

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Eficacia de los anticoagulantes orales directos en la
trombosis venosa profunda de miembros superiores no
asociada a cáncer

Autor/a:

Marina Trujillo Valverde

Director/es:

Dra. Diana Patricia Piñar Cabezos

Murcia, Mayo de 2025

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Eficacia de los anticoagulantes orales directos en la
trombosis venosa profunda de miembros superiores no
asociada a cáncer

Autor/a:

Marina Trujillo Valverde

Director/es:

Dra. Diana Patricia Piñar Cabezos

Murcia, Mayo de 2025



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Trujillo Valverde	Nombre: Marina
DNI: 26557092G	Grado: Medicina
Facultad de Medicina	
Título del trabajo: Eficacia de los anticoagulantes orales directos en la trombosis venosa profunda de miembros superiores no asociada a cáncer.	

La **Dra. Diana Patricia Piñar Cabezos**, Tutora ⁽¹⁾ del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el Vº Bº a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo Fin de Grado.

En Murcia, a 1 de Mayo de 2025.

Fdo.: Dra. Diana Patricia Piñar Cabezos

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, dar las gracias a mis padres, por el gran esfuerzo que han hecho para que cumpla mi sueño de estudiar Medicina y por ser el apoyo incondicional que me ha acompañado durante estos largos seis años.

A mi tutora, Diana Piñar, por ayudarme en todo momento, por sacrificar su tiempo para corregirme y guiarme por el buen camino para obtener un trabajo del que poder sentirme orgullosa.

Gracias a mis amigas y a mis compañeros de carrera por hacer este camino mucho más fácil. Hemos pasado muchísimos momentos buenos y otros que no lo han sido tanto, pero juntos lo hemos conseguido superar. Sin vosotros nada habría sido posible.

Quiero dar las gracias también a mis amigas de toda la vida, porque a pesar de todos los planes que he tenido que sacrificar y perderme por estar estudiando, siempre habéis estado ahí para apoyarme y hacerme reír y desconectar de la Medicina cuando me ha hecho falta.

Gracias finalmente a la UCAM y a todas las personas que forman parte de la universidad por haberme hecho aprender de todos vosotros no solo de Medicina sino también de Humanidades.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Fisiopatología y factores de riesgo	1
Manifestaciones clínicas	2
Diagnóstico de la trombosis venosa profunda de miembro superior	2
Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa	2
Tratamiento de la trombosis venosa profunda de miembro superior	3
HIPÓTESIS DE TRABAJO	4
MATERIAL Y MÉTODOS	6
Descripción del registro RIETE	6
Periodo de estudio	7
Criterios de inclusión y exclusión	7
Variables	7
Análisis estadístico	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES	15
ANEXOS	16
BIBLIOGRAFÍA	17
TABLAS Y FIGURAS	19
Tabla 1	20
Tabla 2	21
Tabla 3	21
Tabla 4	22

Tabla 5	23
Figura 1	24
Figura 2	25

ABREVIATURAS

ACOD: anticoagulante de acción directa.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

AVK: antivitaminas K.

CEI: Comité de Ética en la Investigación.

CICr: aclaramiento de creatinina.

DE: desviación estándar.

dL: decilitros.

EP: embolia pulmonar.

ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

g: gramos.

HBPM: heparina de bajo peso molecular.

HNF: heparina no fraccionada.

HR: *Hazard ratio*.

ISTH: *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia).

Kg: kilogramos.

mL: mililitro.

μL: microlitro.

RIETE: Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica.

RIQ: rango intercuartílico.

RM: resonancia magnética.

TFG: trabajo de fin de grado.

TVP: trombosis venosa profunda.

TVPMS: trombosis venosa profunda de miembro superior.

UI: unidades internacionales.

RESUMEN Y ABSTRACT

RESUMEN: Introducción: El tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) son los anticoagulantes orales directos (ACOD), salvo los pacientes con TVP de miembro superior (TVPMS) que suelen tratarse a largo plazo con antivitaminas K o heparinas de bajo peso molecular (HBPM), ya que no se han realizado ensayos clínicos que comparen ambos tipos de tratamiento. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, basado en un registro de pacientes consecutivos con tromboembolismo venoso. Se compararon los pacientes con TVPMS del registro RIETE que habían recibido tratamiento crónico con ACOD frente a aquellos que habían recibido AVK o HBPM (tratamiento estándar). Se valoraron los eventos recidivas tromboembólicas venosas, hemorragias mayores, una combinación de ambas (evento compuesto) y la muerte, a los 3 meses de tratamiento anticoagulante. Se compararon los eventos mediante un análisis de supervivencia univariante y multivariante (análisis de Cox y de riesgos competitivos). **Resultados:** Los pacientes tratados con ACOD sufrieron un número de recidivas TEV y de hemorragias mayores (o ambos de forma conjunta, evento compuesto) a los 90 días de tratamiento similar a los pacientes tratados con AVK/HBPM. Tras el ajuste multivariable, los pacientes con ACOD tenían menos muertes que los pacientes con AVK/HBPM. **Conclusiones:** Los ACOD son tan eficaces y seguros en el tratamiento anticoagulante crónico de los pacientes con TVPMS no asociada a cáncer, y parecen asociarse a una menor mortalidad a los 3 meses de tratamiento.

ABSTRACT:

Introduction: The treatment of choice for most patients with deep vein thrombosis (DVT) is direct oral anticoagulants (DOACs), except for patients with upper extremity DVT (UEDVT), who are often treated long-term with vitamin K antagonists (VKAs) or low-molecular-weight heparins (LMWHs), since no clinical trials have compared both treatment strategies. **Materials and Methods:** This was a prospective study based on a registry of consecutive patients with venous thromboembolism. Patients with UEDVT from the RIETE registry who received chronic treatment with DOACs were compared with those who received VKAs or LMWHs (standard treatment). Outcomes assessed included recurrent venous

thromboembolism events, major bleeding, a composite of both events, and death, at 3 months of anticoagulant therapy. Events were compared using univariate and multivariate survival analyses (Cox regression and competing risks analysis). **Results:** Patients treated with DOACs had a similar number of recurrent VTE events and major bleeding events (or both combined as a composite event) at 90 days compared to those treated with VKAs/LMWHs. After multivariable adjustment, patients treated with DOACs had fewer deaths than those treated with VKAs/LMWHs. **Conclusions:** DOACs are as effective and safe for the chronic anticoagulant treatment of patients with cancer-unrelated UEDVT and appear to be associated with a lower incidence of death at 3 months of treatment.

DESCRIPTORES

Trombosis Venosa Profunda de la Extremidad Superior/ Upper Extremity Deep Vein Thrombosis

Tromboembolia venosa/venous thromboembolism

Anticoagulantes/Anticoagulants

Inhibidores del Factor Xa/ Factor Xa Inhibitors

Cáncer/cancer

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). Se considera que, aproximadamente, en el 40% de los casos se produce una EP aislada, 20% una EP asociada con una TVP y en otro 40% una TVP aislada. Habitualmente la TVP asienta en las extremidades inferiores (90% de los casos) mientras que en aproximadamente el 10% de los casos lo hace en los miembros superiores¹. Se considera una TVP de miembro superior (TVPMS) como aquella que sucede en las venas subclavia, axilar o humeral.

La ETV es la tercera enfermedad vascular más frecuente, tras el síndrome coronario y el accidente cerebrovascular, con una incidencia global de 100-200 casos incidentes por cada 100.000 habitantes/año² y con una mortalidad similar a cualquiera de ellos ^{3,4}.

Fisiopatología y factores de riesgo.

En el desarrollo de la ETV se requiere la presencia de los factores que forman parte de la tríada de Virchow: alteraciones en la pared venosa, del flujo sanguíneo y de la composición de la sangre. Entre los primeros, todas las agresiones al endotelio venoso como un catéter venoso o los cables de marcapasos. Las alteraciones de la composición de la sangre son aquellas situaciones denominadas trombofilia, hereditaria o adquirida: déficit de proteínas S, C o antitrombina, el factor V Leiden, los polimorfismos del gen de la protrombina, o el síndrome antifosfolípídico. Finalmente, el enlentecimiento del flujo sanguíneo venoso también facilita la trombogénesis, como la inmovilización prolongada en cama o la sedestación en un avión, la aplicación de un vendaje compresivo o un yeso en un miembro fracturado⁵. Estos factores condicionan que la ETV se clasifique como ETV provocada (o secundaria) cuando se conoce la causa de la ETV, y como ETV idiopática o no provocada, cuando no se identifica ningún factor de riesgo, repartiéndose aproximadamente en igual porcentaje en la TVP de miembros inferiores y EP.

En el caso de la TVPMS son más frecuentes (70-80%) las secundarias o provocadas, relacionadas con la presencia de catéteres venosos centrales, cables de marcapasos, cáncer activo o tratamiento con contraceptivos

hormonales, embarazo o puerperio. Solo el 20-30% de las TVPMS son idiopáticas: se incluyen el síndrome de Paget-Schröetter o trombosis de la vena subclavia secundaria a un esfuerzo o compresión venosa, y el síndrome del estrecho torácico superior, en el que la vena subclavia está comprimida en su paso por el espacio costoclavicular⁶.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la TVPMS incluyen el dolor en la región axilohumeral, edema de todo el miembro superior y cambios en la coloración de la piel, así como la ocasional aparición de venas colaterales en la región del hombro o pectoral alta del lado afecto.

Diagnóstico de la TVPMS.

El diagnóstico de la TVPMS también es diferente respecto al resto de las TVP. No se pueden aplicar las escalas de probabilidad pretest clínicas como la de Wells que se utiliza en la TVP de miembros inferiores. Se podría aplicar la escala de Constans⁷, que define una alta probabilidad de padecer una TVPMS cuando la suma de las puntuaciones de los ítems incluidas en ella (cuatro en total, tabla 1) es de al menos 2 puntos. La determinación del dímero-D, cuyo valor predictivo negativo excluye la TVP de miembros inferiores en casos de valores normales (<500 µg/mL), tiene una utilidad limitada en la TVPMS, donde una determinación normal del dímero-D no descarta la TVPMS⁸.

Es necesaria una prueba de imagen para confirmar la TVPMS y de entre ellas la primera a utilizar es la ecografía venosa, con o sin Doppler, que con una sensibilidad del 91% y especificidad del 93% permite confirmar la trombosis⁹. Otras pruebas que ayudan al diagnóstico son la flebo-TC y la RM.

Tratamiento de la ETV.

El tratamiento anticoagulante es el pilar fundamental del tratamiento de la ETV pues bloquea la formación de trombina y fibrina, y es el sistema fibrinolítico del paciente el encargado de lisar el trombo. Entre estos fármacos se incluyen las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), la heparina no fraccionada (HNF), el fondaparinux, los antivitamina K (AVK), los fibrinolíticos y los anticoagulantes

orales directos (ACOD), con actividad antitrombina (dabigatrán) o anti-factor-Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán).

Las fases del tratamiento anticoagulante en la ETV se dividen en tres. Una primera fase aguda, que incluye los primeros 5-7 días a realizar sobre todo con HBPM (a veces con HNF o fondaparinux), con apixabán o rivaroxabán (en este dura 21 días) o con un trombolítico. Le sigue una fase de tratamiento a largo plazo (de 3 a 6 meses), con un AVK o un ACOD, y una de tratamiento extendido, con los mismos fármacos que el tratamiento a largo plazo y cuya duración puede ser indefinida¹⁰.

La duración del tratamiento anticoagulante en la ETV no depende de la gravedad del episodio sino de las características que lo provocaron, es decir, de si se trata de una ETV provocada o idiopática, pues de esto depende la probabilidad de recidiva tras la suspensión de la anticoagulación, con algunas consideraciones especiales dentro de cada una de ellas. En las ETV idiopáticas el tratamiento anticoagulante puede considerarse incluso de forma indefinida (si el riesgo de recidiva de la ETV es elevado) como en los casos de trombofilias graves o de cáncer activo. En cambio, se limitará a 3 meses cuando es secundaria a un factor de riesgo transitorio como los casos de ETV secundarias a una inmovilización prolongada, postquirúrgicas, embarazo o puerperio⁵.

Actualmente los ACOD se consideran fármacos de primera elección en el tratamiento de la EP y de la TVP de miembros inferiores, tanto provocadas como idiopáticas, con la salvedad de que las HBPM son el tratamiento anticoagulante de elección en los casos de ETV asociada al embarazo, y con el mismo nivel de recomendación en el caso de ETV asociada a cáncer activo¹⁰.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda de miembro superior.

El tratamiento anticoagulante ideal en la TVPMS se desconoce, pues no se han realizado ensayos clínicos específicos. En el caso de los pacientes con cáncer, se tiende a mantener el esquema propio de la TVP de miembro inferior, con los ACOD con actividad anti-Xa de elección (en lugar de HBPM y AVK).

Pero en la TVPMS no asociada a cáncer se sigue recomendando el esquema clásico de HBPM seguida de un AVK, con una duración mínima de 3 meses. La ausencia de ensayos clínicos que comparen la eficacia y seguridad de los ACOD con el esquema HBPM-AVK impide que los ACOD se puedan

considerar como fármacos de primera opción terapéutica en los pacientes con TVPMS no asociada a cáncer⁵.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis nulas:

- H₀1: Los anticoagulantes orales directos son fármacos tan eficaces como el tratamiento con heparina de bajo peso molecular-antivitamina K en relación con la recidiva tromboembólica venosa en pacientes con trombosis venosa profunda de miembro superior no asociada a cáncer.
- H₀2: Los anticoagulantes orales directos son fármacos tan eficaces como el tratamiento con heparina de bajo peso molecular-antivitamina K en relación con la mortalidad en pacientes con trombosis venosa profunda de miembro superior no asociada a cáncer.
- H₀3: Los anticoagulantes orales directos son fármacos tan seguros como el tratamiento con heparina de bajo peso molecular-antivitamina K en relación con las hemorragias mayores en pacientes con trombosis venosa profunda de miembro superior no asociada a cáncer.

Hipótesis alternativas:

- H₀1: Los anticoagulantes orales directos son fármacos más eficaces que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular-antivitamina K en relación con la recidiva tromboembólica venosa en pacientes con trombosis venosa profunda de miembro superior no asociada a cáncer.
- H₀2: Los anticoagulantes orales directos son fármacos más eficaces que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular-antivitamina K en relación con la mortalidad en pacientes con trombosis venosa profunda de miembro superior no asociada a cáncer.
- H₀3: Los anticoagulantes orales directos son fármacos más eficaces que el tratamiento con heparina de bajo peso molecular-antivitamina K en relación con las hemorragias mayores en pacientes con trombosis venosa profunda de miembro superior no asociada a cáncer.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del registro RIETE:

Para realizar este trabajo se utilizaron los datos de pacientes recogidos en el Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica (RIETE). El diseño del registro RIETE ha sido publicado¹. En resumen, RIETE es un registro internacional, de iniciativa española en 2001, actualmente activo y que incluye todos los casos consecutivos de ETV confirmados de forma objetiva y seguidos durante un mínimo de 3 meses desde su diagnóstico. Su objetivo principal es recopilar información sobre la epidemiología, tratamiento y resultados de la ETV, para intentar dar respuesta a aspectos de la ETV no abordados por los ensayos clínicos. Los pacientes deben dar su consentimiento informado para incluir sus datos en el registro. No se pueden incluir pacientes en ensayos clínicos cuyo tratamiento anticoagulante se desconoce. Se debe obtener el permiso del Comité de Ética en la Investigación (CEI) de cada uno de los hospitales para incluir los pacientes en el registro RIETE, de forma que así se avalan los trabajos de investigación que de él deriven, sin necesidad de obtener un permiso para cada trabajo.

Como eventos durante el seguimiento se incluyen, entre otros, la muerte (y sus causas), la recidiva tromboembólica venosa (como TVP o EP) y las hemorragias mayores, si cumplen los criterios de la ISTH (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*), a saber, que produzca una anemia de al menos 2 g/dL de hemoglobina o requiera de la transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes, que sea mortal o que se localice en un órgano crítico o en serosas (intraocular, pleural, peritoneal, etc.)¹¹.

La inclusión de los datos en el registro RIETE se realiza electrónicamente en un portal web seguro (<https://www.riete.org/login.php>) accesible para solo los investigadores mediante identificador y contraseña personalizados. El registro está sometido a controles de calidad que constantemente evalúa la calidad de los datos y controla su inconsistencia. Solo serán válidos los pacientes con ETV diagnosticada de forma objetiva, que tienen rellenas al menos 54 variables críticas y que tengan un seguimiento mínimo de al menos 3 meses. El registro ha sido sometido a diferentes auditorías para garantizar la validez de los datos incluidos. La financiación del registro está apoyada por becas de investigación

no restringidas de algunas empresas farmacéuticas y por la UCAM (Universidad Católica San Antonio de Murcia).

A pesar de que no hubiera sido necesario obtener el permiso del CEI para realizar este Trabajo de Fin de Grado, solicitamos el visto bueno del CEI de las áreas II y VIII del Servicio Murciano de Salud (al que correspondía el hospital de mi tutora), que fue concedido, como se indica en el Anexo I.

Periodo de estudio:

Se estudiaron todos los pacientes incluidos en el registro RIETE desde su inicio (1 de marzo de 2001) hasta el 1 de noviembre de 2024. Todos los eventos se estudiaron a 3 meses tras el diagnóstico de la TVPMS, durante la fase de tratamiento a largo plazo, excluyendo los pacientes con algún evento en la fase aguda.

Criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - Diagnóstico objetivo de TVPMS.
 - Seguimiento \geq 3 meses.
 - Cumplimiento de todas las variables críticas.
- Criterios de exclusión:
 - Diagnóstico de cáncer activo o desarrollo de cáncer en los 3 meses de seguimiento tras el diagnóstico de la TVPMS.

Variabes:

- Variabes demográficas:
 - Edad, medida en años (variable cuantitativa).
 - Sexo, varón o mujer (variable binaria).
 - Peso, en kg (variable cuantitativa).
- Comorbilidades:
 - Insuficiencia cardíaca crónica (variable binaria, sí/no).
 - Enfermedad pulmonar crónica (variable binaria, sí/no).
 - Diabetes mellitus (variable binaria, sí/no).
 - Enfermedad arterial previa (variable binaria, sí/no).

- Anemia, diagnosticada según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (<12g/dL o <13g/dL de hemoglobina en mujer o varón) (variable binaria, sí/no).

- Trombopenia <100.000 plaquetas/ μ L (variable binaria, sí/no).

- Hemorragia mayor reciente, en el mes anterior al diagnóstico de la TVPMS (variable binaria, sí/no).

- Insuficiencia renal avanzada, aclaramiento de creatinina <30 mL/min (variable binaria, sí/no).

• Factores de riesgo:

- Presencia de catéter venoso central o marcapasos (variable binaria, sí/no).

- Cirugía reciente, hasta 4 semanas antes del episodio de TVPMS (variable binaria, sí/no).

- Inmovilización prolongada reciente, durante al menos 4 días, durante el mes anterior al episodio de TVPMS (variable binaria, sí/no).

- Terapia hormonal con estrógenos (variable binaria, sí/no).

- Embarazo o puerperio al diagnóstico de la TVPMS (variable binaria, sí/no).

- TVPMS no provocada o idiopática, si no tenía ninguno de los factores de riesgo (variable binaria, sí/no).

- Antecedente personal de ETV previa, TVP o EP (variable binaria, sí/no).

• Fármacos que pueden aumentar el riesgo hemorrágico:

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (variable binaria, sí/no).

- Antiagregantes plaquetarios (variable binaria, sí/no).

• Tratamiento anticoagulante:

- Fase aguda: HNF, HBPM, ACOD (rivaroxabán o apixabán), fondaparinux o fibrinolíticos (variable cualitativa multicategórica), o si se había insertado un filtro de vena cava inferior (variable binaria, sí/no).

- Fase a largo plazo: HBPM o AVK, o ACOD (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán o edoxabán) (variable binaria, AVK/HBPM o ACOD).

- Duración del tratamiento anticoagulante: días desde el diagnóstico de la TVPMS (variable cuantitativa).

- Eventos (y días hasta que ocurren):
 - Recidivas tromboembólicas venosas, TVP o EP (variable binaria, sí/no).
 - Hemorragia mayor, y su localización (variable binaria, sí/no).
 - Defunción, y sus causas (variable binaria, sí/no).
 - Evento compuesto: recidiva tromboembólica venosa o hemorragia mayor (variable binaria, sí/no).

Análisis estadístico:

Las variables continuas se describen como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico) y se comparan mediante test t de Student o test de comparación de medianas. Las variables categóricas se describieron como frecuencia absoluta (porcentaje) y se compararon mediante el test de la X^2 . Se realizó un análisis univariante para los eventos a 3 meses (90 días) durante la fase de tratamiento a largo plazo, comparando los tratamientos con ACOD (grupo comparador) frente a HBPM o AVK (grupo de tratamiento estándar), mediante un análisis de supervivencia Kaplan-Meier para la muerte y de riesgos competitivos Fine-Gray (con la muerte como evento competitivo) para el evento compuesto, la hemorragia mayor y la recidiva TEV. Posteriormente se realizó un análisis multivariante de riesgos proporcionales de Cox para la muerte y de riesgos competitivos Fine-Gray para el resto de los eventos. En el análisis multivariante se incluyeron aquellas variables que en el análisis univariante tenían una p de asociación inferior a 0,20 o que se hubieran descrito en la literatura como relevantes para ese evento.

Los análisis se realizaron mediante los programas estadísticos SPSS (versión 25 para Mac, IBM, Chicago, IL, USA) y Stata MP (versión 14, StataCorp, Texas, USA).

RESULTADOS

En noviembre de 2024, fecha en la que se realizó el volcado de los datos para realizar este trabajo, en el registro RIETE había incluidos 128.584 pacientes de 203 hospitales distribuidos por todo el mundo. 3726 pacientes tenían TVP de miembros superiores (TVPMS), de los que 1428 pacientes tenían TVPMS asociada a cáncer (que se excluyeron del análisis) y 2298 no padecían cáncer, que eran el objetivo de nuestro estudio. De ellos, 21 sufrieron algún evento (muerte, recidiva de ETV o hemorragia mayor) en los primeros 5 días tras el diagnóstico de la TVPMS y 63 no recibieron anticoagulación a largo plazo, por lo que finalmente 2214 cumplieron los criterios de inclusión. Concretamente, 573 (25,9%) pacientes recibieron anticoagulantes orales directos (ACOD) como tratamiento a largo plazo, mientras que 1641 (74,1%) fueron tratados con terapia estándar (AVK o HBPM) (Figura 1).

Las características basales, presentación clínica, comorbilidades y factores de riesgo de los pacientes se detallan en la Tabla 2. La mayoría eran varones (1191, 53,8%) con una edad media de 55 años y la mayoría se presentaban como TVPMS aislada (solo 13% con EP asociada). Se asociaron a un catéter venoso central un 30,3% de los casos (670 pacientes) y 11,6% (256 pacientes) se relacionaron con esfuerzo. La mayoría de las TVPMS eran idiopáticas (1371, 61,9%) y solo el 11,5% (254 pacientes) había tenido un episodio previo de ETV. La medicación asociada que podía influir en los eventos, como los antiagregantes y AINEs se habían utilizado en escasa proporción (16,6% y 4,5%, respectivamente).

La comparación de las características basales de los pacientes según el tipo de tratamiento anticoagulante recibido se muestra en la tabla 2. Los pacientes tratados con ACOD, en comparación con los que recibieron tratamiento anticoagulante estándar, presentaban con mayor frecuencia embolia pulmonar (EP) inicial (15,5% frente a 12,1%) y con menor frecuencia una neumopatía crónica (5,6% frente a 9,1%), embarazo (0,3% frente a 2%), TVPMS relacionada con catéter/marcapasos (23% frente a 32,8%), anemia (32% frente a 41,5%), trombocitopenia (0,7% frente a 2,6%), insuficiencia renal grave (3,3% frente a 8%) o uso concomitante de AINE (3,5% frente a 5,6%).

La duración del tratamiento anticoagulante fue inferior en los pacientes en tratamiento con ACOD respecto del tratamiento anticoagulante estándar (113

días de mediana frente a 146 días). De los 573 pacientes tratados con ACOD a largo plazo, 181 (31,7%) comenzaron directamente con ACOD en la fase de tratamiento agudo y 345 (60,4%) con HBPM. En cambio, La mayoría (88,4%) de los pacientes con terapia estándar a largo plazo (AVK/HBPM) habían sido tratados con HBPM durante los primeros 5 días de tratamiento agudo (Tabla 2) ($p<0,001$). El tratamiento con fondaparinux fue más frecuentemente utilizado también en el grupo de tratamiento con ACOD (3,3% frente a 1,8%, $p<0,05$) así como la colocación de un filtro de vena cava inferior (0,9% frente a 0,2%, $p<0,05$), mientras que el uso de trombolíticos fue inferior (0,9% frente a 2,4%, $p<0,05$) (tabla 2).

En la fase de tratamiento anticoagulante a largo plazo con ACOD se trataron 306 pacientes (53,4%) con rivaroxabán, 200 apixabán (34,9%), 18 dabigatrán (3,1%) y 49 edoxabán (8,6%). Los pacientes del grupo de tratamiento anticoagulante estándar recibieron HBPM y AVK prácticamente en la misma proporción: 834 pacientes (50,8%) y 807 (49,2%), respectivamente (tabla 3).

Durante el seguimiento de 3 meses, 6 pacientes (1,0%) del grupo de ACOD presentaron un evento compuesto (4 recidivas ETV y 2 hemorragias mayores). Por el contrario, 34 pacientes (2,1%) del grupo de tratamiento anticoagulante estándar presentaron el evento compuesto (22 casos recidivas ETV y 14 hemorragias mayores), sin que hubiera diferencias entre los dos grupos ($p>0,05$) (Tabla 4). La mortalidad global fue significativamente menor en el grupo de ACOD, con 8 muertes (1,4%) frente a 60 muertes (3,7%) en el grupo de tratamiento estándar AVK/HBPM ($p<0,001$). (tabla 4).

Se produjeron 4 recidivas TEV (0,7%) en el grupo de tratamiento con ACOD y 22 (1,3%) en el grupo de tratamiento anticoagulante estándar, sin diferencia significativa entre los dos grupos. Hubo 2 hemorragias mayores (0,3%) en el grupo de pacientes en tratamiento con ACOD y 14 (0,9%) en el grupo de tratamiento anticoagulante estándar, sin diferencias entre ellas (tabla 4).

En el análisis univariante (Tabla 5) hubo una relación favorable al grupo de ACOD pues había menos eventos compuestos que el grupo de tratamiento estándar (HR=0,37, IC95%: 0,17-0,80; $p=0,012$). En cambio, en el análisis de los dos eventos por separado, ETV recurrente y hemorragia mayor, no hubo diferencia entre los dos grupos (HR=0,40 (IC95%: 0,16-1,01) y HR=0,29; IC95%: 0,07-1,19, respectivamente), aunque hubo menos eventos en el grupo con

ACOD. Finalmente, en relación con la muerte, el tratamiento con ACOD se asoció a una menor incidencia que con el tratamiento estándar (HR=0,28; IC95%: 0,17-0,48; p<0,001).

Se incluyeron en el análisis multivariable (Tabla 5) las variables potencialmente confusoras siguientes: edad, sexo, presentación inicial de la ETV, las comorbilidades neumopatía crónica, anemia, trombopenia <100.000/ μ L, hemorragia mayor reciente y aclaramiento de creatinina <30 mL/min, y los factores de riesgo TVP asociada a catéter, cirugía previa, inmovilización reciente y ETV idiopática. El análisis multivariable indicó que el uso a largo plazo de ACOD se asoció con un riesgo menor de muertes en comparación con el tratamiento anticoagulante estándar (HR: 0,43; IC 95%: 0,21-0,92) (Tabla 5 y figura 2). En cambio, los ACOD se comportaban igual que el tratamiento anticoagulante estándar en relación con la incidencia de ETV recurrentes, hemorragias mayores y del evento compuesto.

DISCUSIÓN

En este estudio comparamos la eficacia y seguridad de dos tipos de tratamientos anticoagulantes en los pacientes con TVP de miembros superiores. Estos pacientes representan un porcentaje menor (alrededor del 10%) de todos los pacientes con ETV, pues la mayoría son TVP de miembros inferiores y EP. Dentro de esas TVPMS, las que se relacionan con un cáncer activo tienen un tratamiento anticoagulante a largo plazo concreto determinado por esa neoplasia, fundamentalmente HBPM y ACOD con actividad anti-Xa (apixabán, edoxabán y rivaroxabán), mejor que AVK. En cambio, en los pacientes con TVPMS no se conoce cuál es el mejor tratamiento, pues no se han realizado ensayos clínicos específicos en TVPMS, por lo que se preconiza el uso de un tratamiento con AVK (o HBPM) en lugar de ACOD.

En nuestro estudio realizamos una comparación de los dos tipos de tratamiento anticoagulante en los pacientes con TVPMS no asociada a cáncer, mediante el análisis del registro RIETE de ETV¹. En un grupo incluimos los pacientes en tratamiento anticoagulante a largo plazo con AVK o HBPM y en otro aquellos con ACOD y comparamos los eventos ocurridos a 3 meses, tiempo mínimo de tratamiento anticoagulante en los pacientes con TVPMS.

Del análisis de las características de los pacientes de ambos grupos de tratamiento se observó que se prescribían ACOD menos frecuentemente a aquellos pacientes con TVP asociada catéter y con fallo renal avanzado, lo que podía indicar una situación de precaución a la hora de utilizar fármacos más novedosos y respaldados con menos estudios en esos pacientes. Este hecho, junto con otras características diferenciales entre los dos grupos, hizo que fuera necesaria la utilización del análisis multivariable con objeto de minimizar los sesgos de indicación. De hecho, en el análisis univariante se observó que los pacientes en tratamiento con ACOD presentaban menos eventos compuestos (ETV recurrente o hemorragia mayor) que los pacientes en tratamiento con AVK o HBPM, diferencia que desaparecía en el análisis multivariable.

La ausencia de diferencias de eficacia (ETV recurrente), seguridad (hemorragia mayo) o ambas (evento compuesto) entre los dos grupos de tratamiento, se ve apoyado por los mismos resultados de la comparación de los distintos ACOD (frente a AVK) en el tratamiento de pacientes con TVP de miembros inferiores (con o sin EP) en los ensayos clínicos pivotaes, en los que se demostró la no-inferioridad de los ACOD en la eficacia con ventaja en la seguridad¹²⁻¹⁶.

La observación más importante de nuestro estudio fue la reducción de la mortalidad del grupo tratado con ACOD frente a aquel tratado con AVK/HBPM, algo no visto en los ensayos anteriormente mencionados, pero sí en un metaanálisis de 20 estudios que compararon ambos tratamientos anticoagulantes¹⁷. No obstante, no podemos descartar que pudiera permanecer un sesgo de confusión residual a pesar del ajuste con el análisis multivariable, dado que se trata de un registro, de un estudio observacional, no sometido a aleatorización de los tratamientos anticoagulantes, como los ensayos clínicos.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, sobre todo derivadas de su diseño observacional. A pesar de su elevado número de casos incluidos, los tratamientos anticoagulantes no están asignados de forma aleatoria sino a las decisiones de los médicos que trataron a los pacientes, lo que conlleva un sesgo de selección inherente al diseño. Además, a pesar de intentar ajustar por todas las variables potencialmente confusoras, pueden existir otras, no recogidas en el registro, que puedan influir en los resultados. No obstante, el elevado número de pacientes incluidos aumenta la robustez de los resultados. Otra limitación es

la valoración de los eventos solo tras los 5 primeros días de tratamiento anticoagulante, tras la fase aguda, lo que conlleva una limitación en la extrapolación de los resultados pues solo son aplicables a la fase crónica (tras 5 días) de tratamiento anticoagulante. Finalmente, el bajo número de eventos sucedidos en los primeros 3 meses de tratamiento, sobre todo en el grupo de tratamiento con ACOD, limita la potencia para detectar diferencias entre los grupos.

En conclusión, nuestro estudio muestra que los ACOD son tan útiles y más seguros que el tratamiento estándar (AVK/HBPM) en los pacientes con TVPMS no asociada a cáncer. Sin embargo, se necesitan estudios con un diseño adecuado, sobre todo un ensayo clínico, para poder validar estos resultados.

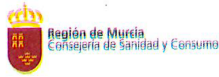
CONCLUSIONES

1. El tratamiento anticoagulante a largo plazo con anticoagulantes orales directos es tan eficaz, en términos de recidiva tromboembólica venosa, como el tratamiento anticoagulante estándar (con antivitaminas K o heparinas de bajo peso molecular) en pacientes con trombosis venosa profunda de miembro superior no asociada a cáncer.
2. El tratamiento anticoagulante a largo plazo con anticoagulantes orales directos es más seguro, en términos de mortalidad, que el tratamiento anticoagulante estándar (con antivitaminas K o heparinas de bajo peso molecular) en pacientes con trombosis venosa profunda de miembro superior no asociada a cáncer.
3. El tratamiento anticoagulante a largo plazo con anticoagulantes orales directos es tan seguro, en términos de hemorragias mayores, como el tratamiento anticoagulante estándar (con antivitaminas K o heparinas de bajo peso molecular) en pacientes con trombosis venosa profunda de miembro superior no asociada a cáncer.

ANEXOS

ANEXO 1

Dictamen favorable del Comité de Ética en la Investigación de las Áreas II y VIII del Servicio Murciano de Salud para la realización de este Trabajo de Fin de Grado.



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º En reunión celebrada el 25 de marzo de 2025, el CEI ha valorado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio:

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
ACODenTVPdeMS	No procede
Eficacia de los anticoagulantes orales directos en la trombosis venosa profunda de miembros superiores no asociada a cáncer.	
Protocolo	Vs. 1.0 de noviembre de 2024
HIP	No pr
Promotor:	n-

Evaluando los aspectos del estudio:

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II/VIII de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

D^a Marina Trujillo Valverde, Alumna Medicina UCAM, Sº M. Interna del HGUSL

Lo que firmo en Cartagena, 25 de marzo de 2025

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

CEI.25-30. ACODenTVPdeMS

1 de 1



C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia
Tlf 968 110752 hgusinvestigacion@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Bikdeli B, Jiménez D, Hawkins M, Ortiz 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: 214-224.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 370-372.
3. Guijarro R, de Miguel-Díaz J, Jimenez D, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Pulmonary embolism, acute coronary syndrome and ischemic stroke in the Spanish National Discharge Database. *Eur J Intern Med* 2016; 28: 65-69.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756-764.
5. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle AP, for the subcommittees on control of anticoagulation, and predictive and diagnostic variables in thrombotic disease. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1480-1483.
6. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, Lee EW, Kee ST, Liu DM, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost* 2012; 108: 1097-1108.
7. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2008; 99: 202-207.
8. Merminod T, Pellicciotta S, Bounameaux H. Limited usefulness of D-dimer in suspected deep vein thrombosis of the upper extremities. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 225-226.
9. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PMM, Büller HR, Porreca E, Rutjes AWS. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 684-692
10. Gil Díaz A, Martín Guerra J, Parra-Caballero P, Puche Palao G, Muñoz Rivas N, Ruíz-Giménez Arrieta N. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores y superiores. Recomendaciones del grupo de enfermedad tromboembólica de la Sociedad Española de Medicina Interna 2024. *Rev Clin Esp* 2024; 224: 300-313.

11. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S. Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2119-2126.
12. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-2352.
13. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.
14. Büller HR, Prins MH, Lensing AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-1297.
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
16. Büller HR, Décousus H, Gross MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N engl J Med* 2013; 369: 1406-1415.
17. Valeriani E, Di Nisio M, Porceddu E, Agostini F, Pola R, Spoto S, et al. Anticoagulant treatment for upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2022; 20: 661-670.

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Escala de Constans de probabilidad clínica de la trombosis venosa profunda de miembro superior.

Ítems	Puntos
Catéter venoso central o marcapasos previos en la vena afecta	+1
Dolor localizado	+1
Edema unilateral	+1
Otros diagnósticos posibles	-1

≤0 puntos: baja probabilidad → TVPMS improbable.

1 puntos: probabilidad intermedia → TVPMS improbable.

≥2 puntos: alta probabilidad → TVPMS probable.

Tabla 2. Características basales del grupo global y de cada uno de los grupos de tratamiento anticoagulante.

	<i>Todos los pacientes</i>	Tratamiento con ACOD	Tratamiento anticoagulante estándar
<i>Pacientes, N</i>	2214	573	1641
Características demográficas,			
Varón	1191 (53.8%)	328 (57.2%)	863 (52.6%)
Edad (media años±DE)	55±20	55±20	54±20
Peso (media kg±DE)	75±18	76±17	75±18
Presentación inicial de la ETV,			
EP al inicio	287 (13.0%)	89 (15.5%)*	198 (12.1%)
TVPMS aislada	1927 (87.0%)	484 (84.5%)	1443 (87.9%)
Comorbilidades,			
Insuficiencia cardíaca crónica	174 (7.9%)	44 (7.7%)	130 (7.9%)
Neumopatía crónica	182 (8.2%)	32 (5.6%)†	150 (9.1%)
Diabetes mellitus	319 (15.1%)	73 (13.5%)	246 (15.6%)
Enfermedad arterial previa	296 (14.0%)	67 (12.4%)	229 (14.6%)
Anemia	863 (39.1%)	182 (32.0%)‡	681 (41.5%)
Recuento plaquetar <100,000/μL	46 (2.1%)	4 (0.7%)†	42 (2.6%)
Hemorragia mayor reciente	83 (3.7%)	14 (2.4%)	69 (4.2%)
ClCr <30 mL/min	150 (6.8%)	19 (3.3%)‡	131 (8.0%)
Factores de riesgo para ETV,			
TVP asociada a catéter/marcapasos	670 (30.3%)	132 (23.0%)‡	538 (32.8%)
TVP relacionada con esfuerzo	256 (11.6%)	65 (11.3%)	191 (11.6%)
Cirugía reciente	314 (14.2%)	76 (13.3%)	238 (14.5%)
Inmovilización reciente ≥4 días	391 (17.7%)	96 (16.8%)	295 (18.0%)
Uso de estrógenos	159 (7.2%)	37 (6.5%)	122 (7.4%)
Embarazo o postparto	34 (1.5%)	2 (0.3%)†	32 (2.0%)
ETV idiopática	1371 (61.9%)	370 (64.4%)	1001 (61.0%)
ETV previa	254 (11.5%)	77 (13.4%)	177 (10.8%)
Medicación concomitante,			
Antiagregantes	337 (16.6%)	79 (15.3%)	258 (17.1%)
AINE	91 (4.5%)	16 (3.1%)	75 (5.0%)

Diferencias entre pacientes con- vs. sin ACOD: *p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

Abreviaturas: ACOD, anticoagulantes orales directos; DE, desviación estándar; EP, embolia pulmonar; TVPMS, trombosis venosa profunda de miembro superior; ClCr, aclaramiento de creatinina; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Tratamiento anticoagulante estándar se considera aquel que comprende AVK o HBPM durante el tratamiento a largo plazo.

Tabla 3. Regímenes terapéuticos para los tratamientos iniciales y a largo plazo.

	Tratamiento con ACOD	Tratamiento anticoagulante estándar
Pacientes, N	573	1641
Duración del tratamiento,		
Días, media ± DE	248±346 [†]	297±421
Días, mediana (RIQ)	113 (95-232) [‡]	146 (96-301)
Tratamiento inicial		
Heparinas de bajo peso molecular	345 (60.4%) [‡]	1444 (88.4%)
Dosis media de HBPM (UI/kg/día)	164±56	161±49
Heparina no fraccionada	20 (3.5%)	87 (5.3%)
Anticoagulantes orales directos	181 (31.7%) [‡]	9 (0.6%)
Rivaroxabán	119 (20.8%) [‡]	8 (0.5%)
Apixabán	62 (10.8%) [‡]	1 (0.1%)
Fondaparinux	19 (3.3%)*	30 (1.8%)
Thrombolíticos	5 (0.9%)*	40 (2.4%)
Filtro de vena cava inferior	5 (0.9%)*	4 (0.2%)
Tratamiento a largo plazo		
Heparinas de bajo peso molecular	-	834 (50.8%)
Dosis media de HBPM (UI/kg/día)	-	145±48
Antagonistas de la vitamina K	-	807 (49.2%)
Rivaroxabán	306 (53.4%)	-
Apixabán	200 (34.9%)	-
Dabigatrán	18 (3.1%)	-
Edoxaban	49 (8.6%)	-

Diferencias entre pacientes con- vs. sin ACOD: *p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

Abreviaturas: ACOD, anticoagulantes orales directos; DE, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; UI, unidades internacionales.

Tratamiento anticoagulante estándar se considera aquel que comprende AVK o HBPM durante el tratamiento a largo plazo.

Tabla 4. Resultados a 3 meses, según el tratamiento anticoagulante.

	Tratamiento con ACOD	Tratamiento anticoagulante estándar
<i>Pacientes, N</i>	573	1641
Evento compuesto (ETV recurrente o hemorragia mayor)	6 (1.0%)	34 (2.1%)
ETV recurrente	4 (0.7%)	22 (1.3%)
EP recurrente	1 (0.2%)	4 (0.2%)
TVP aislada recurrente	3 (0.5%)	18 (1.1%)
Hemorragia mayor	2 (0.3%)	14 (0.9%)
Gastrointestinal	2 (0.3%)	4 (0.2%)
Intracraneal	0	0
Urinaria	0	0
Hemoptisis	0	2 (0.1%)
Hematoma	0	4 (0.2%)
Otras localizaciones	0	4 (0.2%)
Muerte	8 (1.4%) [†]	60 (3.7%)
<i>Causas de muerte,</i>		
Embolia pulmonar	0	0
Hemorragia	1 (0.2%)	1 (0.1%)
Súbita, inesperada	0	0
Insuficiencia respiratoria	0	5 (0.3%)

Diferencias entre pacientes con- vs. sin ACOD: *p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

Abreviaturas: TVPMS, trombosis venosa profunda de miembro superior; ACOD, anticoagulantes orales directos; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; EP, embolia pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda.

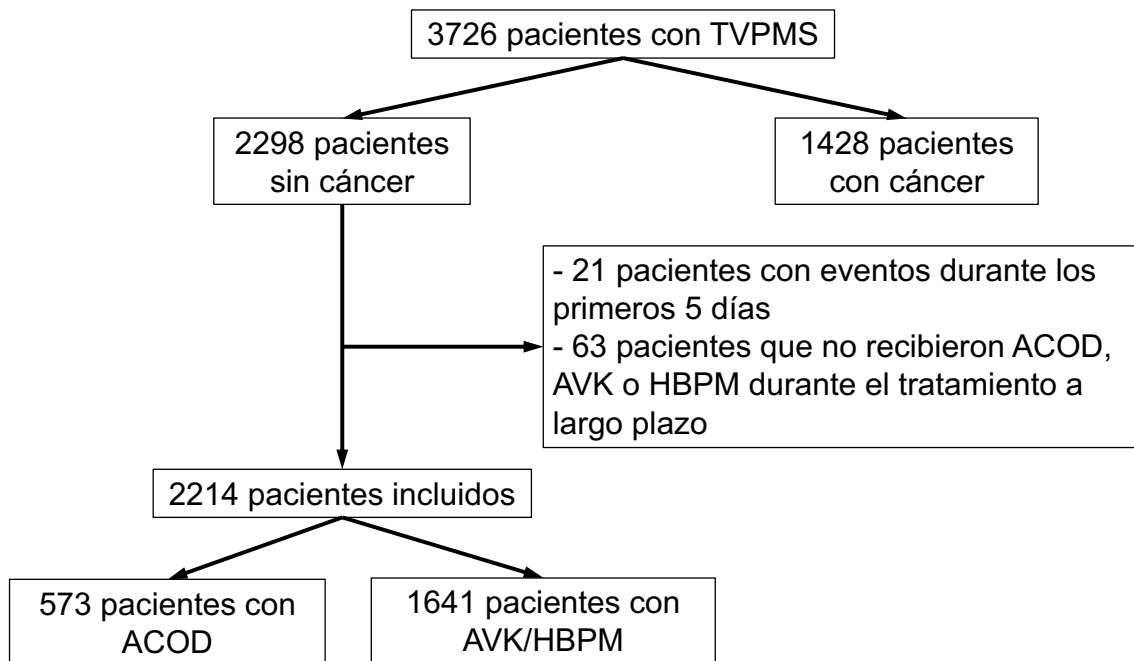
Tratamiento anticoagulante estándar se considera aquel que comprende AVK o HBPM durante el tratamiento a largo plazo.

Tabla 5. Análisis univariante y multivariable para el evento compuesto, ETV recurrente, hemorragia mayor y muerte, durante los primeros 3 meses.

	Hazard ratio (IC 95%)	Valor p
Análisis univariante,		
Evento compuesto (ETV recurrente o hemorragia mayor)	0.37 (0.17-0.80)	0.012
ETV recurrente	0.40 (0.16-1.01)	0.054
Hemorragia mayor	0.29 (0.07-1.19)	0.086
Muerte	0.28 (0.17-0.48)	<0.001
Análisis multivariable,		
Evento compuesto (ETV recurrente o hemorragia mayor)	0.56 (0.22-1.37)	0.202
ETV recurrente	0.51 (0.17-1.50)	0.221
Hemorragia mayor	0.57 (0.11-2.94)	0.499
Muerte	0.43 (0.21-0.92)	0.029

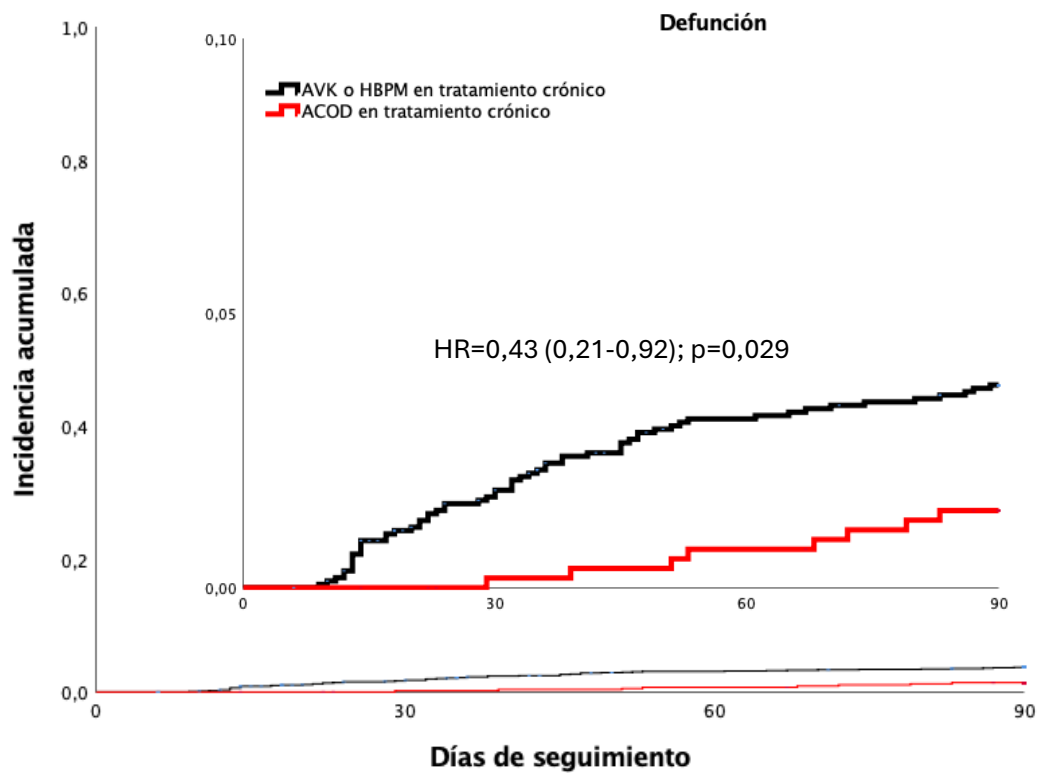
Abreviaturas: ETV, enfermedad tromboembólica venosa.

Figura 1. Flujo de los pacientes.



Abreviaturas: TVPMS, trombosis venosa profunda de miembro superior; ACOD, anticoagulantes de acción directa; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; AVK, antivitaminas K.

Figura 2. Incidencia acumulada (gráfico de supervivencia tipo Kaplan-Meier) para el evento defunción durante los primeros 90 días, según el tratamiento anticoagulante.



Abreviaturas: AVK, antagonistas de la vitamina K; HBPM, heparinas de bajo peso molecular; ACOD, anticoagulantes de acción directa.

