#### Editor responsable:

Agustín Julián-Jiménez

anticoagulants were a history of venous thromboembolic disease (odds ratio [OR], 1.60; 95% CI, 1.12–2.30), varicose veins (OR, 1.40; 95% CI, 1.12–2.30); limb pain (OR, 1.44; 95% CI, 1.08–1.91); painful cord (OR, 1.30; 95% CI, 0.97–1.73); and availability of vein ultrasound images (OR, 1.60; 95% CI, 1.94–3.45).

**Conclusions.** Adherence to clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of isolated lower-limb SVT is low in Spanish emergency departments. Ultrasound imaging is not ordered for 1 out of every 2 to 3 patients, and anticoagulant treatment is not started in 1 out of 4 patients. There is great room for improvement.

**Keywords:** Venous thrombosis, superficial. Thromboembolic disease. Emergency department.

## Introducción

La trombosis venosa superficial (TVS) es un proceso agudo que cursa con síntomas de inflamación venosa y trombosis confirmada de las venas superficiales de cualquier localización: miembros superiores, inferiores, pared torácica o pared abdominal<sup>1-3</sup>. La prevalencia es desconocida, aunque algunos estudios estiman que aparece hasta en un 1% de la población y la localización más frecuente es en extremidades inferiores, afectando sobre todo al territorio de la vena safena mayor (60-80%)<sup>1,4</sup>. Su incidencia anual estimada es del 0,64-1,31‰ de la población general<sup>5,6</sup>. La TVS es 2-4 veces más común que la suma de la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP)<sup>5,7</sup>.

La TVS, otra forma de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), es una enfermedad de menor gravedad en términos de mortalidad por cualquier causa, respecto a la TVP y el TEP<sup>1-3,5,6</sup>. Sin embargo, la TVS comparte los mismos factores de riesgo<sup>5,7-9</sup>, y puede coexistir o, incluso, ser el origen de la TVP o el TEP<sup>7-10</sup>, por un mecanismo de migración del trombo al sistema venoso profundo a través de venas perforantes o los cayados safeno-femoral y safeno-poplíteo<sup>1,2</sup>. Además, los pacientes con TVS tienen cuatro veces más riesgo de sufrir un TEP y seis veces más de sufrir una TVP<sup>1,11</sup>.

Se ha observado en distintos registros<sup>2,5,9,11</sup> que hasta 1 de cada 4 pacientes con TVS de miembros inferiores presentan una TVP o un TEP concomitante al diagnóstico. En un metanálisis, que incluyó datos de 21 estudios, aunque con un alto grado de heterogeneidad entre ellos, se observó que el 18,1% de los pacientes con TVS presentan TVP y el 6,9% TEP, concomitantes<sup>3</sup>. Por otra parte, la TVS aislada de miembros inferiores, mayor de 5 cm, presenta en torno a un 10% de complicaciones a los 3 meses, en forma de progresión o recurrencia de la TVS, TVP o TEP<sup>2</sup>.

Por todo ello, ante una sospecha de TVS de miembros inferiores, las guías internacionales de práctica clínica recomiendan considerar la realización de una ecografía venosa bilateral y evaluar si existe clínica sospechosa de TEP<sup>11-13</sup>. En caso de TVS aislada confirmada, las guías recomiendan tratamiento anticoagulante, preferentemente con fondaparinux a dosis profiláctica durante 45 días o heparina de bajo peso molecular (HBPM)<sup>12-16</sup>. Sin embargo, el manejo diagnóstico y terapéutico es muy heterogéneo en la vida real y es frecuente la falta de adherencia a las recomendaciones<sup>2,17</sup>.

Hasta nuestro conocimiento, no se dispone de estudios que hayan evaluado estos aspectos desde la pers-

pectiva de los servicios de urgencias hospitalarios (SUH). Estos constituyen un lugar clave donde los pacientes son evaluados y diagnosticados de TVS de miembros inferiores. Por este motivo, los objetivos del estudio fueron describir las características de los pacientes diagnosticados de TVS de miembros inferiores en los SUH, y evaluar la adherencia a las guías de práctica clínica en relación al manejo diagnóstico y terapéutico.

## Método

Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico. El ámbito del estudio fueron 18 SUH españoles. El periodo de reclutamiento estuvo comprendido entre el 1 de enero de 2016 y 31 de mayo de 2017. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en los SUH con diagnóstico final de TVS en miembros inferiores, con edad igual o superior a 18 años. Se excluyeron los pacientes que tenían o requerían tratamiento anticoagulante por cualquier otro antecedente o enfermedad, incluyendo el diagnóstico de TVP o TEP concomitantes.

Como variables independientes y descriptivas, se registraron datos demográficos (edad y sexo), comorbilidad [hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, alcoholismo, cardiopatía isquémica, ictus isquémico, hemorragia cerebral, arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de apnea del sueño, otras enfermedades pulmonares (enfermedad pulmonar intersticial, patología restrictiva, etc.), marcapasos/desfibrilador automático implantable (DAI), insuficiencia cardíaca, enfermedad reumatológica, enfermedad inflamatoria intestinal, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sida, demencia, úlcera gástrica, hepatopatía crónica, hemiplejia/tetraplejia], factores de riesgo de ETV/TVS [antecedentes de ETV, trombofilia, cáncer activo, cirugía los 3 meses previos, ingreso médico en los 3 meses previos, viaje de más de 6 horas en los 2 meses previos, tratamiento hormonal, embarazo, parto en los 3 meses previos, tabaquismo activo, inmovilidad y tipo, antecedentes de varices en miembros inferiores, portador de vía central, obesidad (índice de masa corporal-IMC > 30)], tratamiento habitual, variables clínicas y pruebas diagnósticas realizadas [signos y síntomas de trombosis venosa superficial (cordón doloroso, cordón eritematoso, cordón tumefacto), signos y síntomas de TVP (aumento diámetro de la extremidad, empastamiento, dolor de la extremidad, eritema cutáneo y aumento de temperatura), síntomas de TEP (disnea, dolor torácico y síncope), analítica, ecografía, elec-

trocárdiograma (ECG), radiografía de tórax y tomografía computarizada (TC)]. También se recogió si el paciente acudió a urgencias por propia voluntad o remitido por otro médico (especialista en medicina de familia y comunitaria u otro especialista).

Para evaluar la adherencia a las guías de práctica clínica en relación con el manejo diagnóstico y terapéutico se recogieron como variables de resultado primarias la realización de ecografía venosa, y la instauración de tratamiento anticoagulante (duración, fármaco y dosis). Las variables de resultado secundarias fueron las complicaciones de la TVS (progresión y recurrencia de TVS, desarrollo de TVP y TEP), complicaciones hemorrágicas y la muerte, desarrollados desde el diagnóstico en urgencias, hasta los 180 días siguientes. Las hemorragias se clasificaron como mayores cuando: requerían una transfusión de dos unidades de sangre o más, disminuyeron en 2 g/dl la hemoglobina o fueron retroperitoneales, espinales o intracraneales, o cuando fueron fatales.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de los informes de urgencias informatizados. Para conocer las complicaciones en el seguimiento posterior, a 180 días, la información de los pacientes se obtuvo mediante entrevista telefónica, salvo que se encontrara dicha información en los informes del propio centro. El estudio fue aprobado por los Comités Éticos y de Investigación Clínica de los 18 centros participantes.

En relación con el análisis estadístico para las variables cualitativas se han utilizado frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se han utilizado medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar –DE– o mediana y rango intercuartil –RIC–, en caso de asimetría, evaluada según el test de Kolmogorov-Smirnov). Para las comparaciones se ha utilizado el test de ji cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas y el test de la t de Student o el test de la mediana para las variables cuantitativas. Para evaluar la no adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica se ajustó un modelo de regresión logística múltiple por pasos hacia atrás para evaluar las variables asociadas a la no realización de ecografía venosa de miembros inferiores y no instauración de tratamiento anticoagulante, que incluyó las variables que en el análisis univariable obtuvieron una  $p < 0,10$ . La bondad de ajuste se evaluó con el test de Hosmer-Lemeshow y la discriminación con el análisis del área bajo la curva de la característica operativa del receptor (ABC-COR). Se consideró que las diferencias entre grupos eran estadísticamente significativas cuando el valor de la p era inferior 0,05. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 25.0.

## Resultados

Se incluyeron un total de 1.290 pacientes de los 18 SUH, con diagnóstico en urgencias de TVS. De estos, se incluyeron para el análisis 1.166 pacientes, y fueron excluidos 124 pacientes (Figura 1).

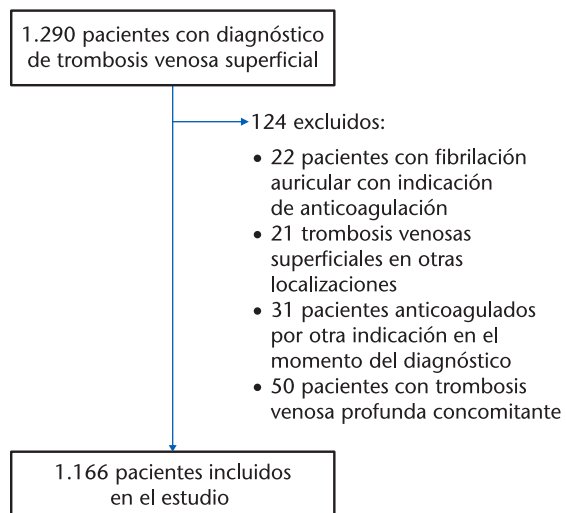


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

## Factores de riesgo y comorbilidades

Las características relacionadas con los factores de riesgo y la comorbilidad, así como el tratamiento concomitante se resumen en las Tabla 1 y 2.

La edad media de los pacientes fue de 59,6 (DE 16,8) años, siendo el 67,9% mujeres. El 24,4% de los pacientes tenía antecedentes de ETV: el 14,8% de TVS y el 8,9% de TVP o TEP. El 4,1% de los pacientes tenía un cáncer activo, el 6,6% fue sometido a una cirugía en los 3 meses previos y el 6,1% precisó de ingreso en los últimos 3 meses por enfermedad médica. Al menos uno de cada 4 era obeso y uno de cada 3 pacientes tenía antecedentes de varices en extremidades inferiores.

Los factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y tratamiento habitual también están recogidos en la Tabla 1. La mayoría de comorbilidades tuvieron una prevalencia menor del 5%. Aquellas con una prevalencia  $< 3\%$  no se incluyeron en la tabla.

## Características clínicas y manejo diagnóstico

Todas las características clínicas y pruebas complementarias, para el total de la muestra y en función de la realización de ecografía y anticoagulación se recogen en las Tablas 1 y 2. De los pacientes incluidos, 431 pacientes (37%) fueron derivados a urgencias por su médico de atención primaria y más de la mitad acudieron por propia iniciativa. La mediana de inicio de síntomas fue de 4 días (RIC: 2-7), presentando el 50,9% signos o síntomas de TVS, el 13,6% de TVP y el 0,5% de TEP. El 3,3% de los pacientes tenía signos de TVS de forma bilateral. Se realizó ecografía venosa a 687 pacientes (57,1%).

## Manejo terapéutico realizado en urgencias

Las características del manejo terapéutico realizado en urgencias para el total de la muestra y en función de

Tabla 1. Características de los pacientes en función de la realización de ecografía

Variable	Global N = 1.166 n (%)	Ecografía N = 703 n (%)	No ecografía N = 463 n (%)	Valor de p
<b>Datos demográficos</b>				
Edad, años [media (DE)]	59,6 (16,8)	61,5 (17,1)	56,7 (15,9)	< 0,001
Sexo (mujer)	792 (67,9)	483 (68,7)	309 (66,7)	0,48
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión arterial	459 (39,4)	307 (43,7)	152 (32,8)	< 0,001
Diabetes mellitus	309 (26,5)	195 (27,7)	114 (24,6)	0,24
Dislipemia	117 (10)	80 (11,4)	37 (8)	0,06
Alcoholismo	70 (6)	34 (4,8)	36 (7,8)	0,04
Cardiopatía isquémica	36 (3,1)	26 (3,7)	10 (2,2)	0,14
EPOC	41 (3,5)	25 (3,6)	16 (3,5)	0,93
SAOS	40 (3,4)	29 (4,1)	11 (2,4)	0,11
Otras enfermedades pulmonares	58 (5)	35 (5)	23 (5)	0,1
Enfermedad reumatológica	85 (7,3)	53 (7,5)	32 (6,9)	0,69
<b>Factores de riesgo ETV</b>				
Antecedentes ETV	284 (24,4)	186 (26,5)	98 (21,2)	0,04
TVS	173 (14,8)	108 (15,4)	65 (14)	0,04
TVP o TEP	104 (8,9)	74 (10,5)	30 (6,5)	0,06
Trombofilia conocida	34 (2,9)	20 (2,8)	14 (3)	0,86
Cáncer activo	48 (4,1)	32 (4,6)	16 (3,5)	0,36
Cirugía en los 3 meses previos	77 (6,6)	50 (7,1)	27 (5,8)	0,39
Obesidad (IMC $\geq$ 30)	264 (22,6)	170 (24,2)	94 (20,3)	0,12
Ingreso médico en los 3 meses previos	71 (6,1)	40 (5,7)	31 (6,7)	0,48
Viaje de más de 6 horas	13 (1,1)	8 (1,1)	5 (1,1)	1
Tratamiento hormonal	54 (4,6)	35 (5)	19 (4,1)	0,49
Embarazo	24 (2,1)	16 (2,3)	8 (1,7)	0,52
Parto en los 3 meses previos	15 (1,3)	10 (1,4)	5 (1,1)	0,78
Tabaquismo activo	195 (16,7)	100 (14,2)	95 (20,5)	0,005
Inmovilidad	132 (11,3)	84 (11,9)	48 (10,4)	0,45
<b>Grado de incomodidad</b>				
Total	4 (3,1)	3 (3,7)	1 (2,1)	0,53
Parcial (cama/sillón)	42 (32,8)	29 (35,8)	13 (27,7)	
Reducida	82 (64,1)	49 (60,5)	33 (70,2)	
Antecedentes de varices en MMII	744 (63,8)	444 (63,2)	300 (64,8)	0,57
Portador de vía central	8 (0,7)	3 (0,4)	5 (1,1)	0,28
<b>Tratamiento concomitante</b>				
Antiagregación	165 (14,2)	109 (15,5)	56 (12,1)	0,1
Estatinas	217 (18,6)	139 (19,8)	78 (16,8)	0,21
IECA	179 (15,4)	113 (16,1)	66 (14,3)	0,4
ARA-II	158 (13,6)	99 (14,1)	59 (12,7)	0,51
Betabloqueantes	84 (7,2)	60 (8,5)	24 (5,2)	0,03
Antidepresivos	139 (11,9)	87 (12,4)	52 (11,2)	0,56
Corticoides	43 (3,7)	28 (4)	15 (3,2)	0,51
Antiinflamatorios no esteroideos	69 (5,9)	32 (4,6)	37 (8)	0,01

Variable	Global N = 1.166 n (%)	Ecografía N = 703 n (%)	No ecografía N = 463 n (%)	Valor de p
<b>Variables clínicas y pruebas complementarias</b>				
Remitente				0,002
Especialista medicina familiar y comunitaria	431 (37)	285 (40,5)	146 (31,5)	
Otros especialistas	32 (2,7)	25 (3,6)	7 (1,5)	
Residencia	5 (0,4)	2 (0,3)	3 (0,6)	
Propia voluntad	665 (57)	370 (52,6)	295 (63,7)	
Desconocido	33 (2,8)	21 (3)	12 (2,6)	
Signos de TVS	593 (50,9)	335 (47,7)	258 (55,7)	0,007
Cordón tumefacto	597 (51,2)	37 (53,1)	224 (48,4)	0,11
Cordón eritematoso	494 (42,4)	270 (38,4)	224 (48,4)	0,001
Cordón doloroso	696 (59,7)	396 (56,3)	300 (64,8)	0,004
Bilateral	38 (3,3)	17 (2,4)	21 (4,5)	0,04
Síntomas de TVP	158 (13,6)	132 (18,8)	26 (5,6)	< 0,001
Síntomas de TEP	6 (0,5)	5 (0,7)	1 (0,2)	0,41
Aumento de diámetro extremidad	291 (25)	226 (32,1)	65 (14)	< 0,001
Empastamiento extremidad	162 (13,9)	133 (18,9)	29 (6,3)	< 0,001
Eritema cutáneo	445 (38,2)	313 (44,5)	132 (28,5)	< 0,001
Dolor extremidad	711 (61)	474 (67,4)	237 (51,2)	< 0,001
Aumento de temperatura	401 (34,4)	277 (39,4)	124 (26,8)	< 0,001
Análítica	664 (55,2)	441 (62,7)	203 (43,8)	< 0,001
Ecografía	703 (60,3)			
Bilateral	7 (0,6)	7 (1)	-	0,04
ECG	71 (6,1)	49 (7)	22 (4,8)	0,12
Radiografía de tórax	55 (4,7)	39 (5,5)	16 (3,5)	0,1
TC	9 (0,8)	7 (1)	2 (0,4)	0,33
<b>Tratamiento anticoagulante</b>				
Total	898 (77) <sup>a</sup>	591 (65,8)	307 (34,2)	0,001
HBPM	882 (75,3) <sup>a</sup>	574 (81,4)	308 (66,1)	
Dosis profiláctica	458 (52,1)	279 (60,7)	181 (39,3)	
Dosis terapéutica/intermedia	424 (48,2)	303 (52)	121 (40,4)	
Anticoagulación oral	20 (2,2) <sup>b</sup>	19 (2,7)	1 (0,2)	0,001
Fondaparinux	7 (0,7) <sup>b</sup>	6 (85,7)	1 (14,3)	0,254
Días de anticoagulación [Me (RI)]	22 (10-30)	30 (15-42)	15 (10-30)	< 0,001
Duración $\geq$ 10 días	742 (82,6)	503 (69,1)	239 (32)	0,001

DE: desviación estándar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVS: trombosis venosa superficial; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; IMC: índice de masa corporal; MMII: miembros inferiores; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA-II: antagonistas de los receptores de aldosterona, ECG: electrocardiograma; TC: tomografía computarizada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; RIC: rango intercuartil; Me: mediana.

<sup>a</sup>Del total de pacientes.

<sup>b</sup>Del total de anticoagulados.

Los valores de p en negrita indican significación estadística ( $p < 0,05$ ).

(Continúa)

la realización de ecografía se recoge en la Tabla 1. Recibieron antiinflamatorios no esteroideos (AINE) 619 (53,1%) y 423 (36,3%) recibieron otro tratamiento analgésico. El 41,2% se les recomendó empleo de medias de compresión en el informe de urgencias.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, 898 (77%) pacientes recibieron anticoagulación en el momento del

diagnóstico de la TVS. Del total de pacientes, el 75,3% recibió durante todo el tiempo HBPM, de los cuales el 48,3% recibió HBPM a dosis intermedias o terapéuticas, y el 52,1% dosis profilácticas. El 2,2% de los pacientes recibió anticoagulación oral. La mediana de días con tratamiento anticoagulante fue de 27,3 (RIC: 10-30) y de estos más de 60% recibió el tratamiento más de 10 días.

**Tabla 2.** Características de los pacientes en función del tratamiento anticoagulante

Variable	Anticoagulado N = 898 n (%)	No anticoagulado N = 703 n (%)	Valor de p	Variable	Anticoagulado N = 898 n (%)	No anticoagulado N = 703 n (%)	Valor de p
<b>Datos demográficos</b>				<b>Variables clínicas y pruebas complementarias</b>			
Edad, años [media (DE)]	59,9 (16,8)	58,5 (16,7)	0,23	Remitente			<b>0,002</b>
Sexo (mujer)	618 (68,8)	174 (64,9)	0,23	Especialista medicina familiar y comunitaria	285 (40,5)	146 (31,5)	
<b>Comorbilidades</b>				Otros especialistas	25 (3,6)	7 (1,5)	
Hipertensión arterial	366 (40,8)	93 (34,7)	0,07	Residencia	2 (0,3)	3 (0,6)	
Diabetes mellitus	244 (27,2)	65 (24,3)	0,34	Propia voluntad	370 (52,6)	295 (63,7)	
Dislipemia	91 (10,1)	26 (9,7)	0,83	Desconocido	21 (3)	12 (2,6)	
Alcoholismo	50 (5,6)	20 (7,5)	0,25	Signos de TVS	471 (52,4)	122 (45,5)	0,04
Cardiopatía isquémica	26 (2,9)	10 (3,7)	0,49	Cordón tumefacto	465 (51,8)	132 (49,3)	0,46
EPOC	33 (3,7)	8 (3)	0,6	Cordón eritematoso	374 (41,6)	120 (44,8)	0,36
SAOS	33 (3,7)	7 (2,6)	0,40	Cordón doloroso	546 (60,8)	150 (56)	0,16
Otras enfermedades pulmonares	46 (5,1)	12 (4,5)	0,7	Bilateral	27 (3)	11 (4,1)	0,4
Enfermedad reumatológica	69 (7,7)	16 (6)	0,34	Sintomas de TVP	124 (13,8)	34 (12,7)	0,63
<b>Factores de riesgo ETV</b>				Sintomas de TEP	5 (0,6)	1 (0,4)	1,000
Antecedentes ETV	238 (26,5)	46 (17,2)	<b>0,002</b>	Aumento de diámetro extremidad	224 (24,9)	67 (25)	0,98
TVS	148 (16,5)	25 (9,3)	<b>0,003</b>	Empastamiento extremidad	128 (14,3)	34 (12,7)	0,51
TVP o TEP	86 (9,6)	18 (6,7)		Eritema cutáneo	358 (39,9)	87 (32,5)	<b>0,02</b>
Trombofilia conocida	29 (3,2)	5 (1,9)	0,30	Dolor extremidad	573 (63,8)	138 (51,5)	< <b>0,001</b>
Cáncer activo	37 (4,1)	11 (4,1)	0,1	Aumento de temperatura	323 (36)	78 (29,1)	<b>0,03</b>
Cirugía en los 3 meses previos	62 (6,9)	15 (5,6)	0,45	Analítica	500 (55,7)	144 (53,7)	0,57
Obesidad (IMC ≥ 30)	217 (24,2)	47 (17,5)	<b>0,02</b>	Ecografía	591 (65,8)	112 (41,8)	< <b>0,001</b>
Ingreso médico en los 3 meses previos	54 (6)	17 (6,3)	0,84	Bilateral	5 (0,6)	2 (0,7)	0,7
Viaje de más de 6 horas	11 (1,2)	2 (0,7)	0,744	ECC	54 (6)	17 (6,3)	0,84
Tratamiento hormonal	38 (4,2)	16 (6)	0,23	Radiografía de tórax	42 (4,7)	13 (4,9)	0,90
Embarazo	19 (2,1)	5 (1,9)	1,00	TC	6 (0,7)	3 (1,1)	0,43
Parto en los 3 meses previos	13 (1,4)	2 (0,7)	0,541	DE: desviación estándar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVS: trombosis venosa superficial; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; IMC: índice de masa corporal; MMII: miembros inferiores; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de aldosterona; ECG: electrocardiograma; TC: tomografía computarizada.			
Tabaquismo activo	141 (15,7)	54 (20,1)	0,08	Los valores de p en negrita indican significación estadística (p < 0,05).			
Inmovilidad	106 (11,8)	26 (9,7)	0,34				
Total	(1,9)	2 (8)					
Parcial (cama/sillón)	36 (35)	6 (24)	0,20				
Reducida	65 (63,1)	17 (68)					
Antecedentes de varices en MMII	591 (65,8)	153 (57,1)	<b>0,009</b>				
Vía central	7 (0,8)	1 (0,4)	0,67				
<b>Tratamiento concomitante</b>							
Antiagregación	127 (14,1)	38 (14,2)	1				
Estatinas	174 (19,4)	43 (16)	0,21				
IECA	142 (15,8)	37 (13,8)	0,42				
ARA-II	127 (14,1)	31 (11,6)	0,28				
Betabloqueantes	66 (7,3)	18 (6,7)	0,72				
Antidepresivos	106 (11,8)	33 (12,3)	0,82				
Corticoides	38 (4,2)	5 (1,9)	0,09				
Antiinflamatorios no esteroideos	54 (6)	15 (5,6)	0,80				

(Continúa)

### Complicaciones en el seguimiento

Las complicaciones durante el seguimiento a 180 días se recogen en la Tabla 3. La mediana de días hasta la complicación de los pacientes, independientemente de si estaban tratados con anticoagulación, fue de 77 días (RIC: 19-154). Sesenta y ocho pacientes (5,8%) se complicaron a los 90 días y 104 (8,9%) a los 180 días. La complicación más frecuente fue la recurrencia de TVS en 54 pacientes (4,6%), seguida de la progresión de la TVS 42 (3,6%). El 1,8% de los pacientes desarrolló TVP y el 0,9% TEP en el seguimiento. Solo 17 pacientes (1,5%) sangraron. Hubo 16 muertes (1,4%).

### Adherencia a las guías

En el estudio multivariable, la edad (OR 1,01; IC 95%: 1,00-1,02), antecedentes de ETV (OR 1,35; IC 95%: 1,01-1,82), el aumento del diámetro de la extremidad (OR 1,80; IC 95%: 1,28-2,51), el eritema cutáneo (OR 1,70; IC 95%: 1,28-2,27), el dolor en la extremidad (OR 1,37; IC 95%: 1,04-1,79), el empastamiento de la extremidad (OR 2,02; IC 95%: 1,28-3,19) y la no presencia de cordón eritematoso (OR 0,71; IC 95%: 0,55-0,93) se asociaron de forma independiente con la decisión de realizar ecografía venosa de miembros inferiores (Tabla 4). El ABC COR del modelo fue de 0,68 (IC 95% 0,65-0,71, p < 0,001).

Las variables asociadas de forma independiente con la decisión de tratamiento anticoagulante fueron: antecedentes de ETV (OR 1,60; IC 95%: 1,12-2,30), antecedentes de varices (OR 1,40; IC 95%: 1,12-2,30), la presencia de dolor en la extremidad (OR 1,44; IC 95%: 1,08-1,91) o cordón doloroso (OR 1,30; IC 95%: 0,97-1,73) y la realización de ecografía venosa (OR 1,60; IC

**Tabla 3.** Complicaciones en el seguimiento

	Global N = 1.166 n (%)
Días hasta complicación [Mediana (RIC)]	77 (19-154)
Complicación a los 90 días	68 (5,8)
Complicación a los 180 días	104 (8,9)
Progresión de la TVS	42 (3,6)
Recurrencia de la TVS	54 (4,6)
TVP	21 (1,8)
TEP	11 (0,9)
Hemorragia a los 180 días	17 (1,5)
Hemorragia mayor	12 (85,7)
Muerte a los 180 días	16 (1,4)

RIC: rango intercuartil; TVS: trombosis venosa superficial; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar.

95%: 1,94-3,45) (Tabla 5). El ABC COR del modelo fue de 0,67 (IC 95% 0,63-0,70,  $p < 0,001$ ).

## Discusión

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que describe las características de los pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores en los SUH, y el primer registro español de TVS, con una muestra de más de 1.000 pacientes de 18 SUH distribuidos por todo el territorio. Se observó una escasa adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con TVS diagnosticados en los SUH españoles. No se realizó ecografía venosa en urgencias en 1 de cada 2-3 pacientes, y no se prescribió tratamiento anticoagulante en 1 de cada 4.

El diagnóstico de la TVS es clínico<sup>9,13,16</sup>. Sin embargo, la realización de ecografía venosa se recomienda para evaluar las características de la trombosis en los pacientes con sospecha clínica de TVS<sup>11</sup> (tamaño del coágulo y localización, distancia a los cayados, afectación de arterias perforantes, trombosis sobre vena sana o varicosa), pero además para descartar la presencia concomitante de TVP, que se puede dar hasta en uno de cada 5 pacientes<sup>3,11,12</sup>. Los estudios y registros publicados previamente solo incluyen pacientes con diagnóstico confirmado por ecografía de TVS<sup>2,8,17-20</sup> por lo que no hay referencia en este sentido, sobre la adherencia a las recomendaciones en cuanto al manejo diagnóstico de los pacientes con esta sospecha que acuden a urgencias. La no realización de la ecografía que encontramos en el estudio puede obedecer a varias causas. En primer lugar, la falta de disponibilidad de la misma en tiempo y lugar adecuado, dado que no todos los centros disponen de radiólogo de presencia o *urgenciólogos* con experiencia en ecografía a pie de cama para esta entidad. En segundo lugar, al desconocimiento por parte del *urgenciólogo* responsable de la necesidad de realización de dicha prueba para valorar la extensión de la TVS en el propio territorio superficial y la existencia de afectación del sistema profundo, hallazgos que pueden modificar la intensidad del tratamiento anticoagulante.

**Tabla 4.** Variables asociadas a la decisión de realizar ecografía

	Odds ratio	IC 95%	P valor
Edad	1,012	1,004-1,020	<b>0,002</b>
Antecedentes de ETV	1,356	1,013-1,816	<b>0,041</b>
Cordón eritematoso	0,712	0,547-0,926	<b>0,011</b>
Diámetro de extremidad	1,795	1,283-2,512	<b>0,001</b>
Empastamiento extremidad	2,021	1,282-3,185	<b>0,002</b>
Eritema cutáneo	1,701	1,275-2,269	<b>&lt; 0,001</b>
Dolor extremidad	1,367	1,044-1,791	<b>0,023</b>

IC: intervalo de confianza; ETV: enfermedad tromboembólica venosa. Los valores de  $p$  en negrita indican significación estadística ( $p < 0,05$ ).

Las variables que se asociaron a la decisión del médico para realizar la ecografía fueron la edad, el antecedente de ETV previa y sintomatología sugestiva de TVP (aumento de diámetro, empastamiento, eritema y dolor de la extremidad). Estas variables se asocian a una mayor probabilidad de TVP concomitante y, por lo tanto, es esperable que aumenten la sospecha del médico y la necesidad de realizar una prueba complementaria como la ecografía venosa para descartar la TVP. Sin embargo, la presencia de cordón eritematoso y sintomatología sugestiva de TVS se asociaron con mayor probabilidad de no indicar la ecografía, probablemente porque la evidencia clínica de TVS disminuye la necesidad de realizar ecografía para confirmar la misma. Por otro lado, la indicación de la ecografía debería ser inherente al diagnóstico de TVS, precisamente como posible manifestación clínica o heráldica de una TVP concomitante<sup>2,5,10,16,17</sup>.

Casi 1 de cada 4 pacientes con diagnóstico de TVS no se le prescribió tratamiento anticoagulante al alta, lo que implica también una baja adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>12-16,21,22</sup>. Además, el régimen de anticoagulación, dosis y duración no fueron adecuados en un gran porcentaje (casi una quinta parte de los pacientes que recibieron anticoagulación, lo hicieron en menos de 10 días). A pesar de ser el tratamiento de elección<sup>12,14,15,21,22</sup>, el uso de fondaparinux fue anecdótico. Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto cierta tendencia a la infravaloración de esta entidad por parte de los *urgenciólogos*. Con ello, a partir de aquí se abre una gran oportunidad de mejora para concienciar de la necesidad de una valoración más adecuada de los pacientes con TVS en los SUH españoles. La prevalencia de tratamiento anticoagulante para pacientes con TVS aislada en otros registros publicados fue del 92% en el estudio ICARO (Italia)<sup>17</sup> y del 90,5% en el estudio POST (Francia)<sup>2</sup>. En estos registros, a diferencia del nuestro, todos los pacientes incluidos tenían realizada ecografía. De los 703 pacientes de nuestro estudio que

**Tabla 5.** Variables asociadas a la decisión de anticoagulación

	Odds ratio	IC 95%	P valor
Enfermedad tromboembólica previa	1,604	1,120-2,298	<b>0,010</b>
Antecedentes de varices	1,399	1,046-1,871	<b>0,024</b>
Dolor extremidad	1,435	1,078-1,909	<b>0,013</b>
Ecografía venosa	2,588	1,943-3,449	<b>&lt; 0,001</b>
Cordón doloroso	1,295	0,970-1,730	0,080

IC: Intervalo de confianza.

Los valores de  $p$  en negrita indican significación estadística ( $p < 0,05$ ).



tenían realizada la ecografía, 591 (84,1%) recibieron anticoagulación, proporción inferior igualmente a otros registros europeos. La información que se obtiene de la ecografía es clave para la decisión de indicación de tratamiento anticoagulante<sup>1,11</sup>, ya que la ecografía objetiva el tamaño del trombo, la distancia a los cayados, si es sobre vena sana o varicosa y, sobre todo, si afecta al sistema profundo (venas perforantes o TVP). Dado que en nuestro estudio también se incluyeron pacientes sin ecografía, no se puede afirmar que todos los pacientes con diagnóstico de TVS de miembros inferiores en urgencias cumplieran criterios de anticoagulación, y tampoco la intensidad y duración indicadas. Sin embargo, se evidencia, en cualquier caso, el campo de mejora en el manejo de estos pacientes tanto a nivel diagnóstico como terapéutico, dos puntos dependientes el uno del otro.

Las variables asociadas a la prescripción de tratamiento anticoagulante fueron antecedentes de ETV, antecedentes de varices, la presencia de dolor en la extremidad, cordón doloroso y la realización de ecografía venosa. La ETV previa es un factor de riesgo de complicaciones y mala evolución de la TVS<sup>2,4,16,19,23</sup>. Las variables relacionadas con mayor sintomatología, de TVS o TVP, y la confirmación diagnóstica por ecografía venosa también influyeron en la decisión de tratamiento anticoagulante. Las varices se asocian a menos probabilidad de complicaciones en forma de TVP o TEP<sup>1,4,13,22,23</sup>, pero la peor evolución de la propia TVS, lo que en ocasiones se traduce en una necesidad de tratamiento quirúrgico<sup>4,11,15,22</sup>.

Las características de los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron similares a estudios previos: la edad media fue de 60 años, el predominio de diagnósticos en mujeres y un porcentaje elevado de pacientes con obesidad y con antecedentes de ETV<sup>1,2,8,13,16,20</sup>. Únicamente, la presencia de varices fue inferior a lo observado previamente en otros estudios (63,8% frente al 86,3% del estudio POST<sup>2</sup>), probablemente por tratarse de un estudio retrospectivo, con infraestimación de este antecedente.

Solo hubo un 1,4% de muertes en el seguimiento, sin diferencias relevantes con otros estudios<sup>2,17</sup>. Esta baja mortalidad es debida a que se trata de pacientes de menor edad y con menos comorbilidad, incluida menos prevalencia de cáncer (4,1%), que los registros de pacientes con ETV profunda (TEP o TVP)<sup>2,5,10,17</sup>. Las complicaciones observadas en los 6 meses de seguimiento, en cambio, no fueron pocas y se dieron en el 8,9% de los pacientes. Un 1,8% y un 0,9% tuvieron TVP y TEP, respectivamente. En el estudio POST<sup>2</sup> hubo un 10,2% de complicaciones a los 3 meses, y TVP o TEP lo presentaron un 3,3%, algo superior a nuestro estudio, probablemente por la diferente selección de pacientes, como se ha comentado previamente.

Nuestro trabajo no carece de limitaciones que son principalmente intrínsecas a la naturaleza del estudio retrospectivo. Principalmente, al incluir pacientes con diagnóstico de TVS aislada, sin requerir una prueba diagnóstica objetiva (no todos los pacientes tenían ecografía venosa), podría haber pacientes con diagnóstico erróneo de TVS o pacientes con TVP concomitante no

diagnosticada, así como una heterogeneidad desconocida en la gravedad de la trombosis (longitud, localización, etc.). Sin embargo, para responder a los objetivos del estudio, se hacía necesario asumir esta limitación. Además, algunas características basales podrían estar infraestimadas, como la presencia de insuficiencia venosa crónica (varices), algunos antecedentes y factores de riesgo, por el tipo de diseño retrospectivo. Igualmente, las complicaciones en el seguimiento podrían estar infraestimadas, ya que no se realizó una prueba objetiva en el seguimiento (ecografía venosa) a todos los pacientes por protocolo, sino que la información se obtenía de las historias hospitalarias informatizadas y a través de una llamada telefónica. A pesar de ello, se trata de un registro multicéntrico sin precedentes sobre el manejo diagnóstico y terapéutico de la TVS aislada de miembros inferiores en los SUH, con una muestra de más de 1.000 pacientes. Son necesarios estudios como este, en la "vida real" y desde la perspectiva de los SUH, para detectar puntos de mejora en enfermedades complejas, como la ETV<sup>24-27</sup>.

En conclusión, existe una baja adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores en los SUH españoles. Esto deja un margen de mejora muy relevante: no se realiza ecografía venosa en uno de cada 2-3 pacientes, y no se instaura tratamiento anticoagulante en 1 de cada 4. No son pocos los pacientes que sufren complicaciones trombóticas en el seguimiento a medio plazo. Los SUH son un enclave esencial de diagnóstico e inicio de tratamiento de estos pacientes.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente estudio.

**Financiación:** Los Laboratorios LEO-PHARMA colaboraron en la financiación del cuaderno de recogida de datos electrónico y base de datos. En ningún caso nadie de dicha compañía participó en la elaboración de la metodología, recogida de datos, análisis de resultados o su discusión.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El registro está aprobado por todos los Comités Éticos de Investigación de los centros participantes y los pacientes o cuidadores dieron su consentimiento para participar en el estudio.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa de pares.**

## Adenda

**Miembros del equipo investigador:** Ángel Sánchez Garrido-Lestache (Hospital General Universitario de Albacete), Jorge Castillo Álvarez (Hospital la Fundación Jiménez Díaz), María Lorena Castro Arias (Hospital 12 de Octubre), Albert Antolín Santaliestra (Hospital Clinic de Barcelona), Fahd Beddar Chaib (Hospital Clínico San Carlos), Daniel Sánchez Díaz-Canel (Hospital de la Rivera), (Hospital de Liria), Laura Ejarque Martínez (Hospital General de Requena), Ángel Álvarez Márquez (Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme), Hospital General de Villarobledo, María Angélica Rivera Núñez (Hospital La Paz), Héctor Alonso Valle (Hospital Marqués de Valdecilla), Vanessa Sendín Martín (Hospital Rey Juan Carlos), Laura Lozano Polo (Hospital Sta. Creu i Sant Pau), Marta Merlo Loranca (Hospital Universitario de Getafe), Leticia Guirado Torrecillas (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca), Jorge Pedraza García (Hospital Valle de los Pedroches), Susana Diego Roza (Hospital Valle de Nalon).

**Miembros del Grupo de Enfermedad Tromboembólica Venosa de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (ETV-SE-**

MES): Sònia Jiménez Hernández, Pedro Ruiz Artacho, Jaime Abelaira Freire, Paloma Aparicio Jiménez, Alejandra Ortega Duarte, David Jiménez Castro, Marta Merlo Loranca, Jorge Castillo Álvarez, Ma Lorena Castro Arias, Vanessa Sendín Martín, Albert Antolín Santaliestra, Itxaso Galán López, Monsterrat Durán Taberna, Osvaldo Troiano, Laura Lozano Polo, Daniel Sánchez Díaz-Canel, Ana Peiró Gómez, Susana Diego Roza, Héctor Alonso Valle, Ángel Álvarez Márquez, Jorge Pedraza García, Isabel Blasco Esquivas, Javier Naranjo Armenteros, María Angélica Rivera Núñez, Gema Muñoz Gamito, Leticia Guirado Torrecillas, Laura Ejarque Martínez, Ángel Sánchez Garrido-Lestache, María Cortés Ayaso, Nayra Cabrera González, Fahd Beddar Chaib, Miguel Ángel Callejas Montoya, Jorge Carriel Mancilla, Marien Sánchez Cánovas, Anabel Bardón, Linder Cárdenas, Mónica Olid Velilla, César Jesús Rincón Díaz, José María Pedrajas Navas, Ana Isabel Condon Abanto, Lourdes Hernández Castells.

## Bibliografía

- Jiménez Hernández S, Ruiz Artacho P, Peiró Morant JF, Robledo Orduña, C, Rial Horcajo R, Moñux Ducajú G, et al. Respuestas en trombosis venosa superficial: De la bibliografía a la práctica. Madrid: Sanidad y Ediciones SL; 2020. pp. 37.
- Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier M-T, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010;152:218-24.
- Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14:964-72.
- Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1175-83.
- Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost.* 2014;12:831-8.
- Geersing GJ, Cazemier S, Rutten F, Fitzmaurice DA, Hoes AW. Incidence of superficial venous thrombosis in primary care and risk of subsequent venous thromboembolic sequelae: a retrospective cohort study performed with routine healthcare data from the Netherlands. *BMJ.* 2018;8:e019967.
- Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglini U, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1459-66.
- Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010;363:1222-32.
- Decousus H, Frappé P, Accassat S, Bertoletti L, Buchmuller A, Seffert B, et al. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25:275-84.
- Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost.* 2011;105:31-9.
- Superficial Thrombophlebitis, Superficial vein thrombosis. *Thrombosis Canada* 2017. Clinical Guides, thrombosis Canada. (Consultado 16 Abril 2018). Disponible en: <http://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/#>
- Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2. 2018. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2018;16:1289-303.
- Beyer-Westendorf J. Controversies in venous thromboembolism: to treat or not to treat superficial vein thrombosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017:223-30.
- 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.
- Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD004982.
- Friás Vargas M, García Vallejo O, Vázquez Gómez N, Rial Horcajo R, Carrasco Carrasco E, Moñux Ducajú G, et al. Consensus document of the Spanish Society of Primary Care Physicians and the Spanish Chapter of Phlebology and Lymphology of the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery: Superficial vein thrombosis of the lower limbs in Primary Care. *Semergen.* 2019;45:187-96.
- Barco S, Pomeroy F, Di Minno MND, Tamborini Permunian E, Malato A, Pasca S, et al. Clinical course of patients with symptomatic isolated superficial vein thrombosis: the ICARO follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2017;15:2176-83.
- Decousus H, Diamand JM, Pichot O, Couzan S, Roux JF, Patural P, et al. Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 2003;163:1657-63.
- Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial Thromboembolism and Fluxum). *J Thromb Haemost.* 2012;10:1026-35.
- Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JJ, Jersemann K, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2017;4:e105-13.
- Lozano FS, Almazan A. Low-molecular-weight heparin versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis: a prospective study. *Vasc Endovascular Surg.* 2003;37:415-20.
- Duffett L, Kearon C, Rodger M, Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2019;119:479-89.
- Dubois-Silva Á, Barbagelata-López C, Piñero-Parga P, Francisco I, Falgà C, Tirado R, et al. Prognostic significance of concomitant superficial vein thrombosis in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost.* 2021. (En prensa). doi: 10.1055/a-1414-5055.
- Jiménez S, Ruiz-Artacho P, Merlo M, Suero C, Antolin A, Sánchez M, et al. Risk profile, management, and outcomes of patients with venous thromboembolism attended in Spanish Emergency Departments: The ESPHERIA registry. *Medicine.* 2017;96:e8796.
- Ruiz-Artacho P, Piñera P, Antolin A, Casal JR, Sanchez M, Suero C, et al. Therapeutic approach for patients with venous thromboembolism attended in emergency departments during routine clinical practice: The EDITH study. *J Comp Eff Res.* 2018;7:319-30.
- Jiménez Hernández S, Ruiz-Artacho P, Merlo Loranca M, Carrizosa Bach M, Aguillo García A, Antolín Santaliestra A, et al. Appropriateness of thromboprophylaxis in patients with medical conditions admitted from the emergency department: the PROTESU study. *Emergencias.* 2014;26:28-91.
- Ruiz-Artacho P, Merlo M, Carrizosa Bach, M, Antolín Santaliestra A, Llorens Soriano P, Jiménez Hernández S. Concordance analysis of risk of venous thromboembolism assessment scales used in hospital emergency services. *Emergencias.* 2014;26:349-53.

## ORIGINAL

## Impacto del manejo en urgencias en la evolución de los pacientes con trombosis venosa superficial aislada de miembros inferiores: subanálisis del estudio ALTAMIRA

Fahd Beddar Chaib<sup>1,2</sup>, Sònia Jiménez Hernández<sup>3</sup>, José María Pedrajas Navas<sup>4</sup>, Ramón Lecumberri<sup>5,6</sup>, Leticia Guirado Torrecillas<sup>7</sup>, Héctor Alonso Valle<sup>8</sup>, Susana Diego Roza<sup>9</sup>, Vanesa Sendín Martín<sup>4</sup>, M<sup>a</sup> Angélica Rivera Núñez<sup>10</sup>, Jorge Pedraza García<sup>11</sup>, Daniel Sánchez Díaz-Canel<sup>12</sup>, Pedro Ruiz Artacho<sup>13,14,15</sup>, en representación del Grupo de Enfermedad Tromboembólica Venosa de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (ETV-SEMES)

**Objetivos.** Describir el manejo terapéutico de los pacientes con trombosis venosa superficial (TVS) aislada de miembros inferiores en servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles. Evaluar el impacto del tratamiento instaurado en urgencias en la evolución, en términos de complicaciones de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), y conocer las características de los pacientes que sufren complicaciones.

**Método.** El estudio multicéntrico (18 SUH) ALTAMIRA (Factores de riesgo, complicaciones y evaluación del manejo de la TVS de Miembros Inferiores en hospitales españoles atendidos en los servicios de urgencias) creó un cohorte retrospectivo de pacientes consecutivos con diagnóstico objetivo de TVS aislada. Se recogieron las complicaciones de ETV sintomáticas (trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar y extensión o recurrencia de TVS), sangrados clínicamente relevantes y defunciones a 180 días. Se evaluaron las variables asociadas a las complicaciones mediante una regresión de Cox.

**Resultados.** Se incluyeron 703 pacientes. El 84,1% recibieron anticoagulación durante 30 días (rango intercuartil 15-42), 81,3% con heparina de bajo peso molecular (48% dosis profilácticas, 52% intermedias-terapéuticas). En 180 días, 64 pacientes (9,1%) tuvieron complicación de ETV, 12 (1,7%) tuvieron sangrado clínicamente relevante, y 4 fallecieron (0,6%). Los pacientes en que se instauró anticoagulación en urgencias tardaron más tiempo en desarrollar complicaciones (66 vs 11 días,  $p=0,009$ ). El 76,6% de los que se complicaron no estaban anticoagulados en ese momento. La ETV previa se asoció de forma independiente con el desarrollo de complicaciones (*hazard ratio* ajustada 2,20; intervalo de confianza del 95%: 1,34-3,62).

**Conclusiones.** El tratamiento en urgencias de la TVS aislada es heterogéneo y con frecuencia subóptimo. La incidencia de complicaciones de ETV es elevada. El tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias supone un retraso en el desarrollo de complicaciones. Los pacientes con ETV previa tienen más riesgo de complicaciones.

**Palabras clave:** Trombosis venosa superficial. Enfermedad tromboembólica venosa. Urgencias.

### Impact of emergency department management of isolated superficial vein thrombosis of the lower limbs: a secondary analysis of data from the ALTAMIRA study

**Objectives.** To describe the management of superficial vein thrombosis (SVT) of the lower limbs in patients treated in Spanish hospital emergency departments (EDs). To evaluate the impact of ED management of venous thromboembolic complications on outcomes and to determine the characteristics of patients who develop complications.

**Methods.** The retrospective multicenter ALTAMIRA study (Spanish acronym for risk factors, complications, and assessment of Spanish ED management of SVT) used recorded data for consecutive patients with a diagnosis of isolated SVT treated in 18 EDs. We gathered data on symptomatic venous thromboembolic disease (deep vein thrombosis, pulmonary embolism, or the extension or recurrence of SVT), clinically significant bleeding, and 180-day mortality. Cox regression analysis was used to explore variables associated with complications.

**Results.** A total of 703 patients were included. Anticoagulation was prescribed for 84.1% of the patients for a median of 30 days (interquartile range, 15-42 days); 81.3% were treated with low molecular weight heparin. A prophylactic dose was prescribed for 48% and an intermediate therapeutic dose for 52%. Sixty-four patients (9.2%) developed symptomatic thromboembolic disease within 180 days, 12 (1.7%) experienced clinically significant bleeding, and 4 (0.6%) died. Complications developed later in patients receiving anticoagulant therapy than in those not taking an anticoagulant (66 vs 11 days,  $P=0.009$ ), and 76.6% of those developing complications were not on anticoagulant when symptoms appeared. A history of thromboembolic disease was associated with developing complications (adjusted hazard ratio, 2.20; 95% confidence interval, 1.34-3.62).

**Conclusions.** ED treatment of SVT varies and is often suboptimal. The incidence of thromboembolic complications after SVT is high. Starting anticoagulation in the ED delays the development of complications. Patients with a history of thromboembolic disease are more at risk of complications.

**Keywords:** Venous thrombosis, superficial. Venous thromboembolic disease. Emergency department.

#### Filiación de los autores:

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Complejo Asistencial de Soria, Soria, España.

<sup>2</sup>Universidad de Valladolid, Facultad de Ciencias de la Salud, Valladolid, España.

<sup>3</sup>Área de Urgencias, Hospital Clínic. IDIBAPS, Barcelona, España.

<sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

<sup>5</sup>Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

<sup>6</sup>CIBER-CV, Madrid, España.

<sup>7</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

<sup>8</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España.

<sup>9</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Valle de Nalón, Oviedo, España.

<sup>10</sup>Servicio de Urgencias, Hospital la Paz, Madrid, España.

<sup>11</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Valle de los Pedroches, Córdoba, España.

<sup>12</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario La Ribera, Valencia, España.

<sup>13</sup>Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España.

<sup>14</sup>CIBER de Enfermedades Respiratorias, CIBERES, Madrid, España.

<sup>15</sup>Interdisciplinar Teragnosis and Radiosomics (INTRA) Research Group, Universidad de Navarra, España.

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

Pedro Ruiz Artacho  
Departamento de Medicina Interna  
Clínica Universidad de Navarra C/ Marquésado de Santa Marta, 1  
Madrid, España

#### Correo electrónico:

ruizpedroc@gmail.com

#### Información del artículo:

Recibido: 5-8-2022

Aceptado: 19-10-2022

Online: 15-12-2022

#### Editor responsable:

Aitor Alquézar Arbé

## Introducción

La trombosis venosa superficial (TVS) de miembros inferiores es una manifestación más de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), junto con las otras principales entidades que la conforman: la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP). Comparte por tanto los mismos factores de riesgo y están íntimamente relacionadas<sup>1-4</sup>. De hecho, hasta 1 de cada 4 pacientes con TVS de miembros inferiores presentan una TVP o una TEP concomitantes en el momento del diagnóstico<sup>2</sup>.

A pesar de que la TVS aislada, sin TVP asociada, es una enfermedad común<sup>5</sup>, ha sido menos estudiada que la TVP debido a que se ha considerado una enfermedad benigna y poco relevante<sup>6</sup>. Por ello, su manejo es controvertido y los estudios publicados arrojan información sobre un tratamiento muy heterogéneo en la vida real<sup>7-9</sup>. Existe una escasa adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el manejo diagnóstico y terapéutico de la TVS<sup>7,10-12</sup>. Actualmente, las recomendaciones de sociedades científicas<sup>13</sup> y guías de práctica clínica<sup>11</sup> son realizar ecografía *doppler* a los pacientes con TVS de extremidades inferiores, fundamentalmente para descartar TVP concomitante, pero también para valorar la afectación de los cayados safeno-femoral y safeno-poplíteo, así como de venas perforantes. En los pacientes con TVS aislada, que no afecta a sistema venoso profundo, recomiendan tratamiento anticoagulante durante 45 días con fondaparinux a dosis profiláctica o, como opciones alternativas, heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas o terapéuticas o rivaroxaban a dosis profiláctica. El estudio (Factores de riesgo, complicaciones y evaluación del manejo de la TVS de Miembros Inferiores en hospitales españoles atendidos en los servicios de urgencias) ALTAMIRA evaluó el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes diagnosticados de TVS en servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles. Se reclutaron 1.166 pacientes en una cohorte retrospectiva de práctica clínica habitual, de los cuales solo se realizó ecografía para descartar TVP y confirmar el diagnóstico de TVS en 18 el 60,3% de los pacientes, y no se instauró tratamiento anticoagulante en el 23%<sup>10</sup>.

En estudios previos observacionales en pacientes con TVS aislada, se objetivó una frecuencia en torno al 9-10% de complicaciones de ETV sintomáticas a pesar de una alta tasa de inicio de anticoagulación<sup>3,7,8,10</sup>. Sin embargo, las estrategias terapéuticas anticoagulantes en estos estudios, en cuanto a intensidad, duración y molécula, fueron muy heterogéneas. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica son por otra parte controvertidas<sup>6,11,14-16</sup> y en ocasiones opuestas y variables, lo que explica en parte la variabilidad en el manejo de esta entidad.

Existe escasa información sobre el manejo terapéutico y la evolución de los pacientes diagnosticados de TVS aislada en los SUH. Los objetivos del estudio fueron: obtener información sobre el manejo terapéutico en la práctica clínica diaria y la evolución de los pacientes que acuden a SUH y son diagnosticados de TVS aislada, confirmada por ecografía; evaluar la influencia del

tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias en la evolución de los pacientes; y conocer las características de los pacientes que sufren complicaciones de ETV en el seguimiento.

## Método

### Pacientes

Este estudio es un subanálisis del registro ALTAMIRA. Este registro reclutó una cohorte retrospectiva, multicéntrica, con un seguimiento de 6 meses. Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes  $\geq 18$  años, que fueron dados de alta con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores en los 18 SUH participantes entre enero de 2016 y mayo de 2017. Se excluyeron los pacientes que tenían o requerían tratamiento anticoagulante por cualquier otro antecedente o patología, incluyendo el diagnóstico de TVP o TEP concomitantes<sup>10</sup>. Para este subanálisis, se seleccionaron los pacientes del registro ALTAMIRA con confirmación diagnóstica de TVS aislada por métodos objetivos (ecografía compresiva realizada durante la estancia en el SUH).

El investigador principal de cada centro fue el responsable de la inclusión de los pacientes a partir de los informes de alta del SUH durante el periodo del estudio. Se recogieron las características demográficas de los pacientes (edad y sexo), comorbilidades [hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, alcoholismo, cardiopatía isquémica, ictus, arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de apnea del sueño, otras enfermedades pulmonares (enfermedad pulmonar intersticial, patología restrictiva u otras), enfermedad reumatológica], factores de riesgo de ETV [antecedentes de ETV, trombofilia, cáncer activo, cirugía mayor en los 3 meses previos, ingreso médico en los 3 meses previos, viaje de más de 6 horas en los 2 meses previos, tratamiento hormonal, embarazo, parto en los 3 meses previos, tabaquismo activo, inmovilidad, antecedentes de varices en miembros inferiores, portador catéter venoso central y obesidad (índice de masa corporal-IMC  $> 30$ )] y medicación habitual, en el episodio índice de TVS (síntomas y signos clínicos) y el tratamiento anticoagulante (tipo, dosis y duración).

### Seguimiento

Los eventos durante los 6 meses posteriores al diagnóstico de TVS se obtuvieron mediante entrevista telefónica (previo consentimiento verbal por el paciente) o la consulta de la historia clínica del paciente. La variable de resultado primaria fue la incidencia de complicaciones de ETV sintomáticas, que se trató de una variable combinada que incluía TVP, TEP y extensión o recurrencia de la TVS en los 6 meses de seguimiento. Las variables de resultado secundarias incluyeron extensión y recurrencia de la TVS, TEP o TVP sintomáticas, mortalidad global y la combinación de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante. Las complicaciones hemorrágicas se

clasificaron como "mayores" si eran manifiestas y requerían una transfusión de al menos dos unidades de sangre; o eran retroperitoneales, espinales, intracraneales; o si fueron mortales. La hemorragia no mayor clínicamente relevante se definió como hemorragia aguda o subaguda clínicamente evidente que no cumplió los criterios de hemorragia mayor y dio lugar a un ingreso hospitalario por hemorragia, tratamiento médico o quirúrgico guiado por un médico para la hemorragia, o un cambio en la terapia anticoagulante debido al sangrado.

### Análisis estadístico

Para las variables cualitativas se han utilizado frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se han utilizado medidas de tendencia central y dispersión [media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC), en caso de asimetría, evaluada según el test de Kolmogorov-Smirnov]. Para las comparaciones se ha utilizado el test de ji cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables cualitativas; y el test de la t de Student o el test de la mediana para las variables cuantitativas. Para investigar la influencia del tratamiento anticoagulante en la evolución de los pacientes, se evaluó la asociación del tratamiento con el desarrollo de complicaciones de ETV mediante análisis de regresión y además se comparó la mediana de tiempo hasta complicación en función del tratamiento, y se elaboraron curvas de supervivencia hasta complicación, comparándolas mediante el estadístico *Log Rank*. Para evaluar las variables asociadas a la variable combinada de complicaciones de ETV se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox por pasos hacia atrás, que incluyó las variables que en el análisis univariable obtuvieron una  $p < 0,10$ . Se consideró que las diferencias eran estadísticamente significativas cuando el valor de  $p$  era inferior a 0,05. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 25.0.

El estudio fue aprobado por los comités de ética de investigación clínica de los hospitales participantes, los cuales otorgaron una exención del requisito de obtener el consentimiento informado escrito de los participantes. En todo momento se ha respetado la legislación vigente en materia de protección de datos y se ha cumplido con la normativa nacional e internacional para el estudio en sujetos humanos incluida en la Declaración de Helsinki de Investigación Biomédica.

### Resultados

Entre enero de 2016 y mayo de 2017, se reclutaron un total de 1.166 pacientes con diagnóstico de TVS aislada de miembros inferiores en 18 SUH españoles. De estos, 703 tenían un diagnóstico objetivo con ecografía y fueron incluidos para este análisis. Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La edad media fue 61 años, y un 68,7% fueron mujeres, el 24% eran obesos y el 63% tenía varices, el 26,5% tenía antecedentes personales de ETV, incluido TVS en el 15,4%

y TVP o TEP en el 10,5%, un 4,6% tenía cáncer activo. La hipertensión arterial (43,7%) y la diabetes mellitus (27,7%) fueron las comorbilidades más frecuentes.

La mediana de tiempo de síntomas fue de 4 días (RIC 2-7), y se presentó con mayor frecuencia como pierna dolorosa (67,4%), cordón doloroso (56,3%) y cordón tumefacto (53,1%) (Tabla 1). Respecto al manejo terapéutico realizado en urgencias y durante el seguimiento, al 45,8% de los pacientes se les indicó en el informe de alta tratamiento no farmacológico compresivo (media o vendaje) y se indicó antiinflamatorios no esteroideos (AINE) al 44,8% (Tabla 1).

La mayoría de los pacientes (84,1%) recibió anticoagulación al diagnóstico de TVS en el SUH (Tabla 2). Se prescribió HBPM para el tratamiento inicial y a largo plazo en la mayoría de ellos (81,3%). Casi la mitad recibió dosis profilácticas y la otra mitad dosis intermedias/terapéuticas. Se administró fondaparinux a 6 pacientes (0,9%) y anticoagulantes orales a 19 (2,7%). La mediana de tratamiento anticoagulante fue de 30 días (RIC 15-42). Recibieron anticoagulación durante más de 9 días 503 pacientes (71,6%), y durante 45 días, o más, 126 (17,9%).

Los resultados a los 180 días se muestran en la Tabla 3. La variable primaria de complicación de ETV combinada ocurrió en 64 pacientes (9,1%), 43 (6,1%) en los primeros 90 días. La mediana de tiempo hasta la complicación fue 65 días (RIC 15-98). La recurrencia de TVS fue la complicación más frecuente y ocurrió en 34 (4,8%), la extensión de TVS en 30 (4,3%) y se diagnosticaron TVP o TEP en 9 (1,3%) y 6 (0,9%) pacientes a los 6 meses, respectivamente. Tuvieron sangrado clínicamente relevante 12 pacientes (1,7%) y sangrado mayor 9 (1,3%). En total, 4 pacientes (0,6%) fallecieron, de los cuales uno fue por TEP y ninguno por hemorragia.

Las variables asociadas de forma independiente con las complicaciones de ETV se muestran en la Tabla 4. El tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias no se asoció con las complicaciones. Sin embargo, los pacientes que recibieron anticoagulación al diagnóstico (cualquier tipo, dosis y duración) tuvieron una mediana de tiempo hasta la complicación significativamente superior a aquellos que no fueron anticoagulados [66 (RIC 21-108) vs 11 (RIC 4,5-55,5),  $p = 0,009$ ] (Tabla 3) y las curvas de supervivencia fueron significativamente distintas ( $p = 0,014$ ) (Figura 1). Además, los pacientes que se complicaron lo hicieron mientras recibían terapia anticoagulante en un 23,4% (15 pacientes), mientras que la mayoría se complicó sin estar anticoagulados en el momento de la complicación [49 (76,6%) pacientes].

### Discusión

Este estudio muestra la gran heterogeneidad en el tratamiento de los pacientes con TVS aislada de miembros inferiores en los SUH españoles. A pesar de una alta tasa de inicio de anticoagulación en el momento del diagnóstico de TVS en urgencias, el desarrollo de complicaciones

**Tabla 1.** Características de los pacientes en función del desarrollo de complicaciones de enfermedad tromboembólica venosa a los 180 días

	Total N = 703 n (%)	Con complicación N = 64 n (%)	Sin complicación N = 639 n (%)	Valor P
<b>Datos demográficos</b>				
Edad, años [media (DE)]	61 (17)	58 (17)	62 (17)	0,123
Sexo (mujer)	483 (68,7)	40 (62,5)	443 (69,3)	0,261
<b>Factores de riesgo ETV</b>				
ETV previa	186 (26,5)	29 (45,3)	157 (24,6)	< 0,001
TVS	108 (15,4)	16 (25)	92 (14,4)	0,025
TVP o TEP	74 (10,5)	13 (20,3)	61 (9,5)	0,007
Trombofilia conocida	20 (2,8)	5 (7,8)	15 (2,3)	0,028
Cáncer	32 (4,6)	3 (4,7)	29 (4,5)	0,572
Cirugía mayor (3 meses previos)	50 (7,1)	2 (3,1)	48 (7,5)	0,304
IMC $\geq$ 30 Kg/m <sup>2</sup>	170 (24,2)	16 (25)	154 (24,1)	0,879
Ingreso médico hospitalario (3 meses previos)	40 (5,7)	4 (6,2)	36 (5,6)	0,777
Viaje prolongado (> 6 horas)	8 (1,1)	4 (6,2)	4 (0,6)	0,003
Terapia hormonal sustitutiva	35 (5)	3 (4,7)	32 (5)	0,603
Embarazo	16 (2,3)	0 (0)	16 (2,5)	0,385
Puerperio	10 (1,4)	0 (0)	10 (1,6)	0,611
Fumador activo	100 (14,2)	12 (18,8)	88 (13,8)	0,264
Inmovilidad	84 (11,9)	9 (14,1)	75 (11,7)	0,547
Varices	444 (63,2)	41 (64,1)	403 (63,1)	0,495
Catéter venoso central	3 (0,4)	0 (0)	3 (0,5)	0,751
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión arterial	307 (43,7)	29 (45,3)	278 (43,5)	0,830
Diabetes mellitus	195 (27,7)	25 (39,1)	170 (26,6)	0,040
Dislipemia	80 (11,4)	7 (10,8)	73 (11,4)	1,000
Alcoholismo	34 (4,8)	4 (6,2)	30 (4,7)	0,540
Cardiopatía isquémica	26 (3,7)	0 (0)	26 (4,1)	0,158
Ictus	17 (2,4)	2 (3,1)	15 (2,3)	0,662
Enfermedad arterial periférica	16 (2,3)	2 (3,1)	14 (2,2)	0,650
EPOC	25 (3,6)	1 (1,6)	24 (3,8)	0,719
SAOS	29 (4,1)	0 (0)	29 (4,5)	0,099
Otras enfermedades pulmonares	35 (5)	9 (14,1)	26 (4,1)	0,003
Enfermedad reumatológica	53 (7,5)	8 (12,5)	45 (7)	0,132
<b>Tratamiento habitual</b>				
Antiagregación	109 (15,5)	10 (15,6)	99 (15,5)	1,000
Estatinas	139 (19,8)	14 (21,9)	125 (19,6)	0,624
IECA	113 (16,1)	14 (21,9)	99 (15,5)	0,210
ARA- II	99 (14,1)	10 (15,6)	89 (13,9)	0,706
Betabloqueantes	60 (8,5)	7 (10,9)	53 (8,3)	0,479
Antidepresivos	87 (12,4)	11 (17,2)	76 (11,9)	0,231
Corticoides	28 (4)	2 (3,1)	26 (4,1)	1,000
AINE	32 (4,6)	7 (10,9)	25 (3,9)	0,020
<b>Síntomas y pruebas complementarias</b>				
Cordón tumefacto	373 (53,1)	27 (42,2)	346 (54,1)	0,087
Cordón eritematoso	270 (38,4)	19 (29,7)	251 (39,3)	0,140
Cordón doloroso	396 (56,3)	33 (51,6)	363 (56,8)	0,431
TVS bilateral	17 (2,4)	2 (3,1)	15 (2,3)	0,647
Aumento de diámetro	226 (32,1)	22 (34,4)	204 (31,9)	0,676
Empastamiento extremidad	133 (18,9)	9 (14,1)	124 (19,4)	0,402
Ertitema cutáneo	313 (44,5)	27 (42,2)	286 (44,8)	0,398
Dolor extremidad	474 (67,4)	44 (68,8)	430 (67,3)	0,467
Aumento de temperatura	277 (39,3)	33 (51,6)	244 (38,2)	0,044
<b>Otros tratamientos (no anticoagulación)</b>				
Terapia de compresión	322 (45,8)	36 (56,2)	286 (44,8)	0,088
AINE	315 (44,8)	27 (42,2)	288 (45,1)	0,694
Antibiótico	105 (14,9)	13 (20,3)	92 (14,4)	0,201
Antiagregación	12 (1,7)	3 (4,7)	9 (1,4)	0,087
Analgesia	238 (33,9)	22 (34,4)	216 (33,8)	0,514
Tratamiento tópico	155 (22)	15 (23,4)	140 (21,9)	0,753

DE: desviación estándar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVS: trombosis venosa superficial; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; IMC: índice de masa corporal; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonistas de los receptores de aldosterona. Los valores en negrita denotan significación estadística ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 2.** Tratamiento anticoagulante en función del desarrollo de complicaciones de enfermedad tromboembólica venosa a 180 los días

	Total N = 703 n (%)	Complicados N = 64 n (%)	No complicados N = 639 n (%)	p
<b>Anticoagulación total</b>	591 (84,1)	55 (85,9)	536 (83,9)	0,858
<b>HBPM</b>	581 (82,6)	53 (82,8)	528 (82,6)	<b>0,020</b>
Dosis profiláctica	279 (48)	17 (32)	262 (49,6)	
Dosis intermedia/terapéutica	302 (52)	36/53 (67,9)	266 (50,4)	
<b>Anticoagulación oral (AVK/ACOD)</b>	19 (2,7)	2 (3,1)	17 (2,7)	0,689
<b>Fondaparinux</b>	6 (0,8)	0 (0)	6 (0,9)	-
<b>Días de anticoagulación [mediana (RIC)]</b>	30 (15-42)	30 (15-30)	30 (14-42)	0,906
<b>Duración de la anticoagulación ≥ 10 días</b>	503 (71,6)	49 (76,6)	454 (71)	0,351
<b>Con anticoagulación en el momento de la complicación</b>	15 (2,1)	15 (23,4)	-	-

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; RIC: rango intercuartil; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AVK: antagonistas de la vitamina K; ACOD: anticoagulante oral de acción directa.

Los valores en negrita denotan significación estadística ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 3.** Complicaciones de enfermedad tromboembólica venosa a los 180 días en función de la terapia anticoagulante

	Total N = 703 n (%)	Anticoagulados N = 591 n (%)	No anticoagulados N = 112 n (%)	p
<b>Complicación de ETV a los 90 días</b>	43 (6,1)	36 (6,1)	7 (6,2)	0,543
<b>Complicación de ETV a los 180 días</b>	64 (9,1)	55 (9,3)	9 (8)	0,858
<b>Días hasta complicación Me (RIC)</b>	58,5 (15,5-97,8)	66 (21-108)	11 (4,5- 55,5)	<b>0,009</b>
<b>Extensión TVS</b>	30 (4,3)	23 (3,9)	7 (6,2)	0,303
<b>Recurrencia TVS</b>	34 (4,8)	30 (5,1)	4 (3,6)	0,635
<b>TVP</b>	9 (1,3)	9 (1,5)	0 (0)	0,368
<b>TEP</b>	6 (0,9)	5 (0,8)	1 (0,9)	0,648
<b>Hemorragia clínicamente relevante</b>	12 (1,7)	9 (1,5)	3 (2,7)	0,418
Hemorragia mayor	9 (81,8)	7 (87,5)	2 (66,7)	0,491
<b>Mortalidad por cualquier causa</b>	4 (0,6)	3 (0,5)	1 (0,9)	0,501

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; Me: mediana; RIC: rango intercuartil; TVS: trombosis venosa superficial; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolia pulmonar.

Los valores en negrita denotan significación estadística ( $p < 0,05$ ).

de ETV en el seguimiento durante 6 meses fue alto (9,1%). Además, los pacientes que no recibieron tratamiento anticoagulante al diagnóstico en urgencias presentaron las complicaciones de forma más precoz. El efecto protector de la anticoagulación se pierde en el seguimiento. Este resultado podría explicarse de forma parcial por una mala adherencia a las recomendaciones de las guías

**Tabla 4.** Variables asociadas de forma independiente a las complicaciones de enfermedad tromboembólica venosa a 180 días\*

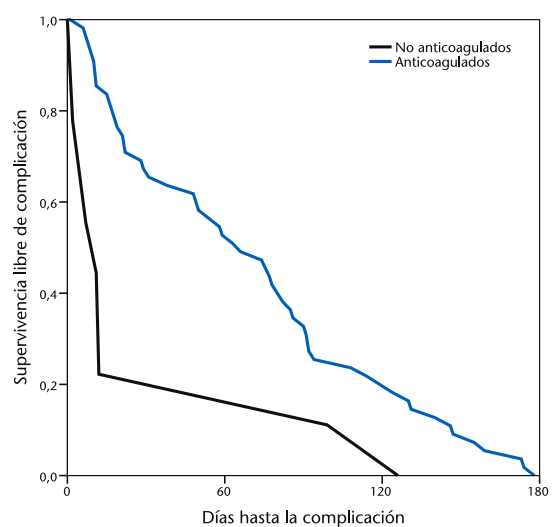
Variable	HR (IC 95%)	HR ajustado (IC 95%)	Valor P
ETV previa	2,38 (1,46-3,89)	2,19 (1,33-3,61)	<b>0,002</b>
Viaje prolongado (> 6 horas)	8,01 (2,91-22,08)	8,73 (3,10-24,60)	<b>&lt; 0,001</b>
Patología pulmonar (no EPOC)	3,47 (1,71-7,02)	2,73 (1,34-5,59)	<b>0,006</b>
Tratamiento previo con AINE	2,77 (1,26-6,08)	2,63 (1,19-5,80)	<b>0,016</b>
Aumento de Tª cutánea de la extremidad	1,67 (1,02-2,73)	1,64 (0,98-2,64)	0,062
Cordón tumefacto	0,64 (0,39-1,04)	0,65 (0,39-1,07)	0,087

\*Se incluyen en la tabla solo aquellas variables que quedaron en el modelo final de Cox.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HR: *hazard ratio*; IC: Intervalo de confianza; Tª: temperatura.

Los valores en negrita denotan significación estadística ( $p < 0,05$ ).

internacionales de práctica clínica<sup>13,16-18</sup> en cuanto al tratamiento recibido (dosis, duración y molécula).

**Figura 1.** Complicación de enfermedad tromboembólica venosa en función de instauración de tratamiento anticoagulante en urgencias para aquellos pacientes que presentaron la complicación.

**Tabla 5.** Estudios observacionales europeos de pacientes con trombosis venosas superficiales aislada de miembros inferiores

Estudio	País	Año de publicación	Número de pacientes incluidos	Tipo de estudio	Incidencia de complicaciones	Tiempo de seguimiento	Desarrollo de TVP	Desarrollo de TEP
POST <sup>3</sup>	Francia	2010	600	Prospectivo	8,3%	3 meses	2,8%	0,5%
OPTIMEV <sup>19</sup>	Francia	2011	561	Prospectivo	3%	3 meses	0,6%	0,6%
PERSEUS <sup>9</sup>	Francia	2017	978	Prospectivo	3,3% grupo fondaparinux 5,5% grupo HBPM/HNF	3 meses	0,4% grupo fondaparinux 0,2% grupo HBPM/HNF	0%
ICARO <sup>8</sup>	Italia	2017	411	Prospectivo	31,9%	34,2 meses	12,7%	2,9%
INSIGHTS-SVT <sup>7</sup>	Alemania	2021	918	Prospectivo	5,8%	3 meses	1,7%	0,8%
ALTAMIRA <sup>10</sup>	España	2022	703	Retrospectivo	9,1%	6 meses	1,3%	0,9%

TVS: trombosis venosa superficial; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

Desde el año 2010, se han publicado cinco estudios observacionales europeos en pacientes con TVS aislada (Tabla 5)<sup>3,7-10,11,19</sup>. En todos ellos, se observó una gran variabilidad en cuanto al tratamiento anticoagulante y con resultados dispares. Las tasas globales de complicación de ETV sintomática (extensión o recurrencia de TVS, TVP o TEP) a los 3 meses, a pesar de recibir en la mayoría tratamiento anticoagulante con molécula, dosis y duración variables, oscilaron entre un 3,0%<sup>19</sup> y un 9,6%<sup>8</sup>. En el estudio ICARO, la tasa de incidencia anual de TVP o TEP en un seguimiento de 3 años fue de 3,9%, y para recurrencia de TVS de 7,9%<sup>8</sup>. En este estudio prospectivo, se observó que la tasa de incidencia anual de complicación en forma de TVP o TEP aumentaba significativamente cuando los pacientes dejaban de recibir anticoagulación: 1,3% vs 4,4% en los pacientes con y sin tratamiento anticoagulante, respectivamente<sup>8</sup>. En el presente estudio, se objetivó un efecto similar del tratamiento, ya que la mayoría de los pacientes (76,6%) que sufrieron complicación de ETV en el seguimiento, lo hicieron sin recibir tratamiento anticoagulante en ese momento. Además, los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante al diagnóstico en urgencias, independientemente del tipo, dosis y duración, presentaron la complicación más tardíamente que aquellos que nunca recibieron anticoagulación (11 vs 66 días). Sin embargo, debido al desarrollo de las complicaciones tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, este no tuvo efecto en la incidencia global de complicaciones. Este efecto, conocido como *catch up* (ponerse al día), es debido a que los pacientes que no desarrollan complicaciones durante el tratamiento porque están protegidos con la anticoagulación, las desarrollan al retirar dicho tratamiento. Es un fenómeno descrito en otros contextos como la ETV idiopática<sup>20</sup>, y que también se ha observado en los ensayos clínicos que han evaluado distintos regímenes de HBPM, para TVS aislada<sup>21-23</sup>. En todos ellos, se demostró un aumento en la incidencia de complicaciones tras suspender la anticoagulación.

En cambio, en el ensayo CALISTO, que evaluó dosis profilácticas de fondaparinux frente a placebo durante 45 días en pacientes con TVS aislada, no se observó el citado efecto tras la suspensión del tratamiento. Sin embargo, los pacientes incluidos fueron pacientes de bajo riesgo de complicaciones, con una incidencia de

5,9% a los 90 días en el grupo placebo, pero del 0,9% en el grupo de fondaparinux ( $p < 0,001$ )<sup>24</sup>. El ensayo SURPRISE fue un estudio aleatorizado de no inferioridad que evaluó dosis profilácticas de rivaroxaban frente a fondaparinux 45 días y que incluyó pacientes con un perfil de riesgo alto de complicaciones. A diferencia del ensayo CALISTO, se encontró una incidencia similar de complicaciones en ambos brazos del 7% a 90 días, a pesar del tratamiento, y nuevamente en este estudio se observó un aumento de la incidencia de complicaciones tras suspender la terapia anticoagulante a los 45 días<sup>25</sup>.

La elevada incidencia de complicaciones a pesar de la instauración de tratamiento anticoagulante en la mayoría de los pacientes al diagnóstico plantea diferentes reflexiones<sup>3,8</sup>. Por una parte, la importancia en la adherencia a las recomendaciones de tratamiento. Debido a los resultados del ensayo CALISTO, fondaparinux a dosis profiláctica durante 45 días es el tratamiento sugerido por las principales guías de práctica clínica para el tratamiento de la TVS aislada de extremidades inferiores<sup>11,15,18</sup>. En el presente estudio, un 15,9% de los pacientes no recibieron tratamiento anticoagulante en ningún momento, el 37,9% de los pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante lo hicieron durante menos de 30 días, menos del 1% fueron tratados con fondaparinux, y las dosis de HBPM fueron heterogéneas (48% profilácticas y 52% intermedias-terapéuticas). Por otra parte, dada la alta incidencia de complicaciones también observada en estudios como SURPRISE o INSIGHTS-SVT, en pacientes tratados durante 45 días con dosis profiláctica de rivaroxaban o fondaparinux, es posible que aún no se disponga de un tratamiento óptimo para todos los pacientes con TVS aislada. En el presente estudio, al igual que en SURPRISE, ICARO y otros ensayos previos con HBPM<sup>21-23,26</sup>, se observa un aumento de la incidencia de complicaciones al suspender la terapia anticoagulante, por lo que es posible que en algunos pacientes sea necesario prolongar la anticoagulación para mantener la protección. La inflamación de la pared del vaso tiene un papel importante en la fisiopatología de la TVS, que podría requerir más tiempo de tratamiento para su restablecimiento o la necesidad de otras terapias concomitantes<sup>12,13</sup>. En este sentido, en el estudio INSIGHTS-SVT, la duración del tratamiento anticoagulante se asoció de forma significa-



tiva e independiente al desarrollo de complicaciones (*hazard ratio* ajustada -HRa- 0,92 por semana)<sup>7</sup>. Por último, es importante conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones en los pacientes con TVS aislada, ya que podría ayudar a optimizar el tratamiento (tipo, dosis y duración) apropiado para cada paciente.

En este sentido, los pacientes que presentaron complicaciones eran algo más jóvenes y había más porcentaje de hombres, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el estudio ICARO, sí se observó que los pacientes varones tenían más riesgo de complicaciones (HRa 2,03), así como el cáncer sólido activo (HRa 3,14)<sup>8</sup>. En el presente estudio hubo una frecuencia global de cáncer similar, pero no se asoció a las complicaciones. En el estudio INSIGHTS-SVT la edad se asoció de forma inversa con el riesgo de complicaciones (HRa 0,97 por año) y también el antecedente de TVS previa (HRa 2,3), la duración del tratamiento anticoagulante y la longitud del trombo (HRa 1,03)<sup>7</sup>. En el presente estudio, el antecedente de ETV se asoció con el desarrollo de complicaciones, similar a estudios previos (HRa 2,20). De hecho, casi la mitad de los pacientes que tuvieron una complicación tenían una ETV previa (25% TVS y 20,3% TVP y/o TEP). Otras variables que se asociaron a las complicaciones fueron viaje prolongado (> 6 horas), patología pulmonar (no EPOC), el tratamiento previo con AINE y el aumento de temperatura de la extremidad. El proceso inflamatorio asociado a la trombosis en la patogenia de la TVS puede influir en la evolución de los pacientes, por lo que aquellos que requerían AINE y los que como manifestación sintomática presentan aumento de temperatura pueden ser los que tienen más riesgo de presentar complicaciones en el seguimiento. Igualmente, los pacientes que presentan algún episodio de ETV, en general, asociado a un viaje prolongado, son pacientes con características basales de mayor riesgo de trombosis (trombofilia desconocida, obesidad, insuficiencia venosa crónica, varices), y por tanto un mayor riesgo de complicaciones en la evolución.

Este estudio presenta las siguientes limitaciones. En primer lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo, algunas características basales podrían estar infraestimadas, como la presencia de insuficiencia venosa crónica-varices (variable recogida de los informes de alta del SUH) u otros factores de riesgo. En segundo lugar, dado que ALTAMIRA es un estudio observacional, el tratamiento de la TVS no fue homogéneo, sino según la práctica clínica habitual de cada centro. En tercer lugar, solo se registraron las complicaciones de ETV sintomáticas, ya que no se realizó ecografía sistemática a los pacientes en el seguimiento. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron similares a otros estudios previos observacionales prospectivos. En cuarto lugar, la ecografía confirmatoria del diagnóstico de TVS no informaba en muchos casos de las características del trombo (distancia a cayados, longitud o afectación de venas perforantes), aunque en todo caso sí se descartaba TVP concomitante. Finalmente, debido al diseño del estudio, debe

considerarse solo como generador de hipótesis. A pesar de ello, se trata del primer estudio multicéntrico con un amplio número de pacientes con TVS aislada de miembros inferiores, objetivamente confirmada, desde la perspectiva de los SUH, escenario clave para el manejo diagnóstico y terapéutico de esta enfermedad<sup>27-30</sup>.

En conclusión, el tratamiento en urgencias de los pacientes con TVS aislada es heterogéneo y con frecuencia subóptimo. La incidencia de complicaciones de ETV es elevada, a pesar de la instauración de tratamiento anticoagulante en la mayoría de los pacientes al diagnóstico. El tratamiento anticoagulante iniciado en urgencias supone un retraso significativo en el desarrollo de complicaciones. Los pacientes con antecedentes de ETV previa tienen más riesgo de complicaciones. Existe un margen de mejora en la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Son necesarios estudios que ayuden a identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones y que se puedan beneficiar de terapias anticoagulantes más intensas en dosis o duración.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación al presente artículo.

**Financiación:** Agradecimiento a los Laboratorios LEO-PHARMA por su colaboración en la financiación del Cuaderno de Recogida de Datos Electrónico y base de datos. En ningún caso dicha compañía participó en la elaboración de la metodología, recogida de datos, análisis de resultados o su discusión.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de Investigación Clínica de los hospitales participantes.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

## Adenda

**Miembros del equipo investigador de ALTAMIRA:** Ángel Sánchez Garrido-Lestache (Hospital General Universitario de Albacete), Jorge Castillo Álvarez (Hospital la Fundación Jiménez Díaz), María Lorena Castro Arias (Hospital 12 de Octubre), Albert Antolín Santalieu (Hospital Clínic de Barcelona), Fahd Beddar Chaib (Hospital Clínic San Carlos), Daniel Sánchez Díaz-Canel (Hospital Universitario la Ribera), Ana Peiró Gómez (Hospital de Liria), Laura Ejarque Martínez (Hospital General de Requena), Ángel Álvarez Márquez (Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme), Miguel Ángel Callejas Montoya (Hospital General de Villarobledo), María Angélica Rivera Núñez (Hospital la Paz), Héctor Alonso Valle (Hospital Marqués de Valdecilla), Vanesa Sendín Martín (Hospital Rey Juan Carlos), Laura Lozano Polo (Hospital Santa Creu i Sant Pau), Marta Merlo Loranca (Hospital Universitario de Getafe), Leticia Guirado Torrecillas (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca), Jorge Pedraza García (Hospital Valle de los Pedroches), Susana Diego Roza (Hospital Valle de Nalón).

**Miembros del Grupo de Enfermedad Tromboembólica Venosa de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (ETV-SE-MES):** Sonia Jiménez Hernández, Pedro Ruiz Artacho, Jaime Abelaira Freire, David Jiménez Castro, Marta Merlo Loranca, Jorge Castillo Álvarez, M. Lorena Castro Arias, Vanesa Sendín Martín, Albert Antolín Santalieu, Itxaso Galán López, Monsterrat Durán Taberna, Osvaldo Troiano, Laura Lozano Polo, Daniel Sánchez Díaz-Canel, Ana Peiró Gómez, Susana Diego Roza, Héctor Alonso Valle, Ángel Álvarez Márquez, Jorge Pedraza García, Isabel Blasco Esquivas, Javier Naranjo Armenteros, María Angélica Rivera Núñez, Gema Muñoz Gamito, Leticia Guirado Torrecillas, Laura Ejarque Martínez, Ángel Sánchez Garrido-Lestache, María Cortés Ayaso, Nayra Cabrera González, Fahd Beddar Chaib, Miguel Ángel Callejas Montoya, Jorge Carriel Mancilla, Marien Sánchez Cánovas, Anabel Bardón, Linder Cárdenas, Mónica Olid Velilla, César Jesús Rincón Díaz, José María Pedrajas Navas, Ana Isabel Condón Abanto, Lourdes Hernández Castells.

## Bibliografía

- Dubois Silva Á, Barbagelata López C, Piñeiro Parga P, Francisco I, Falgà C, Tirado R, et al. Prognostic significance of concomitant superficial vein thrombosis in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost.* 2021;121:1650-9.
- Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14:964-72.
- Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier M-T, Chanut M, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010;152:218-24.
- Bell LN, Berg RL, Schmelzer JR, Liang H, Mazza JJ, Kanth R, et al. Thromboembolic complications following a first isolated episode of superficial vein thrombosis: a cross-sectional retrospective study. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43:31-7.
- Geersing GJ, Cazemier S, Rutten F, Fitzmaurice DA, Hoes AW. Incidence of superficial venous thrombosis in primary care and risk of subsequent venous thromboembolic sequelae: a retrospective cohort study performed with routine healthcare data from the Netherlands. *BMJ Open.* 2018;8:e019967.
- Décousus H, Bertolletti L, Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? *J Thromb Haemost JTH.* 2015;13 (Supl 1):S230-7.
- Bauersachs R, Gerlach HE, Heinken A, Hoffmann U, Langer F, Noppeney T, et al. Management and Outcomes of Patients with Isolated Superficial Vein Thrombosis under Real Life Conditions (INSIGHTS-SVT). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62:241-9.
- Barco S, Pomero F, Di Minno MND, Tamborini Permunian E, Malato A, Pasca S, et al. Clinical course of patients with symptomatic isolated superficial vein thrombosis: the ICARO follow-up study. *J Thromb Haemost.* 2017;15:2176-83.
- Blin P, Sevestre MA, Pouchain D, Gillet JL. Management and 3-month outcomes of isolated superficial vein thrombosis of the lower limb: A real-world cohort study. *Thromb Res.* 2017;157:117-9.
- Beddar Chaib F, Jiménez Hernández S, Pedrajas Navas JM, Carriel Mancilla J, Castro Arias L, Merlo Loranca M, et al. Characteristics of isolated superficial vein thrombosis and diagnostic/therapeutic management in Spanish hospital emergency departments: the ALTAMIRA study. *Emergencias.* 2021;33:433-40.
- Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021;160:2247-59.
- Friás Vargas M, García Vallejo O, Vázquez Gómez N, Rial Horcajo R, Carrasco Carrasco E, Moñux Ducajú G, et al. Consensus document of the Spanish Society of Primary Care Physicians and the Spanish Chapter of Phlebology and Lymphology of the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery: Superficial vein thrombosis of the lower limbs in Primary Care. *Semergen.* 2019;45:187-96.
- Jiménez Hernández S, Ruiz Artacho P, Peiró Morant JF, Robledo Orduña, C, Rial Horcajo R, Moñux Ducajú G, et al. Respuestas en trombosis venosa superficial: De la bibliografía a la práctica. Madrid: Sanidad y Ediciones SL; 2020. pp. 37.
- Beyer-Westendorf J. Controversies in venous thromboembolism: to treat or not to treat superficial vein thrombosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017:223-30.
- Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C, et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2. 2018. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2018;16:1289-303.
- Decousus H, Frappé P, Accasat S, Bertolletti L, Buchmuller A, Seffert B, et al. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25:275-84.
- Scott G, Mahdi AJ, Alikhan R. Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *Br J Haematol.* 2015;168:639-45.
- Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD004982.
- Galanaud JP, Genty C, Sevestre MA, Brisot D, Lausecker M, Gillet JL, et al. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost.* 2011;105:31-9.
- 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. *N Engl J Med.* 2001;345:165-9.
- Decousus H, Diamand JM, Pichot O, Couzan S, Roux JF, Patural P, et al. Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 2003;163:1657-63.
- Prandoni P, Tormene D, Pesavento R; Vesalio Investigators Group. High vs. low doses of low-molecular-weight heparin for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs: a double-blind, randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1152-7.
- Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E, et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost.* 2012;10:1026-35.
- Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010;363:1222-32.
- Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JJ, Jersemann K, et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol.* 2017;4:e105-13.
- Duffett L, Kearon C, Rodger M, Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2019;119:479-89.
- Jiménez S, Ruiz-Artacho P, Merlo M, Suero C, Antolín A, Sánchez M, et al. Risk profile, management, and outcomes of patients with venous thromboembolism attended in Spanish Emergency Departments: The ESPHERIA registry. *Medicine.* 2017;96:e8796.
- Ruiz-Artacho P, Piñera P, Antolín A, Casal JR, Sanchez M, Suero C, et al. Therapeutic approach for patients with venous thromboembolism attended in emergency departments during routine clinical practice: The EDITH study. *J Comp Eff Res.* 2018;7:319-30.
- Jiménez Hernández S, Ruiz-Artacho P, Merlo Loranca M, Carrizosa Bach M, Aguillo García A, Antolín Santaliestra A, et al. Appropriateness of thromboprophylaxis in patients with medical conditions admitted from the emergency department: the PROTESU study. *Emergencias.* 2014;26:28-91.
- Ruiz-Artacho P, Merlo M, Carrizosa M, Antolín Santaliestra A, Llorens Soriano P, Jiménez Hernández S. Concordance analysis of risk of venous thromboembolism assessment scales used in hospital emergency services. *Emergencias.* 2014;26:349-53.