

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**MODELO CLÍNICO PARA DESCARTAR TROMBOSIS
VENOSA PROFUNDA DE MIEMBROS INFERIORES SIN
ESTUDIOS DE IMAGEN**

Francisco de Paula Rosa Jiménez

Granada, 2010

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Francisco de Paula Rosa Jiménez
D.L.: GR 3008-2010
ISBN: 978-84-693-2588-9



DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Facultad de Medicina
UNIVERSIDAD DE GRANADA

D. BLAS GIL EXTREMERA, Catedrático de Patología y Clínica Médicas de la Universidad de Granada.

CERTIFICA:

Que D. **FRANCISCO DE PAULA ROSA JIMÉNEZ** ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral ***“Modelo clínico para descartar trombosis venosa profunda de miembros inferiores sin estudios de imagen”***, dentro del programa de doctorado “Avances en Medicina y Cirugía” (114 89 2). El que suscribe ha revisado pormenorizadamente el citado trabajo y lo encuentra adecuado para su aprobación, por lo que autoriza la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de enero.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Granada, a 12 de enero de 2010.

Fdo.: Blas Gil Extremera



D. JOSÉ JUAN HERNÁNDEZ BURRUEZO, Doctor en Medicina, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna / Unidad de Infecciones del Complejo Hospitalario de Jaén, de Jaén.

CERTIFICA:

Que D. **FRANCISCO DE PAULA ROSA JIMÉNEZ** ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral ***“Modelo clínico para descartar trombosis venosa profunda de miembros inferiores sin estudios de imagen”***, dentro del programa de doctorado “Avances en Medicina y Cirugía” (114 89 2). El que suscribe ha revisado pormenorizadamente el citado trabajo y lo encuentra adecuado para su aprobación, por lo que autoriza la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de enero.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Jaén, a 12 de enero de 2010.

Fdo.: José Juan Hernández Burruezo



D. MOHAMED OMAR MOHAMED-BALGHATA, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Interna / Unidad de Infecciones del Complejo Hospitalario de Jaén, de Jaén.

CERTIFICA:

Que D. **FRANCISCO DE PAULA ROSA JIMÉNEZ** ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral ***“Modelo clínico para descartar trombosis venosa profunda de miembros inferiores sin estudios de imagen”***, dentro del programa de doctorado “Avances en Medicina y Cirugía” (114 89 2). El que suscribe ha revisado pormenorizadamente el citado trabajo y lo encuentra adecuado para su aprobación, por lo que autoriza la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de enero.

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en Jaén, a 12 de enero de 2010.

Fdo.: Mohamed Omar Mohamed-Balghata

*A mi madre, que no pudo ver cumplido
uno de sus sueños.*

A mi padre.

*A mis hijas, a quienes robé de su infancia
el tiempo para realizar este trabajo.*

Agradecimientos

Muchas han sido las personas que, de una forma u otra, han colaborado en la realización de este proyecto. Aunque soy consciente de la omisión de algunas, reciban todas ellas mi más sincero agradecimiento.

Al profesor **Blas Gil Extremera** y a los doctores **José Juan Hernández Burruezo** y **Mohamed Omar Mohamed-Balghata** les agradezco la confianza que depositaron en mí, así como la dirección y supervisión que de este trabajo han efectuado.

Al doctor **Luciano López Jiménez**, experto en la enfermedad tromboembólica venosa, le agradezco el interés mostrado en este proyecto de investigación y su exhaustivo análisis con el que ha avalado la calidad del mismo.

A **Manuela Expósito Ruiz**, técnico de la Unidad de Apoyo a la Investigación-FIBAO del Complejo Hospitalario de Jaén. Agradecerle no solo sus aportaciones metodológicas sino su paciencia y su constante ánimo.

A todos los compañeros y residentes del **Servicio de Medicina Interna** del Complejo Hospitalario de Jaén. También quiero hacer extensivo mi agradecimiento a los residentes de otras especialidades que, durante su periodo de rotación, se implicaron para que este proyecto sorteara algunos obstáculos que parecían infranqueables. Al doctor **Antonio Martín Rubio** le debo, además, su inestimable orientación en la elaboración de este manuscrito.

A los responsables de las Bibliotecas del Complejo Hospitalario de Jaén (**Teresa Campillo López**) y del Hospital Alto Guadalquivir (**Juan Antonio Hernández Morales**) les agradezco su constancia y eficacia a la hora de localizar y conseguir el material bibliográfico consultado.

Finalmente, a todos los compañeros y amigos que desinteresadamente colaboraron para que este proyecto, que también hicieron suyo, diera su fruto, les reitero mi más sincero agradecimiento.

Parte del presente trabajo fue financiado con una Ayuda a la Investigación de la Fundación MAPFRE Medicina (convocatoria 2000/2001).

Abreviaturas

AUC	Área bajo la curva
AUH	Área de Urgencias Hospitalarias
ECV	Enfermedad cerebrovascular
ELISA	Enzimoimmunoanálisis de adsorción
EDEV	Enfermedad tromboembólica venosa
FN	Falsos negativos
FT	Factor tisular
IC 95 %	Intervalo de confianza con una probabilidad del 95 %
RIETE	Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica en España
ROC	Característica operativa del receptor
SVP	Sistema venoso profundo
TEFG	Tasa estimada de filtrado glomerular
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TVP	Trombosis venosa profunda
TVP-MMII	Trombosis venosa profunda de los miembros inferiores
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	3
I.2. LA FISIOPATOLOGÍA DE LA TVP DE LOS MIEMBROS INFERIORES	7
I.3. LA HISTORIA NATURAL DEL TROMBO VENOSO	10
I.4. LOS FACTORES DE RIESGO DE LA TVP DE MIEMBROS INFERIORES	12
II. ANTECEDENTES	21
II.1. LOS MODELOS CLÍNICOS	23
II.2. LOS MODELOS CLÍNICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TVP DE MIEMBROS INFERIORES	23
II.3. LOS MODELOS CLÍNICOS EN LA EXCLUSIÓN DE LA TVP DE MIEMBROS INFERIORES	27
III. JUSTIFICACIÓN	29
IV. OBJETIVOS	35
IV.1. OBJETIVO PRINCIPAL	37
IV.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	37
V. PACIENTES Y MÉTODOS	39
V.1. PACIENTES	41
V.1.1 Población del estudio	41
V.1.2 Criterios de inclusión	41
V.1.3 Criterios de exclusión	42

V.2. MÉTODOS	42
V.2.1. Diseño del estudio	42
V.2.2. Recogida de los datos	43
V.2.3. Variables	44
V.2.4. Criterios diagnósticos	48
V.2.5. Métodos de laboratorio	49
V.2.6. Análisis estadístico	50
V.2.7. Desarrollo del modelo clínico	53
V.2.8. Clasificación de los modelos publicados	54
V.2.9. Código deontológico	56
V.2.10. Búsqueda bibliográfica	56
VI. RESULTADOS	59
VI.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	61
VI.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE	62
VI.2.1. Factores de riesgo	62
VI.2.2. Síntomas clínicos y signos físicos	64
VI.2.3. Dímero D	65
VI.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	65
VI.4. MODELO CLÍNICO	67
VI.5. COMPARACIÓN DEL MODELO PROPUESTO CON LOS MODELOS VALIDADOS PARA DESCARTAR TVP DE MIEMBROS INFERIORES	70
VI.5.1. Criterios de exclusión	70
VI.5.2. Curvas de eficacia diagnóstica	71
VI.5.3. Capacidad para descartar una TVP de miembros inferiores	72
VI.6. ANÁLISIS DE LOS MODELOS NO VALIDADOS	75
VI.6.1. Criterios de exclusión	75
VI.6.2. Curvas de eficacia diagnóstica	76

VI.6.3. Capacidad para descartar una TVP de miembros inferiores	76
VI.7. TVP E INSUFICIENCIA RENAL	78
VI.7.1. Análisis univariante	78
VI.7.2. Análisis multivariante	79
VII. DISCUSIÓN	81
VII.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	83
VII.2. APORTACIONES DEL NUEVO MODELO	83
VII.3. SEGURIDAD DEL MODELO PROPUESTO	94
VII.4. EFICACIA DEL MODELO PROPUESTO	96
VII.5. COMPARACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS MODELOS VALIDADOS	99
VII.6. INTERÉS CLÍNICO DE LOS MODELOS NO VALIDADOS	101
VII.7. INSUFICIENCIA RENAL Y TVP	102
VII.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	103
VIII. CONCLUSIONES	109
IX. ANEXOS	113
IX.1. ANEXO I	115
IX.2. ANEXO II	116
IX.3. ANEXO III	117
IX.4. ANEXO IV	118
IX.5. ANEXO V	119
IX.6. ANEXO VI	120
IX.7. ANEXO VII	121
IX.8. ANEXO VIII	122

IX.9. ANEXO IX	123
IX.10. ANEXO X	124
IX.11. ANEXO XI	125
IX.12. ANEXO XII	126
IX.13. ANEXO XIII	127
IX.14. ANEXO XIV	128
IX.15. ANEXO XV	129
X. BIBLIOGRAFÍA	131

I. INTRODUCCIÓN

I.1. LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Se entiende por trombosis venosa, tromboflebitis o flebotrombosis la ocupación de la luz venosa por un trombo. Desde un punto de vista conceptual, la afectación de cualquier territorio venoso podría incluirse dentro de este concepto. Sin embargo, entre el 90 y el 95 % de los trombos venosos se originan en el sistema venoso profundo (SVP) de las extremidades inferiores, de ahí la denominación “trombosis venosa profunda” (TVP). Esta preferencia es el resultado de la posición erguida del ser humano, lo que implica un flujo antigravitacional de la sangre en las venas de las piernas. El porcentaje restante se localiza en las extremidades superiores, los senos venosos cerebrales, las venas de la retina, las venas de la circulación espleno-portal, el sistema venoso superficial de las piernas, etc.

El tromboembolismo pulmonar (TEP) ha sido considerado como la principal complicación de la trombosis venosa. Hasta en el 93 % de los pacientes con TEP (dependiendo de la técnica diagnóstica y de la población analizada) la fuente embolígena se sitúa en el territorio venoso profundo de los miembros inferiores ¹. Por otra parte, hasta el 51 % de los pacientes diagnosticados de trombosis venosa profunda de miembros inferiores (TVP-MMII) presentan concomitadamente embolismos pulmonares, tanto

sintomáticos como silentes². Actualmente, debido a esta estrecha relación, a que comparten mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo comunes y a que conllevan un manejo terapéutico similar, ambas entidades se incluyen bajo la denominación de enfermedad tromboembólica venosa (EDEV).

La incidencia real de la EDEV en la población general no es bien conocida. Varios factores contribuyen a ello. Tanto la TVP-MMII como el TEP pueden cursar de forma asintomática. Las fuentes de información utilizadas han sido muy heterogéneas como para comparar y extrapolar sus resultados (pacientes postquirúrgicos, ingresos médicos, cuestionarios domiciliarios, altas hospitalarias, autopsias, etc.). Por otra parte, se han utilizado diferentes técnicas diagnósticas (pletismografía, gammagrafía, flebografía, ecografía, etc.) y hay que considerar que cada una de ellas presenta una sensibilidad y una especificidad diferente. Estudios realizados en Estados Unidos estiman una incidencia anual entre 7,1 y 10,4 casos de EDEV por cada 10.000 habitantes y año³. En Europa, estas cifras oscilan entre 9,4 y 24,3 casos por cada 10.000 habitantes y año^{4,5}. Los estudios realizados en nuestro país señalan una incidencia de 6,3 a 12,4 casos de EDEV por cada 10.000 habitantes y año⁶⁻⁸. En todos ellos, la mayor parte de los episodios corresponden a TVP-MMII.

La TVP-MMII presenta un claro factor edad-dependencia, afectando predominantemente a pacientes con edades medias y avanzadas. Mientras que en la población menor de 15 años su incidencia se sitúa en un caso por millón de habitantes y año, ésta se va incrementando progresivamente

hasta alcanzar un caso por cien habitantes y año en personas octogenarias. La incidencia en función del sexo es un tanto desigual. En las mujeres en edad fértil es algo más elevada respecto a los varones, mientras que en edades superiores se invierte a favor de éstos^{3,4}. La incidencia ajustada por edad tiene una relación hombre : mujer de 1,2 : 1. Se han descrito diferencias en la incidencia de la TVP-MMII entre distintas áreas geográficas; incluso, entre diferentes grupos raciales que conviven en una misma región⁹.

La sintomatología local y los signos exploratorios que aparecen en una TVP-MMII son causados por una obstrucción en el retorno venoso que induce fenómenos inflamatorios en el lecho vascular, en el sistema valvular y en los tejidos perivasculares¹⁰. La intensidad del cuadro clínico va a depender de la extensión de la trombosis, de la suficiencia de la circulación colateral, de la severidad de la oclusión venosa y del grado de inflamación subsiguiente¹¹. Un aumento del tamaño de una extremidad inferior, un edema unilateral, un dolor en una pierna que aumenta con la deambulación, una congestión de la red venosa cutánea o el dolor en una pantorrilla desencadenado con la dorsiflexión pasiva del pie (signo de Homans), sin ser datos patognomónicos, deben de hacer sospechar la presencia de una TVP subyacente¹². Sin embargo, y como antes comentábamos, la TVP-MMII también puede cursar de forma asintomática, lo que complica su detección y la adopción de medidas terapéuticas eficaces¹³.

La importancia sanitaria de la ETEV en general y de la TVP-MMII en particular abarca distintos aspectos. Su elevada incidencia en la población

general la sitúa como la tercera enfermedad cardiovascular en frecuencia, tras la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (ECV) ⁴. Si el TEP representa la principal complicación a distancia, el síndrome postrombótico es la complicación local más frecuente ¹⁴. A pesar de un tratamiento adecuado, su incidencia acumulada a los dos años del evento trombótico llega a ser del 17,2 al 22,8 % y va ascendiendo hasta alcanzar del 36,9 al 50 % a los 20 años ¹⁵. Por otra parte, la TVP-MMII es un proceso recurrente con una incidencia acumulada que oscila entre el 1,6 % en la primera semana y el 39,9 % a los 10 años del primer episodio ¹⁶.

En los países europeos, la ETEV es la responsable del 3,5 al 12 % de la mortalidad total y del 11,8 % de la mortalidad hospitalaria ⁵. Desde el punto de vista económico, es difícil cuantificar el coste de esta enfermedad debido a sus múltiples facetas (diagnóstico, tratamiento, seguimiento, profilaxis, etc.). En España, en el año 2005, la TVP-MMII originó un gasto sanitario directo estimado en 75,5 millones de euros ⁶. Además de su magnitud, esta cifra tiende a incrementarse a un ritmo del 9 % anual ⁶. Por otra parte, más de la mitad de los pacientes que han sufrido una ETEV requieren de una incapacidad laboral transitoria que se estima en un promedio de 40 días ⁶ y que es responsable del 2,5 % de las bajas laborales totales de nuestro país ¹⁷.

Otro aspecto no menos importante es la calidad de vida del paciente que ha sufrido una TVP-MMII. Ésta se ve afectada no solo por la propia enfermedad, sino por el tratamiento, el seguimiento, su relación con la enfermedad neoplásica o el desarrollo de complicaciones ¹⁸.

I.2. LA FISIOPATOLOGÍA DE LA TVP DE LOS MIEMBROS INFERIORES

El primer caso registrado en la literatura médica de una TVP-MMII se encuentra en el tratado médico hindú *Sushruta Samhita*, escrito en el siglo VI aC ¹⁹. En él se describe el caso de un paciente con “una pierna hinchada y dolorosa difícil de tratar”. Sin embargo, la primera descripción médica no se realizaría hasta el año 1676 ²⁰. Richard Wiseman detalló el caso de una paciente que, tras un parto dificultoso, desarrolló dolor y edema en la pierna derecha, que fue progresando hasta la cadera. Con él se establecieron dos nociones fundamentales en la fisiopatología de la TVP-MMII. La primera fue el concepto de su propagación proximal; y, la segunda, la formación del trombo debido a una alteración sistémica de la sangre circulante. Sin embargo, no sería hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando se darían los principales avances en el conocimiento de esta enfermedad con los trabajos de Carl von Rokitansky (1852) y, sobre todo, de Rudolf Virchow (1856) ²⁰.

El modelo fisiopatológico propuesto por Rudolf Virchow está basado en la existencia de tres determinantes patogénicos fundamentales ²¹ en la homeostasis de la coagulación sanguínea: el daño endotelial, la estasis venosa y las situaciones de hipercoagulabilidad. La **lesión del endotelio venoso** da lugar a la activación de las plaquetas y a la exposición al torrente sanguíneo del factor tisular (FT). Esto pone en marcha la cascada de la

coagulación y, con ello, la formación del trombo venoso. La lesión endotelial se produce en: 1) situaciones traumáticas (maniobras intraoperatorias, fracturas óseas, catéteres, etc.); 2) aumentos de temperatura (quemaduras, polimerización del cemento de las prótesis, etc.); y, 3) exposición a determinados agentes lesivos (endotoxinas, citoquinas inflamatorias, células tumorales, homocisteína, fármacos, etc.). Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en el lecho arterial, la activación de la cascada de la coagulación en la TVP-MMII no suele estar desencadenada por una lesión en el endotelio vascular, sino por la aparición en el torrente sanguíneo de complejos FT – factor VII activado. Así, se han descrito circunstancias que cursan con niveles plasmáticos detectables de FT, tales como la activación de los monocitos (sepsis, insuficiencia cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) y su secreción por parte de ciertos tumores. Otro mecanismo (independiente de la vía del FT), también implicado en la iniciación de la cascada de la coagulación, es la activación del factor X y de las células inflamatorias (plaquetas, monocitos-macrófagos y neutrófilos) inducida por algunos tumores y ciertos quimioterápicos²².

La célula endotelial lesionada disminuye su producción del activador del plasminógeno tisular, que constituye el principal activador de la cascada de la fibrinólisis. Con ello se reduce la capacidad de neutralizar en su superficie a los factores de la coagulación activados²³. Entre las circunstancias que lo facilitan destaca la **estasis venosa**. El retorno venoso en la circulación de los miembros inferiores se facilita por la contracción de los músculos de la pantorrilla y por las válvulas venosas. Esta combinación,

actuando sinérgicamente, evita el flujo antigravitatorio de la sangre. En condiciones normales, el componente celular de la sangre está concentrado en la parte central del torrente sanguíneo y se encuentra separado del endotelio por el flujo de baja velocidad del plasma. La estasis venosa contribuye a la trombogénesis por varios mecanismos²¹⁻²⁵: 1) facilitando la adhesión endotelial de los leucocitos y las plaquetas; 2) produciendo una hipoxia endotelial que activa al factor X y genera la expresión de selectinas; 3) dificultando el “efecto lavado” que el propio flujo sanguíneo realiza sobre los factores de la coagulación activados; y, 4) disminuyendo el aporte de los anticoagulantes naturales (antitrombina, proteínas C y S, inhibidor de la vía del factor tisular, etc.) que neutralizan a los factores activados. La estasis venosa es un mecanismo patogénico fundamental en situaciones que cursan con inmovilidad prolongada (yesos ortopédicos²⁶, encamamientos prolongados²⁷, cirugía²⁸, paresias neurológicas²⁹), incremento de la presión venosa (insuficiencia cardíaca congestiva³⁰, obesidad³¹, embarazo³²), compresión venosa (sedestación prolongada³³, viajes largos³⁴, tumores³⁵), cambios hemodinámicos (anestesia³⁶, posiciones quirúrgicas³⁷) o incremento de la viscosidad de la sangre (tumores hematológicos³⁸, hipergammaglobulinemias³⁹, pérdida de fluidos⁴⁰).

Los factores activados de la coagulación escapan del control homeostático mediante tres mecanismos^{21,23,41}: 1) por la disminución de los factores anticoagulantes fisiológicos circulantes; 2) por la inhibición del sistema fibrinolítico; o, 3) por una sobreproducción que sature ambos mecanismos. Estas **situaciones de hipercoagulabilidad**⁴²⁻⁴⁴ pueden ser

hereditarias o secundarias a otros procesos, tales como la obesidad ³¹, el uso de fármacos ⁴⁵, la presencia de cuadros autoinmunes ⁴⁶, las hiperlipemias ⁴⁷, el embarazo ⁴⁸, algunas nefropatías ⁴⁹, etc. Por otra parte, y desde un punto de vista temporal, pueden tener un carácter permanente o transitorio.

Sin embargo, a la luz de los nuevos conocimientos fisiopatológicos, la visión generada por el modelo de Virchow debe ser replanteada ^{25,50}. El desplazamiento del equilibrio homeostático inducido por la alteración de alguno de estos tres determinantes patogénicos provocaría una diátesis trombótica difusa. Sin embargo, las alteraciones de la coagulación originan lesiones trombóticas locales y segmentarias (pero no difusas) en el árbol vascular ⁴². Las bases que justifican este hallazgo no son bien conocidas. Esta **naturaleza focal** en el desarrollo de los trombos venosos se comprende mejor en el contexto de la existencia de unas vías específicas de señalización para el sistema venoso. De acuerdo con este nuevo modelo, el endotelio integraría señales intra y extracelulares procedentes de distintas regiones del territorio vascular ⁵¹. Por otra parte, la actividad pro y anticoagulante manifestada de forma distinta en algunas áreas vasculares apoyaría esta hipótesis ⁵².

I.3. LA HISTORIA NATURAL DEL TROMBO VENOSO

El trombo venoso de los miembros inferiores suele originarse en

regiones donde el flujo sanguíneo sufre alteraciones o es lento⁵³. A menudo comienza como un pequeño depósito de fibrina en las válvulas venosas del SVP de la pantorrilla y del muslo, en las bifurcaciones vasculares o en los segmentos venosos que sufren compresiones extrínsecas²⁵. Una vez iniciada su formación, se adherirán las plaquetas y quedará compuesto, finalmente, por redes de fibrina, hematíes y una cantidad variable de plaquetas y leucocitos¹¹.

La extensión del trombo se produce, con el depósito progresivo de sucesivos estratos, en dirección centrípeta hacia sectores venosos superiores, aunque también se ha descrito su progresión centrífuga⁵⁴. En todo caso, se trata de un proceso dinámico cuyo destino final viene determinado por el balance entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes. El crecimiento es más probable si persisten los estímulos trombogénicos iniciales, si la trombosis inicial induce un daño endotelial importante o si se produce una estasis venosa significativa. Por el contrario, entre los factores que actúan en la disolución del trombo se encuentran: 1) los factores fibrinolíticos; 2) su digestión por los leucocitos; 3) la existencia de segmentos inestables que pueden desprenderse y producir embolismos (TEP); y, 4) la intensidad del flujo venoso en la región afectada⁵⁵. Si no se consigue la lisis fisiológica total del trombo y la recanalización completa del segmento afectado, se produce su “organización”, es decir, su infiltración por parte de histiocitos y fibroblastos y su neovascularización mediante la proliferación de nuevos capilares.

Estos mecanismos de recanalización generan grados variables de

oclusión de la luz venosa y de daño valvular residual²³. En la mayoría de los casos, la lisis del trombo aparece de forma muy temprana y efectiva en la primera semana tras el evento. En los siguientes 6 meses será completa en la mitad de los pacientes⁵³. La recanalización completa del trombo, especialmente si se produce de forma precoz y rápida, restaura la luz venosa y preserva la integridad del aparato valvular⁵⁵. La incompetencia valvular, generada por la recanalización incompleta y por otros mecanismos no del todo conocidos, provoca reflujo venoso. Junto a él, la obstrucción al flujo inducida por el trombo residual, provocará un aumento de la estasis venosa, dando lugar al síndrome postrombótico e incrementando el riesgo de retrombosis⁵⁵.

I.4. LOS FACTORES DE RIESGO DE LA TVP DE MIEMBROS INFERIORES

Un factor de riesgo es un signo biológico, hábito adquirido o circunstancia cuya presencia en un individuo aumenta su probabilidad de padecer una determinada enfermedad frente a otro sujeto que no lo muestra. Los factores de riesgo que clásicamente se han asociado con una mayor incidencia de TVP-MMII plantean algunos problemas metodológicos, tales como un análisis limitado a determinados subgrupos de la población (fronjas etarias^{56,57}, pacientes ambulatorios⁵⁸, eventos intrahospitalarios⁵⁹, episodios postquirúrgicos²⁸); diferencias en los diseños de los estudios (análisis de casos⁵⁹, casos-contróles⁵⁷, estudios de cribado⁶⁰, resultados

de profilaxis⁶¹, exámenes de bases de datos⁶²); uso de diferentes técnicas diagnósticas⁶³; o, significación estadística en los estudios univariantes pero no en los análisis multivariantes⁶⁴, entre otros. Esta heterogeneidad genera una cierta controversia y variabilidad en la consideración del riesgo imputable a cada uno de los factores.

El riesgo de presentar una TVP-MMII aumenta exponencialmente con la **edad**, multiplicándose por 1,9 en cada década de la vida⁴. A partir de los 65 años, el riesgo es aún mayor, llegando a ser de 15 a 18 veces superior al sobrepasar los 85 años⁶⁵.

El **síndrome de Klippel-Trenaunay** y las **anomalías congénitas de la vena cava** (atresia, agenesia, hipoplasia, duplicaciones o transposiciones) se encuentran hasta en el 5,1 %⁶⁶ de los casos de TVP-MMII de la comunidad, sobre todo, en pacientes jóvenes.

Hasta el 32 % de los casos de ETEV en la población general presenta concomitantemente una **neoplasia activa**⁶⁷. El riesgo en estos pacientes es de 1,7 a 6,7 veces superior⁵⁸, dependiendo del tipo de tumor⁶⁸, de las comorbilidades asociadas⁶⁹, del grado de extensión de la enfermedad⁷⁰, del tiempo tras su diagnóstico (mayor riesgo en los seis primeros meses⁵⁸) y de las distintas circunstancias que rodean al paciente oncológico (quimioterapia⁶⁹, cirugía⁷¹, hospitalizaciones repetidas⁷², terapias coadyuvantes⁷³, catéteres intravenosos⁷⁴, etc.).

La **cirugía mayor en las 12 semanas previas** se encuentra presente en más del 20 % de los casos de ETEV de la población general y conlleva

un aumento del riesgo de 4 a 22 veces superior ⁵⁸. Diversos factores influyen en su aparición. Unos se relacionan con el paciente (edad ⁷⁵, grupos étnicos ⁷⁶, antecedentes de ETEV ³⁷, obesidad ³⁷, comorbilidades). Otros dependen de la intervención quirúrgica (tipo ⁷⁷, localización ⁷⁸, duración ³⁷, uso de prótesis ⁷⁹), de la técnica anestésica ⁸⁰ o de la tromboprolifaxis aplicada ⁸¹.

El **embarazo** y el **puerperio** se han detectado hasta en el 4 % de los episodios de ETEV de la comunidad. Se estima un riesgo de 2,3 a 6,1 veces mayor en las mujeres embarazadas respecto a las mujeres no embarazadas de la misma edad ⁸². Va a depender, asimismo, de la edad, la concurrencia de otros factores, la multiparidad, etc. La incidencia de TVP-MMII es mayor en el embarazo, mientras que el riesgo de TEP es mayor en el puerperio ³².

Aunque la **inmovilización** es un destacado factor de riesgo en el desarrollo de la TVP-MMII, no está claramente consensuado cuál es el intervalo temporal que lo define ⁸³. Así, se incluyen circunstancias que duran horas (viajes ⁸⁴, actividades laborales ³³), días (encamamiento ⁸³), semanas (inmovilización con yeso ⁸⁵) o meses (secuelas neurológicas ⁸⁶). Contribuye al 15 % de los casos de ETEV entre los pacientes no hospitalizados, estimándose un aumento del riesgo de 3 a 11 veces ⁸⁷.

Una **historia familiar de ETEV** sugiere alguna trombofilia hereditaria subyacente, sobre todo, si los familiares son de primer grado. Este factor es causante del 16 al 30 % de los casos de TVP-MMII de la comunidad, con un aumento del riesgo estimado entre 2,4 y 4,5 veces ⁸⁸. Los **antecedentes personales de ETEV** se asocian a un incremento del riesgo de 1,7 a 6,8

veces ⁸⁸, sobre todo, durante el primer año tras el evento. En estudios prospectivos, del 4,5 al 7,7 % de los pacientes que habían sufrido una **trombosis venosa superficial** desarrollaron una ETEV en los 3 meses siguientes ⁸⁹. Sin embargo, este pequeño porcentaje implica un aumento del riesgo entre 4,3 y 10,3 veces ²⁰, representando el 5 % del total de episodios de ETEV ambulatorios.

Las **trombofilias** o **estados de hipercoagulabilidad** son responsables del 24 al 37 % de los episodios de TVP-MMII ⁵⁶. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos supone un aumento del riesgo de 1,5 a 9 veces ⁹⁰, siendo mayor entre los portadores de anticoagulante lúpico que en los portadores de anticuerpos anticardiolipina ⁹¹. Se ha descrito un incremento del riesgo trombótico en pacientes con valores elevados de determinados factores de la coagulación, tales como el factor VII ⁹² (2,4 veces), el factor VIII ⁹³ (entre 1,8 y 19,6 veces), el factor IX ⁴⁷ (entre 1,6 y 4,8 veces), el factor XI ⁹⁴ (entre 1,3 y 2,2 veces) y en los portadores homocigotos del polimorfismo C46T del factor XII ⁹⁵ (4,8 veces). El descenso de los niveles plasmáticos de los anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C y proteína S) representan sólo un 2% de los casos de ETEV aunque pueden incrementar el riesgo hasta 20 veces ⁹⁶. La resistencia a la acción de la proteína C activada también se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer una TVP-MMII. Más del 90 % de los casos se deben a la presencia del factor V Leiden (polimorfismo G1691A), que es la trombofilia hereditaria más frecuente en la población caucásica ⁹⁶. El riesgo es mayor en los portadores homocigotos (de 22 a 140 veces) que en los heterocigotos (de 2,4 a 16

veces)⁹⁷. El restante porcentaje de casos de resistencia a la proteína C activada lo conforma un heterogéneo y no bien conocido grupo de procesos genéticos (factor V Cambridge, factor V haplotipo HR2, factor V Hong-Kong, etc.) y adquiridos⁹⁷. La mutación G20210A de la protrombina es responsable del 2 al 6 % de los casos de ETEV, siendo mayor el riesgo en los portadores homocigotos (de 2 a 20 veces) que en los heterocigotos (de 1,5 a 3,4 veces)⁹⁶. El riesgo atribuible al aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína oscila entre 1,3 y 7,5 siendo responsable del 5,4 % de los eventos tromboembólicos venosos de la población⁹⁶. Por último, el aumento de los valores de fibrinógeno se asocia a un aumento del riesgo de 2 a 4,3 veces⁹⁶, siendo responsable del 7,4 % del total de casos de ETEV.

El consumo habitual de determinados **fármacos** también se ha relacionado con un aumento del riesgo de padecer una ETEV. El riesgo asociado al uso de anticonceptivos orales (responsables del 16,1 % de los casos de ETEV) varía si se trata de moléculas de primera generación (de 4 a 8 veces superior respecto a las mujeres de la misma edad que no los utilizan)⁹⁸, de segunda generación (de 3 a 4 veces mayor)⁴⁵, de tercera generación (de 3 a 9 veces superior)⁹⁹ o de cuarta generación (de 6,3 a 6,8 veces mayor)¹⁰⁰. Este exceso de riesgo es extrapolable a los varones transexuales que utilizan tratamientos hormonales¹⁰¹. El riesgo de sufrir una TVP-MMII en mujeres bajo tratamiento hormonal sustitutivo es de 1,4 a 4 veces superior respecto a las mujeres de la misma edad que no los toman¹⁰² sin que exista una clara evidencia respecto a su inocuidad por vía transdérmica¹⁰³. La toma de otros esteroides también se ha asociado a un

incremento del riesgo de ETEV, tales como el acetato de megestrol (entre 2 y 6 veces mayor) ¹⁰⁴ o los glucocorticoides (entre 3 y 4,7 veces) ⁵⁸. Los fármacos antipsicóticos se han asociado con un aumento del riesgo de 2 a 28,7 veces, siendo inversamente proporcional a la potencia del fármaco ¹⁰⁵. Los estudios realizados con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos señalan, asimismo, un riesgo asociado a su consumo de 1,3 a 3,1 veces mayor ¹⁰⁶.

La hospitalización en los 6 meses previos, tanto en centros de pacientes agudos, residencias de larga estancia, instituciones de enfermos crónicos o centros de rehabilitación, aumenta el riesgo de padecer una ETEV entre 2,6 y 21,7 veces ¹⁰⁷. No obstante, va a depender de las medidas profilácticas utilizadas y de la concurrencia de otros factores de riesgo. La hospitalización por causas quirúrgicas (24 %) o médicas (22 %) y el alojarse en una residencia de ancianos (14 %) se relacionan con el 60 % de los casos de ETEV de la comunidad ¹⁰⁸.

Los traumatismos y las fracturas óseas pueden incrementar de 3,5 a 12,7 veces el riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso ¹⁰⁹, incluso, traumatismos menores que no requieren de cirugía ni de inmovilización con yeso ¹¹⁰. Globalmente son responsables del 7,9 al 12 % de los episodios de ETEV ¹¹⁰. Por otra parte, el uso de catéteres por vía femoral está asociado a un riesgo 6 veces mayor de desarrollar una TVP en comparación con el uso de la vía subclavia ¹¹¹.

Distintas patologías se han relacionado con un mayor riesgo de

desarrollar una ETEV concomitante, tales como el **síndrome de Cushing** (4 veces superior) ¹¹². La **insuficiencia cardíaca congestiva** es responsable del 9,5 % de los casos de ETEV, con un aumento del riesgo (entre 1,9 y 38,3 veces mayor) relacionado con el grado de disfunción del ventrículo izquierdo ⁵⁸. Del mismo modo, se ha observado que la ETEV es una complicación relativamente frecuente en casos de **infecciones** ^{113,114} y en pacientes que sufren **enfermedades inflamatorias crónicas**, tales como la artritis reumatoide (1,9 veces) ¹¹⁵, el lupus eritematoso sistémico (de 1,1 a 6 veces) ¹¹⁶, la granulomatosis de Wegener ¹¹⁷, la enfermedad de Behçet (de 1,7 a 6 veces) ¹¹⁸ o la enfermedad inflamatoria intestinal (de 2 a 4,7 veces) ⁵⁸. Recientemente se ha publicado un aumento del riesgo (entre 1,3 y 3,6 veces) ¹¹⁹ en los pacientes que sufren una exacerbación aguda de una **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** subyacente.

Determinadas **hemopatías**, tales como las formas mayores e intermedias de la β -talasemia ¹²⁰, la anemia hemolítica autoinmune ¹²¹, la hemoglobinuria paroxística nocturna ¹²², la anemia de células falciformes ¹²³, la policitemia vera ¹²⁴ y la trombocitosis esencial ¹²⁵, se asocian a un mayor riesgo de padecer una ETEV. También se ha reseñado que los pacientes con grupos sanguíneos no 0 (grupos A, B y AB) tienen un riesgo superior al del grupo 0, de forma independiente de los niveles del factor VIII ¹²⁶.

El riesgo de desarrollar una TVP-MMII en los pacientes con **síndrome nefrótico** es 1,7 veces mayor ¹²⁷. Por otra parte, la ETEV es una de las complicaciones que aparece en los pacientes receptores de un **trasplante renal**, sobre todo, en los 6 primeros meses ¹²⁸.

En los últimos años ha despertado un cierto interés la relación existente entre la ETEV y la **enfermedad cardiovascular**, tanto en los casos de enfermedad ya establecida como con sus factores de riesgo más importantes. Distintos estudios han concluido que el riesgo de desarrollar una ETEV es mayor en personas con obesidad (de 1,1 a 4,5 veces)¹²⁹, en personas fumadoras (de 1,2 a 3,3 veces)⁵⁸, en pacientes con diabetes mellitus (de 1,4 a 2,3 veces)¹²⁹, en distintos tipos de hiperlipemias (de 1,8 a 7 veces)¹³⁰, en pacientes con hipertensión arterial (de 1,1 a 1,7 veces)¹²⁹, en pacientes con enfermedad cerebrovascular (de 1,3 a 4 veces)⁵⁸, en pacientes con infarto agudo de miocardio (de 1,4 a 4,1 veces mayor)²⁸ o en personas con arterioesclerosis demostrada (de 1,4 a 7,1 veces)¹³¹.

El papel otras circunstancias como factores de riesgo independientes para el desarrollo de una ETEV es, actualmente, motivo de controversia. Entre ellos se pueden citar: la hemodiálisis¹³², el uso de catéteres epidurales¹³³, la insuficiencia venosa⁵⁸, las varices¹³³, la insuficiencia renal crónica¹³³, el síndrome metabólico¹³⁴, el uso de fármacos estimuladores ováricos¹³³ o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable¹¹⁹.

La ETEV en general y la TVP-MMII en particular se pueden encuadrar dentro de un modelo multicausal en el que interactúan los distintos factores de riesgo antes mencionados¹³⁵. Cada individuo tiene un riesgo protrombótico considerado como “basal”, establecido sobre la base de una serie de factores genéticos no del todo conocidos. La conjunción de los mismos con uno o varios factores de nueva aparición, puede tener un

carácter aditivo (sumatorio) o sinérgico (multiplicativo) provocando que el riesgo basal aumente mientras éstos están presentes ¹³⁵. Si el aumento sobrepasa el “umbral trombótico” se puede generar un evento tromboembólico. La desaparición posterior de estos factores de nueva aparición implica el descenso del riesgo hacia su situación basal. No obstante, a pesar de un estudio exhaustivo, en un 25 al 40,3 % de los pacientes que sufren una TVP-MMII no se consigue demostrar ningún factor de riesgo ¹³⁶.

II. ANTECEDENTES

II.1. LOS MODELOS CLÍNICOS

Los modelos clínicos predictivos, probabilísticos, pretest o reglas de predicción clínica son instrumentos matemáticos diseñados para la orientación del profesional en el área de incertidumbre que rodea la toma de decisiones clínicas. Desde el punto de vista metodológico se definen como *“una herramienta de decisión para clínicos que incluye 3 o más variables obtenidas de la historia clínica, exploración física o técnicas diagnósticas simples que proporcionan la probabilidad de un determinado resultado o sugieren un diagnóstico o un curso de acción terapéutico”*¹³⁷. Su aplicación permite estratificar a los pacientes mejorando, con ello, su identificación. Como consecuencia, se pueden adoptar actitudes diagnósticas o terapéuticas en función del riesgo estimado para cada uno de ellos¹³⁷.

II.2. LOS MODELOS CLÍNICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TVP DE MIEMBROS INFERIORES

Desde el primer tercio del siglo XX los estudios autópsicos señalaron la inexactitud del diagnóstico de la TVP-MMII utilizando exclusivamente los datos clínicos, es decir, la anamnesis y la exploración física. La implantación de la flebografía ascendente con contraste yodado

como técnica de referencia para el diagnóstico de esta enfermedad, puso de manifiesto dos importantes cuestiones. Por un lado, de forma aislada, ninguno de los datos clínicos ni maniobras diagnósticas hasta entonces utilizados tenía suficiente poder predictivo para poder diagnosticarla o excluirla. Por otro, aunque los pacientes con TVP-MMII presentaban un mayor número de síntomas y signos respecto a los que no la padecían, este hallazgo tampoco tenía el poder discriminativo suficiente como para confirmar o excluir dicho diagnóstico sin realizar una flebografía ¹³⁸.

El uso rutinario de la flebografía con contraste puso de manifiesto algunos de sus inconvenientes. Es una técnica de alto coste que precisa de un personal cualificado y de una elevada complejidad instrumental. Por otra parte, no está disponible en todos los hospitales y suele funcionar habitualmente en horario laboral normal. Se trata, además, de una técnica invasiva, incómoda para el paciente ¹³⁹ y con complicaciones no infrecuentes ^{139,140}, tales como la necrosis cutánea por extravasación del contraste (1,1 %), las reacciones alérgicas (5 %), el dolor en el punto de inyección (12,1 %), la flebitis superficial (0,6 %), las nefropatías por contraste (0,5 %) y la exacerbación o aparición de una nueva trombosis venosa (del 1 al 4 %). Del 5,3 al 19,7 % de las pruebas inicialmente solicitadas a los servicios de radiología acaban no siendo realizadas, ya sea por dificultad para canalizar la vía venosa, por la negativa del paciente, por la existencia de contraindicaciones o por la dificultad para movilizar al paciente ¹⁴¹. Incluso, tras su realización, el resultado obtenido puede ser inadecuado para su interpretación hasta en el 15 % de los casos ¹⁴².

En 1981, [Vine y cols.](#)¹³⁸ analizaron la relación de diferentes variables procedentes de la historia clínica con la presencia o ausencia flebográfica de una TVP-MMII. Encontraron 9 variables asociadas a un mayor riesgo de padecer TVP-MMII y 4 variables asociadas a un riesgo menor. Sin embargo, para su aplicación se precisaba de un programa informático que calculase la probabilidad (en porcentaje) de que un paciente padeciera una TVP-MMII en función del tipo y número de las variables presentes. [Landefeld y cols.](#)¹⁴³ comunicaron en 1990 el primer estudio que estratificaba en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto) la probabilidad de la presencia de una TVP-MMII de localización proximal en base a un modelo clínico (anexo I). Tres años después, [Nypaver y cols.](#)¹⁴⁴ publicaron que la concurrencia de tres predictores clínicos se asociaba a una baja probabilidad de un resultado ecográfico positivo en pacientes con sospecha de TVP-MMII (anexo II).

No sería hasta 1995, con la publicación del primer [modelo de Wells y cols.](#)¹⁴⁵, cuando se generalizaría esta herramienta en el manejo diagnóstico del paciente con sospecha clínica de TVP-MMII (anexo III). La combinación de la presencia o ausencia de 12 predictores clínicos y de un diagnóstico alternativo clasifica a los pacientes en tres grupos en función de la probabilidad (baja, moderada o alta) de padecer una TVP-MMII. Debido a lo complejo de su aplicación, fue simplificado dos años después, manteniéndose los tres grupos de probabilidad pero con solo 9 predictores clínicos¹⁴⁶ (anexo IV). En el año 2003 se modificaron algunas variables, siendo lo más relevante la inclusión de los antecedentes documentados de

TVP-MMII previa que, hasta entonces, había sido considerado como un criterio de exclusión. De esta forma, el modelo quedó compuesto por 10 predictores clínicos ¹⁴⁷ (anexo V). En ese mismo año se publicó una versión simplificada ¹⁴⁸ que, manteniendo el mismo número de predictores, estratifica al paciente en dos grupos de probabilidad (“probable” e “improbable”) de padecer una TVP-MMII (anexo VI).

Distintas modificaciones del primer modelo de Wells han servido para desarrollar otros modelos, tales como el [modelo de Lennox y cols.](#) ¹⁴⁹ (anexo VII), el [modelo de Janes y Ashford](#) ¹⁵⁰ (anexo VIII) o el [modelo de Ruiz-Giménez y cols.](#) ¹⁵¹ (anexo IX). Otros modelos han tenido otro origen, como los publicados por [Khan y cols.](#) ¹⁵² (anexo X), por [Motykie y cols.](#) ¹⁵³ (anexo XI), el [modelo ambulatorio de Constans y cols.](#) ¹⁵⁴ (anexo XII) o el [modelo Hamilton](#) ¹⁵⁵ (anexo XIII). No obstante, han tenido un escaso impacto en la práctica clínica habitual y en la literatura científica.

Ninguno de los modelos antes enumerados permite, por sí solo, diagnosticar una TVP-MMII a un paciente categorizado como de alta probabilidad clínica. La prevalencia media en este grupo es sólo del 53 % [IC 95 %: 44 – 61] ¹⁵⁶. Por ello, la aplicación aislada de estos modelos, aunque permite adoptar medidas terapéuticas, no evita la realización de una técnica de imagen que establezca o excluya definitivamente el diagnóstico de TVP-MMII ¹⁵⁷.

II.3. LOS MODELOS CLÍNICOS EN LA EXCLUSIÓN DE LA TVP DE MIEMBROS INFERIORES

La estratificación del riesgo de un paciente con sospecha de TVP-MMII mediante la aplicación de los modelos clínicos, ha demostrado ser útil para el diagnóstico y el tratamiento del mismo ¹⁵⁶⁻¹⁵⁹. En primer lugar, permite plantear la anticoagulación del paciente cuando se demora la técnica de imagen. De esta forma, si el paciente se incluye en los grupos de “alta probabilidad” o “alto riesgo”, se puede iniciar la administración de heparinas de forma urgente. Sin embargo, esta actuación terapéutica puede retrasarse hasta la realización de la técnica diagnóstica en el caso de que la probabilidad sea baja ¹⁴³. En segundo lugar, se podría demorar la realización de la técnica de imagen en los pacientes con baja probabilidad. En este caso, pasaría de ser “urgente” a “electiva en las siguientes 24 a 48 horas” ¹⁴⁴. Por último, permite valorar la necesidad o no de realizar sucesivas pruebas diagnósticas (ecografías seriadas o flebografía ascendente) en el caso de un resultado ecográfico inicial negativo ^{146,149-153,157}. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con TVP-MMII confirmada que son estratificados inicialmente en el grupo de “baja probabilidad” o “bajo riesgo” es demasiado elevado (del 3 al 12,8 %) ¹⁵⁸ como para eludir sistemáticamente la realización de una técnica de imagen en estos grupos.

La irrupción del dímero D en el diagnóstico de los pacientes con ETEV reavivó el interés hacia los modelos clínicos. Su baja especificidad no

consigue aumentar la capacidad diagnóstica en los pacientes incluidos en los grupos de “alta probabilidad” o “alto riesgo” ¹⁵⁹. Sin embargo, la aplicación de su elevado valor predictivo negativo (VPN) en los pacientes de las categorías de “baja probabilidad” o “bajo riesgo”, podría seleccionar a un subgrupo en el que no fuera necesario realizar ninguna prueba de imagen. Esta hipótesis (exclusión de la TVP sin realizar un diagnóstico de imagen) ha sido analizada con dos estrategias diferentes.

Por un lado, se han desarrollado dos modelos clínicos que incorporan el resultado cualitativo (positivo o negativo) del dímero D como un predictor clínico. En el [modelo de Johanning y cols.](#) ¹⁶⁰ (anexo XIV) el porcentaje de pacientes con TVP-MMII en el grupo de “baja probabilidad” fue del 0 %. En el grupo de “riesgo muy bajo” del [modelo de Oudega y cols.](#) ¹⁶¹ (anexo XV), dicho porcentaje fue del 0,7 %.

Por otro lado, se han seguido prospectivamente a numerosos pacientes a los que se les ha descartado el diagnóstico de TVP-MMII sin realizar una prueba de imagen. Para ello se ha utilizado la combinación de una “baja probabilidad” (obtenida tras la estratificación mediante modelos clínicos) y un resultado negativo del dímero D. El porcentaje de casos de TVP-MMII en los pacientes sometidos a esta estrategia ha oscilado entre el 0 y el 1,4 % ^{149,150,155-157,162-164}. Sin embargo, no ha sido ensayada en todos los modelos clínicos publicados.

III. JUSTIFICACIÓN

En un paciente con una ETEV establecida es necesario iniciar una anticoagulación precoz. La mortalidad del TEP no tratado alcanza cotas del 20 al 30 %, mientras que se reduce a un 1,5 % tras establecer un tratamiento farmacológico adecuado ¹⁶⁵. El tratamiento precoz también previene las complicaciones locales y disminuye el porcentaje de secuelas y recurrencias ¹⁶⁶. Por otra parte, los estudios clínicos demuestran de forma reiterada que solo del 15 al 35 % de las sospechas diagnósticas de TVP-MMII serán confirmadas tras realizar una prueba de imagen ^{156-159,167}. La mayoría de estos pacientes presentarán diversas patologías (musculares, articulares, vasculares, neurológicas, sistémicas, etc.) que se presentan con una sintomatología similar ¹⁶⁸.

Debido a esta inespecificidad en su presentación clínica, para diagnosticar una TVP-MMII se precisa de una técnica objetiva que evidencie el trombo y/o sus repercusiones en el sistema venoso. Sin embargo, esta dependencia de las pruebas diagnósticas conlleva ciertos inconvenientes. En primer lugar, no todos los hospitales cuentan con ellas o no siempre están disponibles fuera del horario laboral normal ^{150,169}. Por otra parte, su uso indiscriminado sobrecarga los servicios de radiodiagnóstico ^{144,170}, aumenta el tiempo de demora diagnóstica, implica incomodidades y riesgos para el paciente ^{139,140} y conlleva, en definitiva, un uso ineficiente de los recursos sanitarios.

Esta situación deja al médico de las Áreas de Urgencias

Hospitalarias (AUH) ante una encrucijada, cuando asiste a un paciente con una sospecha de TVP-MMII. La utilización rutinaria y “urgente” de las técnicas de imagen en esta situación implica que hasta en el 85 % de los casos los resultados serán negativos o se diagnosticarán procesos que podrían haberse realizado (sin riesgo) de forma ambulatoria. La dimensión de este problema es fácil de comprender si consideramos que la sospecha de TVP-MMII llega a representar un 1,3 % del total de las demandas asistenciales anuales en atención primaria ¹⁷¹ y más del 40% de los exámenes diarios de un laboratorio vascular ¹⁷⁰. Sin embargo, la demora en el tratamiento, a la espera de un diagnóstico de confirmación, implica aceptar los riesgos derivados de la progresión natural del trombo ¹¹. El iniciar de forma general un tratamiento anticoagulante sin una confirmación diagnóstica (en un proceso frecuentemente sobrediagnosticado) implica someter al paciente a ciertos riesgos ¹⁷². Durante la primera semana de tratamiento con anticoagulantes parenterales, las hemorragias menores afectan del 4,7 al 6,8 % de los pacientes ¹⁷³, las hemorragias mayores (de las que 1 de cada 5 serán fatales ¹⁷⁴) alcanzan la cifra del 2 % ¹⁷⁵, mientras que la trombocitopenia inducida por heparina puede aparecer en el 0,1 al 3 % de los casos ¹⁷⁶. Finalmente, el tratamiento *ex iuvantibus* lleva a la paradoja de anticoagular a pacientes cuyos síntomas están producidos por eventos hemorrágicos ¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

El contexto sanitario actual se enmarca en la búsqueda de la calidad asistencial. Son pilares fundamentales de la misma el control del gasto sanitario, el uso racional y eficiente de los recursos disponibles y la mejora

en la seguridad de los pacientes ¹⁸⁰. En este marco de referencia, los modelos clínicos permiten una adecuada estratificación de los pacientes y con ello: 1) seleccionar aquéllos con una mayor probabilidad de padecer una TVP-MMII, en los que las intervenciones obtendrían una mayor rentabilidad; y, 2) discriminar a los pacientes con otras patologías, subsidiarios de un enfoque diagnóstico y terapéutico diferente ¹³⁷.

La estrategia de excluir una TVP-MMII en los pacientes con una baja probabilidad clínica y un dímero D negativo es segura, costo-efectiva y ha sido validada en estudios prospectivos ^{157-159,162,163,181}. Sin embargo, se han planteado una serie de inconvenientes. Variables como la edad, la zona geográfica o los factores de riesgo de la población sobre la que se elaboró el modelo, pueden influir en la extrapolación de los resultados a otras poblaciones diferentes ^{137,155}. En la práctica asistencial, el uso de los modelos clínicos puede ser complejo y engorroso por varias razones. En unos, por el elevado número de predictores clínicos cuya “presencia” o “ausencia” hay que comprobar ^{145,161}. En otros, los predictores están formados por una combinación de dos o tres variables clínicas ¹⁵⁵ o se utilizan parámetros redundantes para describir una misma situación ¹⁴⁸. La subjetividad inherente a determinadas variables ¹⁴⁶ o la heterogeneidad en sus definiciones ¹⁴⁵ pueden generar diferentes interpretaciones, lo que proporciona una menor exactitud en la estratificación. Para la elaboración de los distintos modelos clínicos se han utilizado criterios de exclusión diferentes o se han incluido pacientes procedentes de atención primaria ¹⁶¹, del laboratorio vascular ¹⁴⁸, pacientes ingresados ¹⁴⁹ o de servicios de radiodiagnóstico ¹⁴⁶. Este sesgo en

la selección de los mismos puede provocar que los resultados obtenidos no sean del todo extrapolables a un AUH.

Por un lado, la estrategia “baja probabilidad clínica y dímero D negativo” no ha sido evaluada en todos los modelos clínicos ^{145-150,155,161}. Por otro, no se dispone de estudios que comparen, en un mismo grupo de pacientes con sospecha de TVP-MMII, la capacidad diagnóstica de cada uno de los modelos clínicos publicados, ya sea utilizados aisladamente o en combinación con el dímero D. Por ello, y a pesar de su elevado número, se desconoce qué modelo tiene una mayor utilidad y seguridad en la exclusión de la TVP-MMII en un AUH.

El papel de la insuficiencia renal como factor de riesgo para la TVP-MMII está aún por definir ¹³³. Aunque se ha descrito un incremento del riesgo en este tipo de pacientes ¹⁸², no se ha concretado si el deterioro de la función renal es un factor de riesgo independiente o puede estar en relación con otros factores de riesgo concurrentes, tales como la edad ¹⁸³, la obesidad ¹⁸⁴, el tabaquismo ¹⁸³, la hipertensión arterial ¹⁸³ o la diabetes mellitus ¹⁸⁴, entre otros.

IV. OBJETIVOS

IV.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este estudio es elaborar un nuevo modelo clínico que permita descartar una TVP-MMII en un AUH sin necesidad de realizar una técnica diagnóstica de imagen en la extremidad sintomática. Dado que otros modelos cumplen este requisito, el nuestro debe de solventar los principales inconvenientes que éstos presentan. Para ello debe de cumplir las siguientes condiciones:

1. Que tenga un escaso número de factores predictores.
2. Que los factores predictores estén constituidos por variables sencillas y objetivas.
3. Que considere las principales características de nuestra población, usuaria del AUH.
4. Que establezca dos grupos de probabilidad, orientados a la necesidad o no de realizar pruebas de imagen.
5. Que tenga un elevado valor predictivo negativo.

IV.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Además del objetivo principal, en el presente estudio se establecen otros tres objetivos secundarios:

1. Identificar cuál de los modelos clínicos que han demostrado su validez para la exclusión de la TVP-MMII sin realizar una prueba de imagen tiene una mayor utilidad en la práctica habitual.
2. Analizar la capacidad para excluir una TVP-MMII sin realizar una técnica de imagen en aquellos modelos clínicos en los que aún no ha sido evaluada.
3. Analizar una posible relación entre la presencia de una TVP-MMII y la función renal.

V. PACIENTES Y MÉTODOS

V.1. PACIENTES

V.1.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

El presente estudio se ha realizado en el Complejo Hospitalario de Jaén. En este hospital universitario de tercer nivel, la asistencia habitual a los pacientes con sospecha de TVP-MMII es llevada a cabo por facultativos especialistas en Medicina Interna o médicos residentes de dicha especialidad.

Se calculó el tamaño de la población a estudiar mediante el programa Epidat 3.1[®], sobreestimándose la cifra en un 20 % con el fin de compensar las posibles pérdidas.

V.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la inclusión de un paciente en nuestro estudio se debían de cumplir los siguientes criterios:

1. Ser mayores de 18 años.
2. Acudir al AUH por iniciativa propia o derivados por un facultativo.
3. El motivo de la asistencia debía de ser, exclusivamente, la presencia de síntomas o signos sugerentes de una TVP-MMII.
4. Disponer de una determinación del dímero D en el momento de la consulta al AUH.

5. Realización de una ecografía-Doppler en el miembro sintomático durante su proceso diagnóstico.

V.1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

La presencia de cualquiera de los siguientes criterios fue suficiente para excluir a los pacientes del estudio:

1. Llevar más de 48 horas consecutivas en tratamiento con anticoagulantes orales o heparinas de bajo peso molecular.
2. Sintomatología localizada a nivel del muslo en casos de amputaciones subrotulianas.
3. Ausencia de una anamnesis y/o una exploración física adecuadas en el momento de la consulta al AUH.
4. Un resultado dudoso de la ecografía-Doppler o que ésta no sea válida para establecer o excluir el diagnóstico de TVP-MMII.

V.2. MÉTODOS

V.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional analítico retrospectivo de tipo caso-control en el que se han revisado las historias clínicas de los pacientes que acudieron al AUH del Complejo Hospitalario de Jaén con sospecha clínica de TVP-MMII. Para alcanzar el tamaño muestral calculado, se

evaluaron todos los pacientes durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del año 1998 hasta el 31 de diciembre del año 2002.

V.2.2. RECOGIDA DE LOS DATOS

Para el estudio se han utilizado exclusivamente los datos clínicos y analíticos presentes en el momento de la consulta al AUH y no los obtenidos durante el proceso diagnóstico del paciente (por ejemplo, trastornos metabólicos subyacentes no conocidos, tumores ocultos, estudios positivos de trombofilias hereditarias, etc.). En los casos en los que un paciente consultó más de una vez por sospecha de TVP-MMII, se incluyó en el estudio la información procedente de su última consulta. Cuando la sintomatología fue bilateral, se recogieron los datos del miembro con manifestaciones más significativas. Para la definición de los intervalos temporales, se tomó como referencia la fecha de la consulta del paciente al AUH. A fin de limitar los sesgos, las variables fueron recogidas por un único investigador (el doctorando), siendo el resultado de la ecografía-Doppler, en todos los casos, el último dato consultado.

Para el procesamiento de los datos y su posterior análisis estadístico se utilizó el programa informático Microsoft Access 2000®. A fin de adaptar dicho fichero a la Ley 15/1999 Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley 41/2002 Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación Clínica, se utilizaron siempre datos

disociados.

V.2.3. VARIABLES

Para el desarrollo del nuevo modelo clínico predictivo se recogieron las siguientes variables:

□ **Datos demográficos:**

- Edad
- Sexo

□ **Factores de riesgo de TVP-MMII:**

- Acceso venoso femoral en el miembro sintomático, en las cuatro semanas previas.
- Anomalía vascular congénita conocida en el miembro sintomático, excluyendo las varices.
- Antecedentes de un familiar de primer grado diagnosticado de ETEV.
- Antecedentes de una trombosis venosa superficial en el miembro sintomático, en las doce semanas previas.
- Cirugía mayor en las doce semanas previas, independientemente del tipo, localización de la misma y tipo de anestesia utilizada.
- Diabetes mellitus conocida, independientemente del tipo, del grado de control o del tratamiento realizado.

- Embarazo o puerperio, considerando éste como las cuatro semanas posteriores al parto.
- Enfermedad aguda o crónica, en las últimas doce semanas, asociada a un mayor riesgo de desarrollar una ETEV. Se incluyeron en esta variable la presencia de: un síndrome de Cushing, una insuficiencia cardíaca congestiva, una infección aguda o crónica, una enfermedad inflamatoria crónica, una exacerbación de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alguna hemopatía o un síndrome nefrótico.
- Enfermedad cerebrovascular en los 6 meses previos.
- Episodio previo de una ETEV.
- Hiperlipemia conocida, independientemente del tipo, del grado de control o del tratamiento realizado.
- Hipertensión arterial conocida, independientemente del tipo, grado de control o del tratamiento realizado.
- Hospitalización en los seis meses previos, definido como estancia de más de veinticuatro horas en un centro de pacientes agudos, una residencia de larga estancia, una institución de enfermos crónicos o un centro de rehabilitación.
- Infarto agudo de miocardio, en el último año.
- Inmovilización de la extremidad sintomática en las cuatro semanas previas, definida como la presencia de:

encamamiento mayor de 3 días, yeso ortopédico, secuelas motoras neurológicas o viajes en avión de más de 4 horas.

- Neoplasia activa en los seis meses previos, independientemente del tipo, localización, grado de extensión y del tratamiento realizado.
- Obesidad, definida como un índice cintura / cadera superior a 1 en varones y a 0,8 en mujeres.
- Tabaquismo activo, definido como inhalación periódica de humo de tabaco en las últimas doce semanas.
- Toma de fármacos con riesgo trombogénico, al menos durante siete días consecutivos, en las cuatro semanas previas. Se incluyeron en esta variable el consumo de: anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva, acetato de megestrol, glucocorticoides, antipsicóticos (tanto los clásicos como los atípicos) o moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.
- Trasplante renal en los seis meses previos.
- Traumatismo o fractura ósea en las cuatro semanas previas, independientemente de la localización y tratamiento realizado.
- Trombofilia genética o adquirida conocida, independientemente del tipo o tratamiento utilizado.

□ **Síntomas clínicos y signos físicos:**

- Aumento del tamaño de toda la extremidad sintomática

(pantorrilla y muslo) respecto de la contralateral.

- Aumento del tamaño de la pantorrilla (sin afectación del muslo) del miembro sintomático respecto de la contralateral.
- Aumento de temperatura del miembro sintomático respecto del contralateral
- Dolor unilateral en el miembro sintomático, de forma espontánea, al andar o durante la exploración física.
- Dolor en la pantorrilla tras la dorsiflexión pasiva del pie (signo de Homans) en el miembro sintomático.
- Edema con fóvea limitado al miembro sintomático
- Eritema limitado al miembro sintomático.
- Fiebre, definida como temperatura axilar termometrada igual o superior a 38 °C, bien en el domicilio o en el AUH.
- Palpación de un cordón venoso en el miembro sintomático.
- Red venosa colateral no varicosa limitada al miembro sintomático.

□ **Pruebas complementarias:**

- Resultado cuantitativo (en mgr/L) de los niveles plasmáticos del dímero D.
- Resultado cuantitativo (en mgr/dL) de los niveles de creatinina en suero.
- Resultado cualitativo (presencia o ausencia de una TVP aguda) de la ecografía-Doppler del miembro sintomático.

También se recogieron todos los **predictores clínicos** necesarios para la aplicación de cada uno de los modelos clínicos analizados:

- Cirugía ortopédica de rodilla o cadera en los últimos 6 meses.
- Diagnóstico alternativo igual o más probable que el de TVP.
- Duración de los síntomas superior a 7 días.

V.2.4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de TVP-MMII se estableció tras la realización, en el miembro sintomático, de una ecografía de compresión en modo B complementada con una señal Doppler color. Para ello se utilizó un ecógrafo Philips P-700 Duplex Scanner (Philips, Santa Ana, California) con sonda de alta resolución de 5 a 7,5 megahercios. Se efectuaron compresiones consecutivas con la sonda en modo B (imagen bidimensional en tiempo real y escala de grises) en el plano transversal. Se comenzó en el ligamento inguinal y se fue descendiendo a lo largo del recorrido de todo el SVP proximal y distal hasta llegar al maléolo lateral del peroné.

La prueba se consideró diagnóstica de una TVP aguda ante la ausencia de compresibilidad (o compresibilidad incompleta) de un segmento del SVP proximal y/o distal. Los siguientes criterios se consideraron complementarios y apoyaron el diagnóstico en los casos de compresibilidad dudosa:

1. Presencia de un calibre venoso muy aumentado de tamaño.
2. Ocupación de la luz del vaso por un material sólido

hiperrefringente.

3. Detección de un patrón de flujo continuo con ausencia de los cambios fásicos normales inducidos con la respiración (disminución de la velocidad sanguínea con la inspiración y aumento con la espiración).
4. Ausencia del flujo venoso, ya sea de forma espontánea o tras la realización de maniobras de compresión distal.
5. Ausencia en el registro Doppler de la onda A, tras la ejecución de maniobras de compresión distal.

V.2.5. MÉTODOS DE LABORATORIO

La determinación del dímero D en plasma se realizó mediante un método de inmunoensayo (NycoCard[®] D-Dimer, Nycomed Pharma AS, Oslo, Noruega). Se trata de una técnica semicuantitativa de inmunofiltración que utiliza anticuerpos monoclonales específicos frente a epítopos del dímero D. Cuando el anticuerpo se une al dímero D se produce un cambio en la intensidad del color púrpura que se cuantifica, por un método inmunométrico, con un reflectómetro (Nycocard[®] READER). Éste muestra en una pantalla digital la concentración en mgr/L del dímero D presente en la muestra. El NycoCard[®] D-Dimer presenta una buena correlación con la técnica clásica de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA) ¹⁸⁵ considerada el “patrón oro” para la determinación del dímero D. Atendiendo a las recomendaciones del fabricante, se consideraron como normales los

valores inferiores a 0,5 mgr/L.

La determinación de los niveles séricos de creatinina se realizó utilizando el método cinético modificado de Jaffé en un autoanalizador Beckman Synchron CX7 Clinical System[®] (Beckman Instruments, USA) utilizando reactivos de la misma casa comercial. Atendiendo a las recomendaciones del fabricante, se consideraron como normales todos los valores iguales o inferiores a 1,1 mgr/dL. Para el análisis de la función renal se utilizó la tasa estimada de filtrado glomerular (TEFG), para lo cual se aplicó la fórmula MDRD abreviada¹⁸⁶:

$$TEFG = 186,3 \times \text{creatinina suero}^{-1,154} \times \text{edad}^{-0,203} \times 1,212 \text{ (raza negra)} \times 0,742 \text{ (mujer)}$$

Se consideraron normales todos los valores iguales o superiores a 90 mL/min/1,73 m².

V.2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cualitativos fueron codificados como variables dicotómicas (presencia, positivo o patológico = 1; ausencia, negativo o normal = 0). Los datos cuantitativos fueron tratados como variables continuas y, en los casos necesarios, se establecieron puntos de corte para categorizarlas.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta (número de pacientes) y frecuencia relativa (porcentaje de pacientes). Para las variables continuas se calcularon la media y la desviación típica como medidas de

posición y de forma, respectivamente.

En segundo lugar, se realizó un análisis univariante de las variables dicotómicas, considerando como variable dependiente la presencia o ausencia ecográfica de TVP-MMII. Para ello, se utilizó la comparación de proporciones mediante la prueba de la χ^2 de Pearson, modificada en caso necesario mediante la prueba exacta de Fisher cuando no se cumplían los criterios de aplicación (muestras excesivamente pequeñas). La comparación entre medias procedentes de muestras independientes se realizó utilizando el test de la t de Student, previa comprobación del ajuste de la población a una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra).

En tercer lugar, se realizó un modelo de regresión logística. Para ello, se efectuó un análisis multivariante, mediante el procedimiento “por pasos hacia adelante”, con el fin de ajustar los efectos de las variables de confusión. En este modelo de regresión logística se incluyeron las variables que, en el análisis univariante, habían alcanzado un valor de $p < 0,1$. Se determinó como variable dependiente la presencia ecográfica de TVP-MMII. Como criterio de entrada se consideró un valor de $\alpha = 0,05$ y como criterio de salida un valor de $\alpha = 0,1$. Se estableció un punto de corte para la clasificación de 0,05 y un número máximo de iteraciones de 20. Se incluyó la constante en el modelo y se calculó el intervalo de confianza al 95 % de probabilidad (IC 95 %) para la razón de ventajas [$\exp(\beta)$].

Para evaluar la validez del modelo de regresión logística, se analizaron su discriminación y su calibración. La valoración de la

discriminación o capacidad predictiva se realizó mediante la aplicación de curvas de eficacia diagnóstica o curvas de la característica operativa del receptor (curvas ROC) y el cálculo del área bajo la curva (AUC). Se consideró como valor de variable de estado la existencia de una TVP-MMII y se calcularon el error típico y su IC 95 %. La dirección de la prueba se orientó para que un resultado mayor indicara una prueba más positiva. Para la calibración de los modelos se utilizaron la prueba estadística de la bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y la razón de verosimilitud.

Para analizar la influencia de determinados factores de riesgo en los parámetros de la función renal, se realizó un modelo de regresión logística de características similares a las reflejadas anteriormente. Se efectuó un análisis multivariante, mediante el procedimiento “por pasos hacia adelante”. En este modelo de regresión logística se incluyeron las variables relacionadas con la función renal que, en el análisis univariante, habían alcanzado un valor de $p < 0,1$, así como aquellos factores de riesgo que, en la literatura, se han relacionado de forma independiente con la función renal. Se determinó como variable dependiente la presencia ecográfica de TVP-MMII. Como criterio de entrada se consideró un valor de $\alpha = 0,05$ y como criterio de salida un valor de $\alpha = 0,1$. Se estableció un punto de corte para la clasificación de 0,05 y un número máximo de iteraciones de 20. Se incluyó la constante en el modelo y se calculó el intervalo de confianza al 95 % de probabilidad (IC 95 %) para la razón de ventajas [$\exp(\beta)$].

En todos los test utilizados, el nivel de significación estadística se estableció para todo valor de $p \leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó con

los programas informáticos Epidat 3.1[®] y SPSS 13.0[®], previa importación de la base de datos Microsoft Access 2000[®].

V.2.7. DESARROLLO DEL MODELO CLÍNICO

Las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis multivariante fueron ponderadas en función del coeficiente de regresión β ¹⁸⁷. Para evitar el uso de decimales se procedió a su aproximación hacia el número entero superior más próximo. El modelo fue aplicado a los pacientes que componían la población del estudio. Cada uno de ellos obtuvo una puntuación en relación con el número y ponderación de los predictores clínicos que presentaba.

A fin de crear dos grupos de probabilidad de padecer una TVP-MMII (“TVP improbable” y “TVP probable”) que permitieran establecer la necesidad o no de realizar una ecografía-Doppler urgente, se examinaron distintos puntos de corte. Para cada uno de ellos se analizó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), el porcentaje de la población incluido en el grupo de “TVP improbable”, el porcentaje de la población incluido en el grupo de “TVP probable” y el porcentaje de pacientes con TVP-MMII en ambos grupos. Se consideraron como falsos negativos (FN) aquellos pacientes que, habiendo sido incluidos en el grupo de “TVP improbable” del modelo propuesto o de cualquiera de los modelos analizados, tenían un resultado ecográfico compatible con una TVP-MMII.

V.2.8. CLASIFICACIÓN DE LOS MODELOS PUBLICADOS

En función de la evidencia publicada, respecto a su capacidad para descartar el diagnóstico de TVP-MMII sin realizar una prueba de imagen, los distintos modelos clínicos fueron agrupados en dos categorías:

1. Modelos clínicos validados: Se consideró que el modelo clínico estaba validado para excluir una TVP-MMII sin necesidad de realizar una prueba de imagen, cuando: 1) había sido evaluado en, al menos, un estudio prospectivo en el que se aplicaba a una población diferente a la utilizada inicialmente para el desarrollo del modelo; y, 2):

- En el caso de que el modelo incluyese entre sus predictores clínicos la determinación del dímero D, se utilizaba como criterio para descartar una TVP-MMII la estratificación del paciente en el grupo de menor probabilidad.
- Si el modelo no incluye la determinación del dímero D como un factor predictor, para descartar una TVP-MMII se evaluaba la combinación del grupo de menor probabilidad junto a un resultado negativo del dímero D

Este grupo de modelos clínicos validados para la exclusión de la TVP-MMII incluye a los modelos de Lennox¹⁴⁹ (“bajo riesgo” y dímero D negativo), de Janes y Ashford¹⁵⁰ (“bajo riesgo” y dímero D

negativo), de Oudega ¹⁸⁸ (“riesgo muy bajo”), el primer modelo de Wells ¹⁸⁹ (“baja probabilidad” y dímero D negativo), el modelo de Wells de 9 predictores ¹⁹⁰ (“baja probabilidad” y dímero D negativo), el modelo de Wells de 10 predictores ¹⁹¹ (“baja probabilidad” y dímero D negativo), el modelo de Wells de 10 predictores simplificado (“TVP improbable” y dímero D negativo) ¹⁹² y el modelo *Hamilton* (“TVP improbable” y dímero D negativo) ¹⁹³.

2. Modelos clínicos no validados: Se consideró que el modelo clínico no estaba validado para excluir una TVP-MMII sin necesidad de realizar una prueba de imagen, cuando se daba alguna de las siguientes circunstancias:

- No había sido testado en un estudio prospectivo.
- No se había aplicado a una población distinta a la utilizada originalmente para el desarrollo del modelo.
- No se había realizado ningún estudio destinado a demostrar la efectividad de la combinación del grupo de menor probabilidad clínica junto a un resultado negativo del dímero D.

Este grupo incluye a los modelos de Landefeld, de Nypaver, de Ruiz-Giménez, de Kahn, de Motykie y al modelo *ambulatorio*. El modelo de Johanning ¹⁶⁰, aunque incluye entre sus predictores clínicos al dímero D, no se ha utilizado en otra población diferente a la analizada originalmente para el desarrollo del modelo.

V.2.9. CODIGO DEONTOLÓGICO

El presente trabajo se ha atendido a las recomendaciones para guiar la investigación en seres humanos adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki (Finlandia, 1964) y sus posteriores enmiendas, la última de ellas realizada por la 59ª Asamblea General (Seúl, 2008), así como por el convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio de Oviedo, 1997).

V.2.10. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la revisión bibliográfica se ha utilizado la estrategia de búsqueda [*“deep vein thrombosis”* or *“deep venous thrombosis”* or *“venous thromboembolism”* or *“thromboembolic disease”*] en las bases de datos PubMed y EMBASE. También se consultaron las bases de datos bibliográficas del CSIC con la estrategia [*“enfermedad tromboembólica”* o *“trombosis venosa profunda”* o *“tromboflebitis”*]. La búsqueda en estas fuentes secundarias se centró entre los años 2004 al 2009. Posteriormente se fueron localizando otros artículos relevantes publicados en los años anteriores y que eran referenciados en los documentos consultados.

Para las citas bibliográficas expuestas en este manuscrito se han consultado las fuentes primarias originales, bien en formato papel o en formato electrónico. No se ha referenciado información procedente de

resúmenes de artículos no examinados en su totalidad.

VI. RESULTADOS

VI.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se revisaron las historias clínicas de 670 pacientes que habían acudido al AUH del Complejo Hospitalario de Jaén por sospecha clínica de TVP-MMII durante el periodo de estudio. Todos ellos cumplían los cinco criterios de inclusión. 59 pacientes (8,8 %) se excluyeron por alguno de los motivos expuestos en la tabla 1.

TABLA 1. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN	PACIENTES
Ecografía-Doppler dudosa o no concluyente	25
Datos clínicos no adecuados para el estudio	20
Tratamiento con anticoagulantes	13
Amputaciones en el miembro sintomático	1
TOTAL	59

Se incluyeron en el análisis estadístico 611 pacientes, de los que 332 eran mujeres (54,3 %) y 279 eran varones (45,7 %). La edad media fue de 67,6 (14,5) años, con un rango de edades comprendido entre 19 y 100 años. La edad media de las mujeres fue significativamente superior a la de los varones [68,8 (14,2) años vs. 66,1 (14,8) años; $p = 0,024$].

La ecografía-Doppler fue diagnóstica de TVP-MMII en 263 pacientes (43 %). La edad media de los pacientes con TVP-MMII fue significativamente superior a la de los pacientes sin ella [70 (14,6) años vs.

65,8 (14,2) años; $p < 0,001$]. La distribución por sexo de los pacientes con TVP-MMII fue de 137 mujeres (52,1 %) y 126 varones (47,9 %). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad media de los varones con TVP-MMII respecto a las mujeres con TVP-MMII [69,5 (12,8) años vs. 70,4 (16,1) años, $p = 0,609$].

El episodio trombótico afectó al miembro inferior izquierdo en el 57,8 % de los episodios (152 casos) y al miembro inferior derecho en el 42,2 % (111 pacientes). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al contrastar la extremidad afectada con la edad o el sexo del paciente.

VI.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE

VI.2.1. FACTORES DE RIESGO

El número absoluto y el porcentaje de los pacientes con y sin TVP-MMII que presentaban alguno de los factores de riesgo analizados, se exponen en la tabla 2. Los tres factores de riesgo más frecuentes entre los pacientes con TVP-MMII fueron: la edad igual o superior a 65 años, la hipertensión arterial y la hospitalización en los últimos seis meses. Entre los pacientes sin TVP-MMII, los tres factores de riesgo más frecuentes fueron: la edad igual o superior a 65 años, la hipertensión arterial y la obesidad. Hay que destacar que los pacientes con TVP-MMII tenían, significativamente, una mayor proporción de edades iguales o superiores a 65 años, de

neoplasia activa en los seis meses previos y de hospitalización en los seis meses previos, así como una menor proporción de obesidad respecto a los pacientes sin TVP-MMII.

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO

FACTORES DE RIESGO	TVP	NO TVP	<i>p</i>
Acceso venoso femoral (< 4 semanas)	5 (1,9 %)	1 (0,3 %)	0,089
Anomalía vascular congénita	0 (0 %)	0 (0 %)	–
Antecedentes familiares de ETEV	1 (0,4 %)	2 (0,6 %)	1
Antecedente de trombosis venosa superficial	0 (0 %)	0 (0 %)	–
Cirugía mayor (< 12 semanas)	30 (11,4 %)	33 (9,5 %)	0,439
Diabetes mellitus	38 (14,4 %)	69 (19,8 %)	0,083
Edad ≥ 65 años	200 (76 %)	209 (60,1 %)	< 0,001
Embarazo o puerperio	2 (0,8 %)	0 (0 %)	0,185
Enfermedad aguda o crónica (< 12 semanas)	64 (24,3 %)	80 (23 %)	0,698
Enfermedad cerebrovascular (< 6 meses)	8 (3 %)	3 (0,9 %)	0,063
Episodio previo de ETEV	36 (13,7 %)	55 (15,8 %)	0,467
Hiperlipemia	19 (7,2 %)	40 (11,5 %)	0,077
Hipertensión arterial	91 (34,6 %)	133 (38,2 %)	0,358
Hospitalización previa (< 6 meses)	67 (25,5 %)	53 (15,2 %)	0,002
Infarto agudo de miocardio (< 1 año)	1 (0,4 %)	1 (0,3 %)	1
Inmovilización (< 4 semanas)	39 (14,8 %)	53 (15,2 %)	0,898
Neoplasia activa (< 6 meses)	21 (8 %)	6 (1,7 %)	< 0,001
Obesidad	43 (16,3 %)	99 (28,4 %)	< 0,001
Tabaquismo activo (< 12 semanas)	27 (10,3 %)	45 (12,9 %)	0,312
Toma de fármacos (< 4 semanas)	20 (7,6 %)	14 (4 %)	0,056
Trasplante renal (< 6 meses)	1 (0,4 %)	0 (0 %)	0,43
Traumatismo o fractura (< 4 semanas)	23 (8,7 %)	40 (11,5 %)	0,269
Trombofilia genética o adquirida	0 (0 %)	1 (0,3 %)	1

VI.2.2. SÍNTOMAS CLÍNICOS Y SIGNOS FÍSICOS

En la tabla 3 se señalan los síntomas clínicos y los signos físicos de la población estudiada en función del resultado del estudio ecográfico. Los tres datos más frecuentes en ambos grupos de pacientes fueron: el aumento de tamaño de la pantorrilla, el aumento de temperatura de la extremidad y el dolor en el miembro afectado. Hay que destacar que los pacientes con TVP-MMII presentaban una mayor proporción de aumento del tamaño de toda la extremidad, de aumento del tamaño solo de la pantorrilla y de edema con fóvea, mientras que los pacientes sin TVP-MMII presentaban una mayor proporción de dolor en el miembro sintomático, de eritema limitado a la extremidad sintomática y de fiebre termometrada.

TABLA 3. SÍNTOMAS Y SIGNOS

SÍNTOMAS Y SIGNOS	TVP	NO TVP	<i>p</i>
Aumento del tamaño de la extremidad	119 (45,2 %)	41 (11,8 %)	< 0,001
Aumento del tamaño de la pantorrilla	223 (84,8 %)	231 (66,4 %)	< 0,001
Aumento de temperatura de la extremidad	215 (81,7 %)	272 (78,2 %)	0,275
Dolor unilateral	210 (79,8 %)	299 (85,9 %)	0,046
Edema con fóvea unilateral	168 (63,9 %)	183 (52,6 %)	0,005
Eritema unilateral	74 (28,1 %)	158 (45,4 %)	< 0,001
Fiebre termometrada	8 (3 %)	26 (7,5 %)	0,018
Palpación de un cordón venoso	24 (9,1 %)	42 (12,1 %)	0,246
Red venosa no varicosa unilateral	4 (1,5 %)	4 (1,1 %)	0,731
Signo de Homans positivo	105 (39,9 %)	127 (36,5 %)	0,387

VI.2.3. DÍMERO D

El resultado del dímero D fue positivo en 443 pacientes (72,5 %) y negativo en 168 (27,5 %). De los pacientes con TVP-MMII, 244 pacientes (92,8 %) tenían el dímero D positivo frente a solo 199 casos (57,2 %) entre los pacientes sin TVP-MMII ($p < 0,001$). El dímero D fue negativo en 19 pacientes con TVP-MMII confirmada (7,2 %) y en 149 pacientes sin TVP (42,8 %)

La sensibilidad del método fue del 92,8 % (IC 95 %: 89,5 – 96,1 %), la especificidad fue del 42,8 % (IC 95 %: 37,5 – 48,2 %), el VPN fue del 88,7 % (IC 95 %: 83,6 – 93,8 %) y el VPP fue del 55,1 % (IC 95 %: 50,3 – 59,8 %). La curva ROC generó un área de 0,678 (IC 95 %: 0,636 – 0,72) con un error típico de 0,021. Un resultado negativo del dímero D como único criterio para discriminar a los pacientes sin TVP-MMII selecciona a un 27,5 % de la población (168 pacientes), de los que, sin embargo, el 11,3 % (19 pacientes) presenta una ecografía-Doppler compatible con una TVP-MMII.

VI.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariante las 16 variables que, en el análisis univariante, habían alcanzado un valor de $p < 0,1$: acceso venoso femoral en el miembro sintomático durante las últimas 4 semanas, antecedentes de enfermedad cerebrovascular en los 6 meses

previos, aumento del tamaño (muslo y pantorrilla) de la extremidad sintomática, aumento unilateral del tamaño de la pantorrilla en la extremidad sintomática, diabetes mellitus, dolor unilateral en la extremidad sintomática, edad ≥ 65 años, edema con fovea limitado al miembro sintomático, eritema limitado al miembro sintomático, fiebre termometrada (≥ 38 °C), hiperlipemia, hospitalización en los 6 meses previos, neoplasia activa en los 6 meses previos, obesidad, resultado positivo del dímero D y toma de fármacos trombogénicos en las 4 semanas previas.

En la prueba de Hosmer-Lemeshow se alcanzó, en el último paso, un valor de la χ^2 de 2,237 (7 grados de libertad; $p = 0,946$). La razón de verosimilitud mostró una χ^2 de 208,857 (6 grados de libertad; $p < 0,001$). Ello indica, en ambos casos, una buena calibración del modelo. Finalmente se obtuvieron 6 variables independientes con significación estadística (tabla 4).

TABLA 4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE. VARIABLES INDEPENDIENTES.

VARIABLES	COEFICIENTE β	<i>p</i>	EXP (β) [IC 95 %]
Aumento del tamaño de la extremidad	1,959	$< 0,001$	7,09 [4,42 – 11,372]
Dímero D positivo	2,233	$< 0,001$	9,327 [5,325 – 16,339]
Edad ≥ 65 años	0,486	0,024	1,626 [1,066 – 2,478]
Fiebre termometrada (≥ 38 °C)	- 1,341	0,01	0,262 [0,095 – 0,721]
Hospitalización en los 6 meses previos	0,552	0,023	1,737 [1,081 – 2,791]
Obesidad	- 0,492	0,045	0,611 [0,378 – 0,988]
Constante	- 2,83	$< 0,001$	0,059

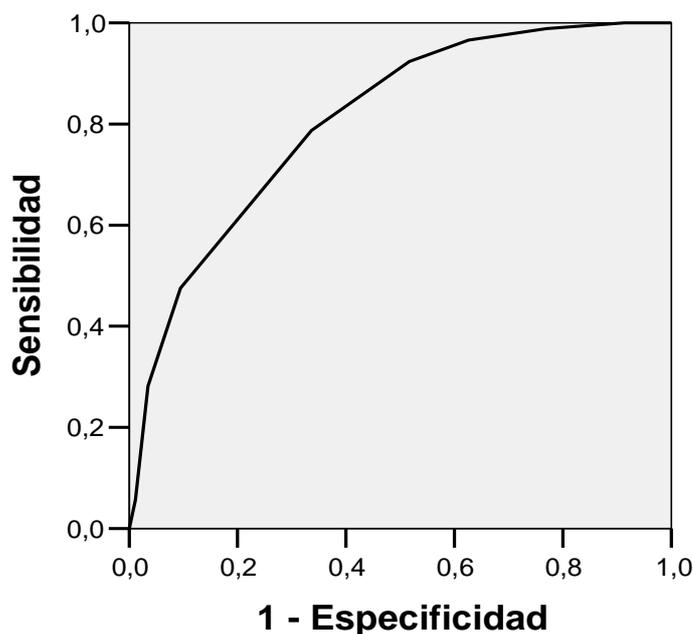
VI.4. MODELO CLÍNICO

La ponderación, en función de su coeficiente β , de cada una de las variables independientes obtenidas en el modelo de regresión logística, permitió la obtención de 6 factores predictores con una puntuación que oscilaba entre - 2 y 3 puntos (tabla 5). Dado que la constante no aportaba ninguna capacidad diagnóstica al mismo, no fue incluida en la ponderación.

TABLA 5. PONDERACIÓN DE LOS FACTORES PREDICTORES

PREDICTORES CLÍNICOS	PUNTUACIÓN
Dímero D positivo	3
Aumento del tamaño de la extremidad sintomática	2
Edad \geq 65 años	1
Hospitalización en los 6 meses previos	1
Obesidad	- 1
Fiebre termometrada (\geq 38 °C)	- 2

Con su aplicación a la población del estudio, un paciente con sospecha de TVP-MMII obtenía una puntuación que oscilaba entre un mínimo de - 3 puntos y un máximo de 7 puntos. La capacidad predictiva, determinada por el cálculo del AUC, fue de 0,807 (IC 95 %: 0,773 - 0,841) con un error típico de 0,017 (figura 1). El AUC fue significativamente superior al obtenido con la aplicación aislada del dímero D (0,807 vs. 0,678; $p < 0,001$).

FIGURA 1. MODELO CLÍNICO. CURVA ROC.

Se analizaron distintos puntos de corte a fin de discriminar a dos grupos de pacientes: aquéllos con una “TVP-MMII improbable” respecto de los sospechosos de presentar una “TVP-MMII probable”. La capacidad predictiva del modelo, para cada uno de los seis puntos de corte testados, se muestra en la tabla 6. Dado que el VPN del modelo se reducía en exceso (< 90 %), no se analizaron más puntos de corte.

TABLA 6. CAPACIDAD PREDICTIVA. PUNTOS DE CORTE.

PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
- 3	100 %	1,4 %	43,4 %	100 %
≤ - 2	100 %	2 %	43,5 %	100 %
≤ - 1	100 %	8,6 %	45,3 %	100 %
≤ 0	98,9 %	23 %	49,2 %	96,4 %
≤ 1	96,6 %	37,4 %	53,8 %	93,5 %
≤ 2	92,4 %	48,3 %	57,4 %	89,4 %

Para cada uno de los puntos de corte analizados, el porcentaje de pacientes incluidos en los grupos de “TVP improbable” y de “TVP probable”, así como el porcentaje de ecografías positivas para TVP-MMII en cada uno de ellos, se muestran en la tabla 7.

TABLA 7. GRUPOS DE PROBABILIDAD. PUNTOS DE CORTE.

PUNTO DE CORTE	TVP IMPROBABLE		TVP PROBABLE	
	% PACIENTES	% TVP	% PACIENTES	% TVP
- 3	0,8 %	0 %	99,2 %	43,4 %
≤ - 2	1,1 %	0 %	98,9 %	43,5 %
≤ - 1	4,9 %	0 %	95,1 %	45,3 %
≤ 0	13,6 %	3,5 %	86,4 %	49,5 %
≤ 1	22,7 %	6,5 %	77,3 %	53,8 %
≤ 2	30,8 %	10,6 %	69,2 %	57,4 %

La selección del valor -1 como punto de corte genera un nuevo modelo clínico (tabla 8) con una sensibilidad del 100 % (IC 95 %: 99,8 – 100 %), una especificidad del 8,6 % (IC 95 %: 5,5 – 11,7 %), un VPP del 45,3 % (IC 95 %: 41,1 – 49,4 %) y un VPN del 100 % (IC 95 %: 98,3 – 100 %). El 4,9 % (IC 95 %: 3,1 – 6,7 %) de la población se incluiría en el grupo de “TVP improbable”, con un porcentaje de TVP-MMII confirmadas en dicho grupo del 0 % (IC 95 %: 0 – 11,6 %). El 95,1 % (IC 95 %: 93,3 – 96,7 %) de la población se incluiría en el grupo de “TVP probable”, de los que en un 45,3 % (IC 95 %: 41,1 – 49,4 %) de los mismos se confirmaría el diagnóstico de TVP-MMII.

TABLA 8. MODELO CLÍNICO PROPUESTO

PREDICTORES CLÍNICOS	PUNTUACIÓN
Dímero D positivo	3
Aumento del tamaño de la extremidad sintomática	2
Edad \geq 65 años	1
Hospitalización en los 6 meses previos	1
Obesidad	- 1
Fiebre termometrada (\geq 38 °C)	- 2
MODELO CLÍNICO	
TVP-MMII improbable	$\leq - 1$ punto
TVP-MMII probable	≥ 0 puntos

VI.5. COMPARACIÓN DEL MODELO PROPUESTO CON LOS MODELOS VALIDADOS PARA DESCARTAR TVP DE MIEMBROS INFERIORES

VI.5.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Para la comparación del modelo clínico propuesto con los distintos modelos aceptados para la exclusión de la TVP-MMII sin prueba de imagen, se han tenido en cuenta los criterios de exclusión más relevantes de cada uno de ellos (tabla 9).

La consideración de los mismos supone que, en nuestra población de estudio, un porcentaje variable de los pacientes no se podría beneficiar de su aplicación (tabla 9). Cabe señalar que los criterios de exclusión del modelo de Lennox, del primer modelo de Wells y del modelo de Wells de 9 predictores excluyen a un significativo porcentaje de pacientes (entre el 15 y

el 18 %).

TABLA 9. PRINCIPALES CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE LOS MODELOS VALIDADOS

MODELO CLÍNICO	CRITERIOS	PACIENTES EXCLUIDOS
<i>Hamilton</i>	–	0 %
Janes y Ashford	–	0 %
Lennox	1, 4	18 %
Oudega	4	3,3 %
Wells (primer modelo)	1, 2, 3	15,7 %
Wells (9 predictores)	1	14,9 %
Wells (10 predictores)	3	0,3 %
Wells (10 predictores simplificado)	3	0,3 %
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN		
1. ETEV previa 2. Síntomas de duración superior a 60 días 3. Embarazo 4. Síntomas de duración superior a 30 días		

VI.5.2. CURVAS DE EFICACIA DIAGNÓSTICA

La consideración de los criterios de exclusión de cada uno de los modelos clínicos produce diferencias en el tamaño de la población analizada. Ello repercute en pequeños cambios del AUC inicial del modelo propuesto (sobre 611 pacientes) cuando se realiza el estudio comparativo y se considera la reducción en el número de pacientes analizados (entre 2 y 110 pacientes).

La capacidad predictiva (curvas ROC) de los ocho modelos clínicos validados, en relación con el modelo propuesto, se muestra en la tabla 10.

TABLA 10. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA CAPACIDAD PREDICTIVA. CURVAS ROC.

MODELO CLÍNICO	n	AUC [IC 95 %]	MODELO PROPUESTO	p
<i>Hamilton</i>	611	0,664 [0,621 – 0,706]	0,807 [0,773 – 0,841]	< 0,001
Janes y Ashford	611	0,674 [0,63 – 0,717]	0,807 [0,773 – 0,841]	< 0,001
Lennox	501	0,687 [0,639 – 0,735]	0,81 [0,773 – 0,847]	< 0,001
Oudega	591	0,747 [0,708 – 0,786]	0,807 [0,773 – 0,84]	< 0,001
Wells (primer modelo)	515	0,705 [0,659 – 0,751]	0,81 [0,775 – 0,846]	< 0,001
Wells (9 predictores)	520	0,762 [0,721 – 0,802]	0,81 [0,774 – 0,845]	0,024
Wells (10 predictores)	609	0,741 [0,702 – 0,779]	0,807 [0,773 – 0,841]	< 0,001
Wells (10 predictores simplif.)	609	0,741 [0,702 – 0,779]	0,807 [0,773 – 0,841]	< 0,001

El modelo de Wells de 9 predictores es el que presenta un AUC más elevado (0,762). Sin embargo, en todos los casos, el AUC del modelo propuesto resultó ser significativamente superior al resto de los modelos examinados.

VI.5.3. CAPACIDAD PARA DESCARTAR UNA TVP DE MIEMBROS INFERIORES

El porcentaje de pacientes que se beneficiaría de no realizar una ecografía-Doppler, utilizando el grupo de “riesgo muy bajo” (modelo de Oudega) o un dímero D negativo en las categorías de “bajo riesgo” (modelo de Janes y Ashford y modelo de Lennox), “baja probabilidad” (primer modelo de Wells y modelo de Wells de 9 y 10 predictores) o “TVP improbable” (modelo de Wells de 10 predictores simplificado y modelo *Hamilton*) se muestra en la tabla 11.

TABLA 11. EXCLUSIÓN DE LA TVP-MMII. MODELOS VALIDADOS.

MODELO CLÍNICO	n	NO ECO	MODELO PROPUESTO	p
<i>Hamilton</i>	611	11 %	4,9 %	< 0,001
Janes y Ashford	611	2,4 %	4,9 %	0,033
Lennox	501	21,4 %	4,8 %	< 0,001
Oudega	611	17,4 %	4,9 %	< 0,001
Wells (primer modelo)	515	8,9 %	4,7 %	0,009
Wells (9 predictores)	520	8,3 %	4,6 %	0,021
Wells (10 predictores)	609	7,1 %	4,9 %	0,147
Wells (10 predictores simplificado)	609	13 %	4,9 %	< 0,001

El modelo propuesto descartaría el diagnóstico de TVP-MMII en un porcentaje menor de pacientes respecto al modelo *Hamilton*, al primer modelo de Wells y a los modelos de Lennox, de Wells de 9 predictores, de Wells de 10 predictores simplificado y de Oudega. El porcentaje sería significativamente superior que el obtenido con el modelo de Janes y Ashford y sin diferencias estadísticamente significativas con el modelo de Wells de 10 predictores. La capacidad predictiva se muestra en la tabla 12.

TABLA 12. CAPACIDAD PREDICTIVA. MODELOS VALIDADOS.

MODELO CLÍNICO	n	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
<i>Hamilton</i>	611	98,1 %	17,8 %	47,4 %	92,5 %
Janes y Ashford	611	100 %	4,3 %	44,1 %	100 %
Lennox	501	96,3 %	35 %	53,5 %	92,5 %
Oudega	611	96,5 %	27,9 %	50,2 %	91,3 %
Wells (primer modelo)	515	100 %	15,8 %	47,8 %	100 %
Wells (9 predictores)	520	99,6 %	14,3 %	42,8 %	97,7 %
Wells (10 predictores)	609	99,6 %	12,1 %	45,9 %	97,7 %
Wells (10 predictores simplific.)	609	98,8 %	21,8 %	48,7 %	96,2 %

Dado que la capacidad predictiva del modelo propuesto puede variar en función de una reducción en la población, como consecuencia de los criterios de exclusión de los distintos modelos, se testó la misma en los distintos subgrupos poblacionales (tabla 13).

TABLA 13. CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO PROPUESTO SEGÚN LA POBLACIÓN.

n	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
611	100 %	8,6 %	45,3 %	100 %
609	100 %	8,6 %	45,1 %	100 %
520	100 %	8,2 %	45,8 %	100 %
515	100 %	8,2 %	45,6 %	100 %
501	100 %	8,5 %	45,7 %	100 %

El primer modelo de Wells y el modelo de Janes y Ashford presentan la misma sensibilidad que el modelo propuesto (100 %). También destaca el comportamiento de los modelos de Wells de 9 y 10 predictores, con una sensibilidad del 99,6 %. Por el contrario, la especificidad del modelo propuesto solo es más elevada que la del modelo de Janes y Ashford y su VPP supera únicamente al obtenido con los modelos de Janes y Ashford y de Wells de 9 predictores.

El VPN del modelo propuesto (100 %) es el mismo que el de los modelos de Janes y Ashford y de Wells de 9 predictores. Es reseñable, asimismo, el comportamiento del VPN de los modelos de Wells de 9 y 10 predictores, próximo al 98 %. En el resto de modelos analizados, el porcentaje de falsos negativos ($1 - \text{VPN}$) oscila entre el 2,3 % y el 8,7 %.

VI.6. ANÁLISIS DE LOS MODELOS NO VALIDADOS

VI.6.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Para el análisis de los modelos no validados, es decir, aquéllos que no han sido probados en estudios prospectivos, en otras poblaciones o en combinación con el dímero D, también se han tenido en cuenta los criterios de exclusión más relevantes de cada uno de ellos (tabla 14).

TABLA 14. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN LOS MODELOS NO VALIDADOS

MODELO CLÍNICO	CRITERIOS	PACIENTES	EXCLUIDOS
<i>Ambulatorio</i>	–	611	0 %
Johanning	2	609	0,3 %
Khan	1, 2	518	15,2 %
Landefeld	–	611	0 %
Motykie	–	611	0 %
Nypaver	–	611	0 %
Ruiz-Giménez	–	611	0 %
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN			
1. ETEV previa			
2. Embarazo			

Es de destacar que, salvo el modelo de Khan, que prescinde del 15 % de los pacientes, la mayor parte de los modelos analizados no presentan criterios de exclusión relevantes que restrinja la población que se podría beneficiar de la aplicación de los mismos.

VI.6.2. CURVAS DE EFICACIA DIAGNÓSTICA

Tras su aplicación a los pacientes del estudio, la capacidad predictiva (curvas ROC) de los modelos clínicos no validados se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. CAPACIDAD PREDICTIVA. MODELOS NO VALIDADOS.

MODELO CLÍNICO	PACIENTES	AUC [IC 95 %]	MODELO PROPUESTO	<i>p</i>
<i>Ambulatorio</i>	611	0,703 [0,661 – 0,744]	0,807 [0,773 – 0,841]	< 0,001
Johanning	609	0,718 [0,678 – 0,759]	0,807 [0,773 – 0,841]	< 0,001
Khan	518	0,514 [0,464 – 0,564]	0,81 [0,774 – 0,846]	< 0,001
Landefeld	611	0,668 [0,624 – 0,711]	0,807 [0,773 – 0,841]	< 0,001
Motykie	611	0,578 [0,532 – 0,623]	0,807 [0,773 – 0,841]	< 0,001
Nypaver	611	0,67 [0,625 – 0,715]	0,807 [0,773 – 0,841]	< 0,001
Ruiz-Giménez	611	0,667 [0,624 – 0,711]	0,807 [0,773 – 0,841]	< 0,001

Reseñar que el valor del AUC más elevado corresponde al modelo de Johanning (0,718). En todos los casos, los resultados obtenidos en los modelos analizados resultaron ser significativamente inferiores al alcanzado con el modelo propuesto.

VI.6.3. CAPACIDAD PARA DESCARTAR UNA TVP DE MIEMBROS INFERIORES

El porcentaje de pacientes que se beneficiarían de la no realización de una ecografía-Doppler, utilizando exclusivamente el grupo de “baja

probabilidad” (modelo de Johanning) o la combinación de un resultado negativo del dímero D en las categorías “bajo riesgo” (modelos de Motykie y de Landefeld) o “baja probabilidad” (modelo *ambulatorio* y modelos de Kahn, de Nypaver y de Ruiz-Giménez), se muestra en la tabla 16.

TABLA 16. EXCLUSIÓN DE LA TVP-MMII. MODELOS NO VALIDADOS.

MODELO CLÍNICO	n	NO ECO	MODELO PROPUESTO	p
<i>Ambulatorio</i>	611	7,4 %	4,9 %	0,095
Johanning	609	8,2 %	4,9 %	0,028
Khan	518	1,9 %	4,6 %	0,023
Landefeld	611	7 %	4,9 %	0,147
Motykie	611	12,3 %	4,9 %	< 0,001
Nypaver	611	8,6 %	4,9 %	0,016
Ruiz-Giménez	611	14,6 %	4,9 %	< 0,001

Los modelos de Kahn, de Landefeld y el modelo *ambulatorio* seleccionarían un porcentaje de pacientes igual o inferior al del modelo propuesto. Por el contrario, los modelos de Johanning, de Motykie, de Nypaver y de Ruiz-Giménez, en este aspecto, presentan un mejor comportamiento que nuestro modelo.

La capacidad predictiva de los modelos no validados para la exclusión de la TVP-MMIII se muestra en la tabla 17. Todos los modelos destacan por su elevada sensibilidad (entre el 97,7 % y el 100 %). Por otra parte, al igual que ocurría con los modelos validados, presentan una baja especificidad y un VPP que no supera el 50 %. Sólo el modelo de Kahn alcanza un VPN del 100 %. En el resto, el porcentaje de falsos negativos oscila entre el 2,3 % y el 8 %.

Tabla 17. CAPACIDAD PREDICTIVA. MODELOS NO VALIDADOS.

MODELO CLÍNICO	n	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
<i>Ambulatorio</i>	611	99,2 %	12,4 %	46,1 %	95,6 %
Johanning	609	99,2 %	13,8 %	46,5 %	96 %
Khan	518	100 %	3,4 %	44,3 %	100 %
Landefeld	611	99,6 %	12,1 %	46,1 %	97,7 %
Motykie	611	97,7 %	19,8 %	47,9 %	92 %
Nypaver	611	98,9 %	13,5 %	46,3 %	94 %
Ruiz-Giménez	611	98,9 %	24,7 %	49,8 %	96,6 %

VI.7. TVP E INSUFICIENCIA RENAL

VI.7.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

En 489 casos (80 % de la población de estudio) se había determinado la creatinina sérica en el momento de la consulta. El porcentaje de episodios de TVP-MMII en este subgrupo (45 %) era similar al de la población total del estudio (43 %). El análisis de los parámetros relacionados con la función renal se muestra en la tabla 18.

Tabla 18. PARÁMETROS DE LA FUNCIÓN RENAL

PARÁMETROS	TVP	NO TVP	<i>p</i>
Creatinina plasmática (mgr/dL)	1,08 (0,4)	0,97 (0,4)	0,004
% creatinina plasmática > 1,1 mgr/dL	27,3 %	17,5 %	0,044
TEFG (mL/min/1,73 m ²)	72,1 (26,4)	78,6 (25,1)	0,006
% TEFG < 90 mL/min/1,73 m ²	78,6 %	70,6 %	0,012

Los pacientes con TVP-MMII presentaban un valor medio (DE) de creatinina en suero significativamente superior al de los pacientes sin TVP-MMII. Asimismo, el porcentaje de pacientes con niveles elevados de creatinina en suero era significativamente superior en los pacientes con TVP-MMII. Los mismos resultados caben aplicarse si se considera la TEFG, tanto en valores absolutos como en porcentaje de valores patológicos.

VI.7.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Junto a los cuatro parámetros anteriores de la función renal (el valor de la creatinina en suero, el porcentaje de pacientes con valores elevados de creatinina sérica, el valor de la TEFG y el porcentaje de pacientes con valores patológicos de TEFG) se introdujeron en el modelo de regresión logística aquellas variables recogidas en el estudio y relacionadas de forma independiente con la función renal: la edad del paciente (en años), el sexo y la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo activo o antecedentes de eventos cardiovasculares. Se consideró como variable dependiente la presencia o ausencia de TVP-MMII.

De las 11 variables analizadas, el valor de la creatinina en suero resultó ser la única variable independiente con significación estadística [Coeficiente $\beta = 0,483$; $\text{Exp}(\beta) = 1,611$ (IC 95 %: 1,015 – 2,558); $p = 0,043$].

VII. DISCUSIÓN

VII.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Las características de los pacientes de nuestro estudio no difieren de las poblaciones originales utilizadas para el desarrollo de los distintos modelos clínicos ^{143,146-149,151,152,154,160,161}, es decir, pacientes con edad avanzada, un predominio del sexo femenino y una mayor afectación del miembro inferior izquierdo.

En estos estudios, el porcentaje de pacientes con TVP-MMII confirmada mediante prueba de imagen (fundamentalmente ecografía-Doppler) oscila entre el 14 % ¹⁶⁰ y el 30,4 % ¹⁵⁰. En nuestro caso, esta cifra es superior, aunque los distintos estudios que utilizan modelos de riesgo para la estratificación del pacientes con sospecha de TVP-MMII presentan una gran variabilidad. Se han publicado porcentajes tan dispares como el 9,1 % ¹⁶⁹ o el 70,4 % ¹⁹⁴. Incluso, en la validación del primer modelo de Wells, el porcentaje de TVP-MMII confirmada en uno de los centros participantes (Padua, Italia) fue del 41,6 %, mientras que en los otros dos (Hamilton, Canadá) fue casi la mitad (21,8 % y 21 %) ¹⁴⁵.

VII.2. APORTACIONES DEL NUEVO MODELO

El modelo que proponemos solventa ciertos inconvenientes que presentan algunos factores predictores de los modelos validados. Un

resumen comparativo se muestra en la tabla 19.

TABLA 19. PREDICTORES CLÍNICOS EN LOS MODELOS VALIDADOS

MODELO CLÍNICO	NÚMERO	COMPUESTOS	DÍMERO D	SUBJETIVOS
<i>Hamilton</i>	7	1	No	Sí
Janes y Ashford	9	2	No	No
Lennox	10	2	No	No
Oudega	8	No	Sí	No
Wells (primer modelo)	13	2	No	Sí
Wells (9 predictores)	9	2	No	Sí
Wells (10 predictores)	10	2	No	Sí
Wells (10 predictores simplificado)	10	2	No	Sí
<i>Modelo propuesto</i>	6	No	Sí	No

El número de predictores clínicos de nuestro modelo es inferior al de los modelos validados. Al igual que el modelo de Oudega, carece de variables compuestas (“encamamiento o cirugía”, “parálisis o inmovilización con yeso”, “cama, inmovilización o cirugía”) presentes, por otra parte, en el resto de los modelos clínicos. Al incluir la determinación del dímero D como un factor predictor más, el modelo propuesto se aplica en un solo paso. Es decir, la actitud a seguir depende únicamente de la estratificación del paciente en uno de los dos grupos de probabilidad. El único modelo validado que comparte esta característica es el modelo de Oudega. En el resto, se precisa de la realización de dos operaciones consecutivas. En la primera, se calcula la probabilidad clínica pretest. En la segunda, se solicita la determinación del dímero D en el caso de que el paciente no se estratifique como de “alta probabilidad”, de “alto riesgo” o como “TVP probable”¹⁶⁴.

Del análisis comparativo de los factores predictores (tabla 19) se puede deducir que el modelo de Oudega parece presentar un mejor perfil. A este respecto, nuestro modelo presenta dos ventajas sobre el modelo de Oudega. En primer lugar, un número menor de predictores clínicos (6 frente a 8). En segundo lugar, en el modelo propuesto sólo se puntúa la “presencia” de los factores predictores. Sin embargo, en el modelo de Oudega se pondera tanto la “presencia” como la “ausencia”, lo que complica su cálculo. La mayor sencillez del modelo que proponemos es de especial interés para su uso en las AUH, donde las decisiones suelen tomarse de forma rápida y utilizando elementos diagnósticos simples. La complejidad a la hora de aplicar un modelo, sobre todo, cuando éste requiere de la realización de varios cálculos o del uso de un apoyo informático, ha sido descrita como una de las causas de su bajo grado de implementación en la práctica habitual en general ¹³⁷ y en el manejo de la ETEV en particular ¹⁹⁶⁻¹⁹⁸.

Uno de los aspectos más debatidos de la utilización de los modelos clínicos en el diagnóstico de la TVP-MMII es la subjetividad de algunos factores predictores (tabla 19). En concreto, el que aglutina un mayor número de críticas es la valoración de “otro diagnóstico al menos tan probable como el de TVP”, también expresado como una “alta sospecha clínica sin otras posibilidades diagnósticas”. Es importante señalar que el mayor o menor grado de “sospecha clínica” puede verse influenciado por varias circunstancias, entre ellas, la experiencia clínica del facultativo. En las AUH suele convivir un conjunto heterogéneo de facultativos (residentes de

diferentes especialidades, médicos de urgencias, internistas, cirujanos vasculares, etc.) con diversos grados de formación y práctica en el diagnóstico de la TVP-MMII ¹⁵¹. Se ha descrito una importante variabilidad interobservador en el manejo de estos pacientes cuando se comparan médicos “en formación” con médicos “con experiencia” ¹⁹⁹⁻²⁰¹. Incluso, en algunos estudios ^{202,203}, se elaboraron escalas o se programaron reuniones a fin de homogeneizar los criterios y disminuir la variabilidad dependiente de la distinta interpretación de este tipo de predictores. La ausencia de variables sujetas a interpretaciones en nuestro modelo es, por ello, otro elemento a destacar.

El entorno físico de donde se seleccionan los pacientes para el desarrollo de un modelo clínico también puede originar sesgos cuando éste se aplica a poblaciones diferentes (tabla 20).

TABLA 20. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES EN LOS MODELOS VALIDADOS

MODELO CLÍNICO	RECLUTAMIENTO
<i>Hamilton</i>	Área de urgencias
Janes y Ashford	Área de urgencias
Lennox	Laboratorio vascular, Pacientes hospitalizados
Oudega	Atención primaria
Wells (primer modelo)	No especificado
Wells (9 predictores)	Área de radiología
Wells (10 predictores)	Área de urgencias
Wells (10 predictores simplificado)	Laboratorio vascular, Área de urgencias

Además del modelo propuesto, solo tres de los ocho modelos analizados han sido desarrollados o validados utilizando exclusivamente

pacientes procedentes del AUH. La inclusión de pacientes procedentes de otras áreas (pacientes hospitalizados, laboratorios vasculares, servicios de radiología o atención primaria) puede afectar a la validez de la extrapolación de los resultados obtenidos. Esto ha sido descrito cuando se ha aplicado un modelo para el diagnóstico de TVP-MMII en pacientes hospitalizados a pacientes ambulatorios ¹⁵⁴ o se ha utilizado en las consultas de atención primaria un modelo diseñado para su uso en el ámbito hospitalario ²⁰².

Tras la estratificación del riesgo de un paciente con sospecha de TVP-MMII, la actitud a seguir se facilita cuando el modelo consta solo de dos grupos probabilísticos (tabla 21).

TABLA 21. CARACTERÍSTICAS DE LOS MODELOS VALIDADOS

MODELO CLÍNICO	GRUPOS DE RIESGO	PAÍS DE ORIGEN
<i>Hamilton</i>	2	Nueva Zelanda
Janes y Ashford	2	Reino Unido
Lennox	3	Reino Unido
Oudega	4	Holanda
Wells (primer modelo)	3	Canadá e Italia
Wells (9 predictores)	3	Canadá
Wells (10 predictores)	3	Canadá
Wells (10 predictores simplificado)	2	Canadá

Este aspecto de nuestro modelo es común con el modelo *Hamilton* y los modelos de Janes y Ashford y el modelo de Wells de 10 predictores simplificado. La presencia de tres o cuatro grupos de riesgo complica la actitud diagnóstica y terapéutica a seguir, dada la falta de un claro consenso para el manejo de las probabilidades intermedias ¹⁶⁴.

La prevalencia de los factores de riesgo en las poblaciones utilizadas originariamente para el desarrollo o la validación de los modelos clínicos puede variar en función del territorio o país donde se haya realizado el estudio (tabla 21). Se han descrito diferencias en la distribución geográfica^{204,205} de los estados genéticos de hipercoagulabilidad, la obesidad, las enfermedades oncológicas, los patrones etarios, las comorbilidades o el uso de la cirugía, entre otros. Estas discrepancias pueden influir en la extrapolación de los resultados obtenidos por un modelo en una determinada comunidad cuando se aplica a otra población con una distribución diferente de los factores de riesgo¹³⁷.

Hemos encontrado referencias en relación a la exclusión del diagnóstico de TVP-MMII en la población española con tres de los cuatro modelos de Wells: el primer modelo²⁰⁶, el modelo de 9 predictores^{170,207} y el modelo de 10 predictores simplificado¹⁹². El porcentaje de falsos negativos osciló entre el 0 % y el 1,4 % de la población. Por otra parte, el porcentaje de pacientes en el grupo de baja probabilidad y dímero D negativo en uno de los estudios¹⁷⁰ llegó casi a duplicar los resultados obtenidos en el modelo original¹⁹⁰.

En nuestro país, es obligada la referencia al Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica en España (RIETE) a la hora de analizar las características de los pacientes con TVP-MMII confirmada mediante prueba de imagen^{8,208,209}. No obstante, hay que considerar que este registro no recoge de forma exhaustiva todos los factores de riesgo de los pacientes incluidos en el mismo.

En la tabla 22 se comparan las prevalencias de algunos factores de riesgo en pacientes con TVP-MMII procedentes de tres poblaciones diferentes: nuestro estudio, el registro RIETE y la población original que sirvió para el desarrollo o validación de los modelos validados.

TABLA 22. COMPARACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO.

FACTORES DE RIESGO	ESTUDIO	RIETE	MODELOS VALIDADOS
Cirugía mayor	11,4	14	9,5 ¹⁴⁶ – 19 ¹⁶¹
Edad ≥ 65 años	76	61,8	37 ¹⁵⁵
Embarazo o puerperio	0,8	1,2	2,2 ¹⁵⁵
Episodio previo de ETEV	13,7	17	18,4 ¹⁴⁸ – 23,9 ¹⁵⁵
Inmovilización	14,8	25,4	14 ¹⁶¹ – 32,6 ¹⁵⁵
Neoplasia activa	8	20	8,8 ¹⁴⁸ – 38,9 ¹⁴⁶
Tratamiento estrogénico	2,3	3,3	12 ¹⁶¹ – 13 ¹⁵⁵
Traumatismos	8,7	4,9	11 ¹⁶¹ – 17,4 ¹⁵⁵

Todos los valores expresados en porcentajes

En relación con el registro RIETE, en nuestra población, el porcentaje de pacientes con edad igual o superior a 65 años o con antecedentes de traumatismo es discretamente superior. Sin embargo, es más llamativo el menor porcentaje de pacientes con cáncer o con inmovilización previa del miembro sintomático. Respecto a los enfermos neoplásicos, y dado que el Complejo Hospitalario de Jaén tiene un Servicio de Oncología, este hecho podría estar en relación con una actitud diagnóstica más conservadora en nuestro hospital hacia este subgrupo de pacientes en los años en los que se seleccionaron los pacientes del estudio²¹⁰, sobre todo, en estadios avanzados de la enfermedad. Hay que

considerar, además, dos circunstancias. Una, que el registro RIETE iniciara su andadura en el año 2001 mientras que la mayor parte de los pacientes de nuestra población se reclutaron en años anteriores; y, dos, la amplitud de prevalencias publicadas de pacientes con cáncer en los modelos validados, que oscilan entre el 9 y el 39 %.

La “inmovilización” es un factor de riesgo que incluye distintas situaciones (viajes, yesos ortopédicos, encamamiento prolongado, reposo, etc.) no siempre bien especificadas en los modelos publicados. Por ejemplo, en el primer modelo de Wells se hace referencia a la inmovilización con escayola, a la existencia de paresias neurológicas y al encamamiento superior a 3 días, como tres variables diferentes. En el modelo de Lennox (que deriva del mismo), se incluyen el encamamiento reciente (sin especificar la duración del mismo) o la inmovilización del miembro (sin especificar la causa). Finalmente, en el desarrollo del modelo de Oudega solo se analiza la inmovilización mayor de 3 días, sin especificar qué situaciones se pueden considerar como tales. Esta heterogeneidad, tanto en las variables incluidas como en su interpretación, puede justificar las diferencias observadas entre nuestra población y el registro RIETE, así como la amplitud en los porcentajes publicados en los estudios que utilizan los modelos validados.

Nuestros resultados y los procedentes del registro RIETE son concordantes respecto a una menor prevalencia de antecedentes personales de ETEV, de mujeres bajo tratamientos estrogénicos (anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva) y de traumatismos

respecto al resto de modelos validados. Por otra parte, es llamativa la mayor proporción de pacientes con edades iguales o superiores a 65 años de ambas series en comparación con los estudios realizados fuera de nuestro país. Esto puede estar en relación con el grado de envejecimiento de la población española respecto a otros países de nuestro entorno²¹¹. El mayor uso de terapias estrogénicas en otros países respecto a la población femenina española viene condicionada por los diferentes hábitos culturales²¹² y por una estructura poblacional diferente a la nuestra. Este dato es coherente con una menor proporción de pacientes con edades avanzadas y un mayor porcentaje de pacientes embarazadas en los modelos validados, algo propio de poblaciones más jóvenes.

Para evitar que las posibles diferencias en la prevalencia de los factores de riesgo de la población puedan originar sesgos, es necesario analizar un número importante de los mismos¹³⁷. A este respecto, hay que señalar que en el artículo original donde se publicó el primer modelo de Wells¹⁴⁵ no se especifica el número inicial de factores de riesgo analizados. Lo mismo ocurre con los modelos que de él derivan (modelo de Lennox, modelo de Janes y Ashford y modelos de Wells con 9 y 10 variables). En el modelo *Hamilton* y en el modelo de Oudega, el número de factores analizados (11 y 9, respectivamente) es sensiblemente inferior a los 23 utilizados en nuestro modelo.

La solidez del modelo propuesto se ve apoyada por que la utilidad para el diagnóstico de la TVP-MMII de cada uno de sus factores predictores ya fue demostrada en los modelos previos (aumento de tamaño de todo el

miembro ^{145-148,150,151,154}, positividad del dímero D ^{160,161}, edad ¹⁵³, hospitalización en los 6 meses previos ^{145,149,151}, obesidad ¹⁵¹ y fiebre ¹⁴³). Sin embargo, la ponderación negativa en nuestro modelo de los dos últimos predictores clínicos, requiere algunas consideraciones.

Son variadas las patologías que cursan con fiebre y síntomas en las extremidades inferiores ²¹³. En nuestra población, la TVP-MMII es menos frecuente en los pacientes con fiebre termometrada. Los diagnósticos finales de estos 34 pacientes con fiebre se muestran en la tabla 23.

TABLA 23. DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON FIEBRE

DIAGNÓSTICO FINAL	PACIENTES
Celulitis	16 (47,1 %)
Trombosis venosa profunda	8 (23,6 %)
Artritis	3 (8,8 %)
Eritema nodoso	1 (2,9 %)
Síndrome postflebítico	1 (2,9 %)
Insuficiencia cardíaca	1 (2,9 %)
Reacción de hipersensibilidad	1 (2,9 %)
<i>Sin diagnóstico</i>	3 (8,8 %)

Es de destacar que la etiología más frecuente fue una infección en la piel, una de las causas que con mayor frecuencia, ya sea como diagnóstico alternativo o como diagnóstico definitivo, aparece en los pacientes con sospecha de TVP-MMII ^{214,215}. Dado que la fiebre no es una manifestación frecuente de la TVP-MMII ²¹⁶, su presencia, en un paciente con dicha sospecha, podría orientar hacia otras patologías responsables de dichos síntomas y signos.

En nuestro estudio, la TVP-MMII también es menos frecuente entre los pacientes obesos. Los diagnósticos finales de los 142 pacientes con obesidad se muestran en la tabla 24.

TABLA 24. DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON OBESIDAD

DIAGNÓSTICO FINAL	PACIENTES
Trombosis venosa profunda	44 (31 %)
Celulitis	24 (16,9 %)
Síndrome postflebítico	15 (10,6 %)
Insuficiencia venosa periférica	7 (4,9 %)
Trombosis venosa superficial	6 (4,2 %)
Gonartrosis	6 (4,2 %)
Artritis	4 (2,8 %)
Rotura de Quiste de Baker	4 (2,8 %)
Rotura fibrilar	1 (0,7 %)
Hematoma muscular	1 (0,7 %)
Fractura de tobillo	1 (0,7 %)
Insuficiencia cardíaca	1 (0,7 %)
Radiculopatía lumbar	1 (0,7 %)
Linfedema	1 (0,7 %)
<i>Sin diagnóstico</i>	<i>26 (18,3 %)</i>

Menos de la tercera parte de los pacientes obesos presentaba, finalmente, una TVP-MMII. La justificación podría encontrarse en el elevado porcentaje de pacientes obesos (superior al 20 %) ²¹⁷ que manifiesta algún síntoma en las piernas (molestias, hinchazón, dolor, etc.) y en el mayor riesgo que padecen estos pacientes de sufrir otras enfermedades en las extremidades inferiores, como problemas dérmicos (celulitis, lipomas, paniculitis) ^{218,219}, circulatorios (insuficiencia venosa, linfedema, úlceras

venosas, trombosis venosa superficial)^{219,220}, osteoarticulares (artrosis, fasciitis plantar)^{219,221} o neurológicos (ciatalgias)²²², entre otros. En este caso, y al igual que la fiebre, la presencia de obesidad orientaría hacia otras patologías responsables de los síntomas del paciente.

Por último, los pacientes en tratamiento con anticoagulantes suelen ser excluidos de los estudios que valoran la utilidad de los modelos clínicos en el diagnóstico de la ETEV. Una de las razones es la minoración que estos fármacos provocan en la sensibilidad del dímero D²²³. El modelo propuesto no presenta otros criterios de exclusión relevantes. Sin embargo, la presencia en otros modelos de determinados criterios de exclusión, puede disminuir el porcentaje de pacientes que pueden beneficiarse de su aplicación. Los antecedentes de ETEV se describen hasta en el 19 % de los pacientes con sospecha de TVP-MMII²⁰⁶. Incluso, se da la circunstancia de que algunos modelos funcionan mejor en pacientes con estos antecedentes

164

VII.3. SEGURIDAD DEL MODELO PROPUESTO

Debido a las consecuencias (tanto locales como a distancia) de no iniciar un tratamiento adecuado y precoz a un paciente con TVP-MMII, es imperativo un elevado margen de seguridad cuando se decide descartar dicho diagnóstico sin realizar una prueba de imagen. El VPN del 100% refuerza la seguridad clínica del modelo propuesto para la detección de pacientes con escasa o nula probabilidad de presentar una TVP-MMII. En

nuestra población, el primer modelo de Wells y el modelo de Janes y Ashford también alcanzan el mismo VPN, mientras que el resto de los modelos testados presentan un porcentaje de falsos negativos que supera el 2 % (tabla 25).

TABLA 25. FALSOS NEGATIVOS. POBLACIÓN DEL ESTUDIO Y OTRAS PUBLICACIONES.

MODELO CLÍNICO	CRITERIO UTILIZADO	ESTUDIO	PUBLICACIONES
<i>Hamilton</i>	“Improbable” y DD –	7,5	1 ¹⁵⁵ – 1,2 ¹⁹³
Janes y Ashford	“Bajo riesgo” y DD –	0	0 ¹⁵⁰
Lennox	“Bajo riesgo” y DD –	7,5	1,3 ¹⁴⁹
Oudega	“Muy bajo riesgo”	8,7	0 ¹⁸⁸ – 1,4 ²²⁴
Wells (primer modelo)	“Baja probabilidad” y DD –	0	1,4 ²⁰⁶ – 6,2 ²²⁵
Wells (9 predictores)	“Baja probabilidad” y DD –	2,3	0 ²²⁶ – 3,8 ²²⁷
Wells (10 predictores)	“Baja probabilidad” y DD –	2,3	1,6 ¹⁴⁷
Wells (10 predictores simplif.)	“Improbable” y DD –	3,8	0 ¹⁹² – 1,2 ¹⁹³

Resultados expresados en porcentajes. DD = dímero D

La consideración de la cifra del 2 % de falsos negativos, como valor límite para considerar “segura” la exclusión de la TVP-MMII sin realizar una prueba de imagen, no es aleatoria. Representa el porcentaje máximo de los pacientes que, en diferentes estudios, han desarrollado una ETEV a los 3 meses de seguimiento a pesar de descartar una TVP-MMII mediante la realización de pruebas de imagen objetivas²²⁸⁻²³⁰. En nuestra población, los que presentan un porcentaje más elevado son el modelo *Hamilton* y los modelos de Lennox y de Oudega. En el primer caso, es un modelo desarrollado en Nueva Zelanda y no tiene estudios en otras poblaciones occidentales que permita confirmar los resultados iniciales. Sólo

disponemos de un estudio que aplica el modelo de Lennox, por lo que es difícil extraer conclusiones. El hecho de que el modelo de Oudega haya sido desarrollado para su utilización en el ámbito de la atención primaria puede justificar dichas diferencias, como así ha ocurrido al utilizar modelos hospitalarios en este tipo de pacientes^{202,231}.

No obstante, no se debe concluir de nuestros datos que los modelos validados analizados no sean suficientemente seguros, como han demostrado, en múltiples publicaciones, los modelos clínicos de Wells. Por otra parte, y en consonancia con los resultados de Ambid-Lacombe y cols²³², no observamos que con las versiones más recientes del modelo de Wells se obtengan mejores resultados que con el primer modelo.

VII.4. EFICACIA DEL MODELO PROPUESTO

Al igual que el modelo propuesto, la baja especificidad de los modelos clínicos validados no permite obviar la realización de un estudio de imagen en los pacientes con “alta probabilidad”, “alto riesgo” o “TVP probable”. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con TVP-MMII confirmada en el grupo de “TVP probable” ha sido del 45,3 %. En los estudios originales, el porcentaje de pacientes con TVP-MMII en dichos grupos oscilaba entre el 27,9 % (modelo de Wells de 10 predictores simplificado)¹⁴⁸ hasta un 85 % (modelo original de Wells)¹⁴². Un reciente metaanálisis sitúa la prevalencia media en un 53 %¹⁵⁶.

La aplicación en nuestra población del modelo propuesto evitaría la realización de casi un 5 % de ecografías-Doppler con carácter urgente. Con los modelos validados que presentan en nuestro estudio el mismo grado de seguridad (VPN del 100 %), el porcentaje oscilaría entre el 2,4 % (modelo de Janes y Ashford) y el 8,9 % (primer modelo de Wells). En el primer caso, las diferencias son estadísticamente significativas a favor del modelo propuesto. En el segundo, aunque el porcentaje obtenido con el primer modelo de Wells es significativamente superior, hay que tener en cuenta que la aplicación de sus criterios de exclusión reduce sensiblemente (15,7 %) la población sobre la que se aplica.

El porcentaje de realización de pruebas de imagen con carácter “urgente” a los pacientes con sospecha de TVP-MMII que acuden a un AUH y que serían potencialmente evitables mediante la utilización de los modelos clínicos, es muy amplio. Según los distintos estudios publicados, oscila entre un 9 %²³³ y un 74,2 %¹⁷⁰ (tabla 26).

Tabla 26. EXCLUSIÓN DE LA TVP-MMII MEDIANTE MODELOS CLÍNICOS

MODELO CLÍNICO	CRITERIO UTILIZADO	AMPLITUD
<i>Hamilton</i>	“Improbable” y dímero D –	33,1 ¹⁵⁵ – 36,4 ¹⁹³
Janes y Ashford	“Bajo riesgo” y dímero D –	24,2 ¹⁵⁰
Lennox	“Bajo riesgo” y dímero D –	38,9 ¹⁴⁹
Oudega	“Muy bajo riesgo”	21 ¹⁶¹ – 49,9 ²²⁴
Wells (primer modelo)	“Baja probabilidad” y dímero D –	9 ²³³ – 32,6 ²³³
Wells (9 predictores)	“Baja probabilidad” y dímero D –	10,1 ²¹⁴ – 74,2 ¹⁷⁰
Wells (10 predictores)	“Baja probabilidad” y dímero D –	21,1 ¹⁹¹ – 29,4 ¹⁴⁷
Wells (10 predictores simplificado)	“Improbable” y dímero D –	15,2 ²³⁴ – 56,5 ²³⁵

Resultados expresados en porcentajes

Las diferencias en las características demográficas de la población estudiada ^{164,192,236}, la distinta prevalencia de los factores predictores ^{191,192,194,234,236}, los posibles sesgos en relación al ámbito donde se realiza el estudio (atención primaria, hospital, servicio quirúrgico, oncología, etc.) ^{152,235} o las diferencias en relación a la técnica utilizada para la determinación del dímero D ^{168,192} podrían explicar esta variabilidad.

El poder de discriminación de un modelo clínico es directamente proporcional a la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada ¹³⁷. Cuanto mayor es el porcentaje de pacientes con TVP-MMII más se incrementa la capacidad diagnóstica del modelo, pero a costa de una minoración de su capacidad de exclusión. Por otra parte, conforme aumenta la edad de la población, el porcentaje de pacientes con baja probabilidad y dímero D negativo disminuye, lo que le resta utilidad a los modelos. Esto suele ser debido a la comorbilidad inherente a estas edades y al mayor porcentaje de resultados positivos del dímero D en personas con edad avanzada ^{192,237,238}.

En nuestro estudio, la edad avanzada de nuestros pacientes y la elevada prevalencia de TVP-MMII podrían justificar el escaso porcentaje de exclusiones, tanto en el modelo propuesto como en el resto de modelos validados. En la tabla 27 se muestra el porcentaje de pacientes con TVP-MMII excluida en relación a la edad de los mismos y a la prevalencia de la enfermedad en dichos grupos etarios.

TABLA 27. PORCENTAJE DE EXCLUSIÓN DE LA TVP-MMII SEGÚN LA EDAD

	< 60 AÑOS	60 – 69 AÑOS	70 – 79 AÑOS	≥ 80 AÑOS
PACIENTES	22,4	26,8	30,3	20,5
TVP CONFIRMADA	31,4	37,8	48,6	54,4
<i>Hamilton</i>	16,1	12,8	10,3	4
Janes y Ashford	2,9	1,8	3,8	0,8
Lennox	30,8	22,4	20,1	12
Oudega	21,5	21,1	15,2	11,5
Wells (primer modelo)	16,2	7,8	6,7	5,9
Wells (9 predictores)	14,2	8	6,7	4,8
Wells (10 predictores)	11,8	6,7	5,9	4
Wells (10 predictores simplificado)	20,7	12,2	12,4	6,4
<i>Modelo propuesto</i>	10,2	8,5	1,1	0

Todos los resultados expresados en porcentajes

Es de destacar que el modelo propuesto se comporta de igual forma que la mayoría de los modelos validados, siendo en el grupo de pacientes con edades inferiores a 60 años donde alcanza su mayor eficacia. El modelo de Janes y Ashford tiene un comportamiento diferente, ya que alcanza su mayor capacidad para excluir TVP-MMII en los pacientes entre 70 y 79 años. No obstante, dado el escaso número total de pacientes que selecciona este modelo (15 pacientes) no pensamos que estas diferencias porcentuales sean relevantes.

VII.5. COMPARACIÓN ENTRE LOS DISTINTOS MODELOS VALIDADOS

Con el primer objetivo secundario se pretende identificar cuál de los

modelos clínicos validados para la exclusión de la TVP-MMII puede tener una mayor utilidad en la práctica habitual en relación, sobre todo, a su eficacia y seguridad. En nuestra población, sus comportamientos han sido heterogéneos. El VPN ha oscilado entre el 91,3 % y el 100 % mientras que el porcentaje de pacientes que pueden beneficiarse de la no realización de la ecografía-Doppler urgente ha variado del 2,4 % al 21,4 %. La relación entre eficacia y seguridad parece ser inversa. Los modelos más seguros evitan un menor porcentaje de ecografías innecesarias. Por el contrario, los más útiles, con los que se obviarían hasta un 20 % de ecografías innecesarias, alcanzan casi un 9 % de falsos negativos. El primer modelo de Wells es el que parece mantener una posición más equidistante entre seguridad (VPN del 100 %) y eficacia (8,9 % de pruebas de imagen urgentes evitables). No parece que, en nuestra población, las versiones posteriores o los modelos de él derivados mejoren sus resultados.

La falta de estudios que contrasten entre sí los distintos modelos clínicos limita el poder comparar nuestros resultados con lo obtenido en otras poblaciones. En nuestros pacientes, el modelo de Oudega muestra una eficacia superior al modelo de Wells de 9 predictores, aunque es el que presenta una menor seguridad (VPN del 91,3 %). En un estudio que comparó ambos modelos, se concluyó que la capacidad para descartar TVP-MMII y el VPN del modelo de Oudega fueron superiores al modelo de Wells de 9 predictores²⁰². Del mismo modo, el modelo simplificado de Wells de 10 predictores mostró en nuestra población una mayor eficacia y seguridad respecto al modelo *Hamilton*, hecho no constatado por otros

autores¹⁹³.

VII.6. INTERÉS CLÍNICO DE LOS MODELOS NO VALIDADOS

Con el segundo objetivo secundario se pretendía analizar la posible utilidad que los modelos clínicos no validados podrían tener en la exclusión de la TVP-MMII. Al igual que los modelos validados, los resultados obtenidos en nuestra población también muestran un comportamiento heterogéneo. El modelo de Khan se comporta como el más seguro (VPN del 100 %) pero el menos eficaz (1,9 % de TVP-MMII descartadas sin prueba de imagen). Por el contrario, el modelo de Ruiz-Giménez se muestra como el más eficaz (14,6 % de TVP-MMII excluidas), aunque su seguridad es sensiblemente inferior (3,4 % de FN). De todos ellos, el modelo de Landefeld parece el más equilibrado. Permite descartar un 7 % de TVP-MMII sin realizar pruebas de imagen y no conlleva una pérdida de pacientes por el uso de criterios de exclusión restrictivos. Sin embargo, tiene un porcentaje de falsos negativos del 2,3 %.

Salvo los modelos de Landefeld y de Kahn, el resto supera ampliamente el 2 % de falsos positivos. A falta de otros estudios que avalen su eficacia y seguridad, nuestros resultados deben de considerarse como una primera aproximación a esta cuestión, que deberá ser resuelta en investigaciones futuras.

VII.7. INSUFICIENCIA RENAL Y TVP

En nuestra población hemos detectado una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de TVP-MMII y los niveles de creatinina sérica. El trasplante renal ¹²⁸, la hemodiálisis ¹³² o el síndrome nefrótico ¹²⁷ han sido relacionados con una mayor prevalencia de ETEV. Wattanakit y cols ¹⁸² han publicado que la alteración de la función renal (TEFG < 60 mL/min/1,73 m² o una creatinina sérica ≥ 1,5 mgr/dL) es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de una ETEV. En nuestros pacientes también hemos comprobado esta asociación, pero solo en relación a los niveles de creatinina. En dicho estudio se analizaron pacientes diagnosticados de insuficiencia renal crónica estable mientras que, en el nuestro, se ha valorado únicamente la función renal en el momento de la consulta.

Los niveles séricos de creatinina, determinados de forma puntual en un AUH, no discriminan, *per se*, entre una insuficiencia renal crónica y una insuficiencia renal aguda. La coexistencia, en nuestra población, de casos de insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica y elevaciones de la creatinina secundarias a otros procesos, pueden justificar estas diferencias. Aunque nuestros resultados deben de ser valorados con cautela, apoyan a la insuficiencia renal como un factor de riesgo para el desarrollo de una TVP-MMII, con carácter independiente a la edad del paciente o a la concurrencia de otros factores de riesgo relacionados. En todo caso, son necesarios otros

estudios que confirmen nuestros resultados.

VII.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los modelos clínicos constituyen una herramienta útil para el diagnóstico de los pacientes con TVP-MMII, aunque no han demostrado una superioridad frente a la estratificación empírica de los mismos por parte de facultativos “experimentados”^{168,214}. Sin embargo, el inconveniente de este tipo de actuación radica en que su falta de estandarización hace difícil analizar y comparar los resultados y extrapolar sus conclusiones a otras poblaciones²¹⁴.

Una de las limitaciones que puede plantear nuestro trabajo es su carácter retrospectivo; concretamente, en relación a la validez y fiabilidad de las variables incluidas. La variabilidad inherente a la distinta interpretación de las mismas (sesgo interobservador) se ha limitado con su recogida por un único revisor (el doctorando). En este tipo de estudios también es complejo mantener el blindaje entre las variables predictivas y el diagnóstico final. Sin embargo, dado que el informe de la ecografía-Doppler afirmaba o descartaba el diagnóstico y que los casos dudosos fueron excluidos del estudio, es poco probable que esta limitación metodológica afecte a la validez de los resultados²³⁹.

El diagnóstico de la TVP-MMII no se ha realizado con la flebografía ascendente con contraste yodado, considerada como la técnica de

referencia para esta patología. En la actualidad, dada la complejidad y morbilidad de la misma ¹³⁹⁻¹⁴², esta prueba diagnóstica ha sido sustituida por la ecografía-Doppler y ha quedado relegada a un segundo plano ⁶. Por otra parte, la totalidad de los modelos clínicos validados han utilizado la ecografía venosa por compresión (complementada habitualmente con señal Doppler) para confirmar o descartar la presencia de una TVP-MMII ^{149,150,188-193}. Son varias las razones que han hecho que la ecografía-Doppler sea, en la actualidad, la técnica diagnóstica de elección para el diagnóstico de la TVP-MMII. Presenta una elevada exactitud diagnóstica, es fácil de realizar, inocua, relativamente económica, puede repetirse varias veces, aporta información hemodinámica y puede detectar otras patologías responsables de los síntomas del paciente. Su principal inconveniente es la dificultad para el reconocimiento de los trombos aislados que están localizados en las venas de la pantorrilla. Por ello, aunque presenta una alta sensibilidad (96,4 %) y especificidad (98 %) para los casos de pacientes sintomáticos con trombos localizados en el SVP proximal ²⁴⁰, su utilidad descende en los casos en los que los trombos quedan limitados al SVP distal (75,2 % de sensibilidad y 94 % de especificidad) ¹⁶⁴.

Estas limitaciones conllevan el riesgo de no detectar una TVP de localización en el SVP distal que pueda extenderse y provocar un cuadro de TVP proximal o un TEP. Por ello, algunos autores han recomendado la repetición de la ecografía una semana después de un resultado inicial negativo ^{189,215,241}. En varios estudios prospectivos, se ha analizado el porcentaje de complicaciones tromboembólicas (a los 3 meses de

seguimiento) en pacientes con sospecha de TVP-MMII y un examen ecográfico negativo. Cuando se ha evaluado exclusivamente el SVP proximal, las cifras varían entre 1,6 % (en caso de realizar una única prueba)²²⁹ y del 0,6 al 3,6 % (en el caso de dos ecografías seriadas)^{230,242}. Si, como en nuestro estudio, el examen ecográfico es completo de todo el SVP proximal y distal, las complicaciones tromboembólicas oscilan entre el 0 y el 1,2 %^{243,244}. En base a estos resultados, la repetición de la ecografía-Doppler a la semana no parece ser una intervención costo-efectiva^{245,246}.

El dímero D es un producto de degradación generado por la acción del sistema fibrinolítico (plasmina) sobre los monómeros y polímeros de fibrina contenidos en el trombo. Del 2 al 3 % del fibrinógeno plasmático es fisiológicamente transformado en fibrina y degradado. Por ello, pequeñas cantidades de dímero D pueden ser detectables en el plasma sin que ello represente una situación patológica. Sin embargo, su presencia en concentraciones elevadas indica la existencia de alguna circunstancia (fisiológica o patológica) que conlleva la formación y degradación de fibrina. Son múltiples las causas que pueden producir una elevación del dímero D, tales como las infecciones, la cirugía, los tumores, la ETEV, los traumatismos, el embarazo, etc. Por ello, su especificidad y su VPP para la detección de la TVP-MMII son bajos, aunque su sensibilidad y su VPN son elevados.

Los métodos convencionales de ELISA siguen considerándose la prueba de referencia para la cuantificación del dímero D plasmático. No obstante, diversos factores, tales como el tiempo necesario para su

realización (entre 2 y 4 horas) o su complejidad, provocan que no suelen estar disponibles en los laboratorios de las AUH. En estas áreas suelen utilizarse otras técnicas más rápidas que, aunque también adolecen de una baja especificidad y de un bajo VPP, presentan una elevada sensibilidad y un alto VPN. La técnica utilizada en el presente estudio (NycoCard® D-Dimer, Nycomed Pharma AS, Oslo, Noruega) presenta una sensibilidad para el diagnóstico de TVP-MMII del 88 % (IC 95 %: 68 – 96 %) ²⁴⁷ y un VPN del 94 % (IC 95 %: 69 – 100 %) ²⁴⁸, aunque estas cifras varían en relación a la prevalencia de la TVP-MMII en la población estudiada, las características de los pacientes, la severidad del cuadro clínico, el tiempo de evolución de la trombosis, la presencia de comorbilidades y la técnica de imagen utilizada para el diagnóstico. En nuestro estudio, la sensibilidad del método fue del 92,8 % y su VPN del 88,7 %, cifras aceptables dado que un resultado negativo del dímero D, considerado de forma aislada, no permite excluir una TVP-MMII ²⁴⁹.

Un inconveniente que podrían plantear los modelos clínicos que incluyen el dímero D como uno de sus factores predictores, es el incremento sistemático del gasto diagnóstico ante un paciente con sospecha de TVP-MMII. A este respecto, hay que considerar que la rentabilidad de la determinación del dímero D va a depender del grupo de riesgo en el que se estratifique al paciente tras la aplicación del modelo. Su costo-efectividad ha sido demostrada en los pacientes con baja probabilidad ¹⁶⁴. En los pacientes con probabilidades intermedias, la actitud a seguir está muy condicionada por el tipo de técnica analítica utilizada ¹⁶⁴. En los pacientes con alta

probabilidad, el resultado del dímero D no aporta ninguna información adicional que pueda replantear la necesidad de realizar un estudio de imagen¹⁵⁶. Sin embargo, la “realidad” del diagnóstico de la ETEV en general y de la TVP-MMII en particular parece ser bien distinta. En varios estudios realizados en AUH^{6,167,250} se ha comprobado que la determinación del dímero D, en pacientes con sospecha de TVP-MMII o de TEP, suele ser independiente de la estratificación de los mismos mediante el uso de modelos clínicos.

Según los niveles de evidencia de los modelos clínicos predictivos, nuestro modelo se sitúa en el nivel IV²⁵¹. Consideramos que su uso simplificaría la actitud diagnóstica a seguir ante pacientes con sospecha de TVP-MMII en un AUH y que tiene un grado razonable de exactitud diagnóstica y de seguridad. Por todo ello, estimamos que debe de realizarse una fase de validación prospectiva en una segunda población de pacientes que consulten por dicha patología (evidencia de nivel III). Por otra parte, dicho estudio podría aportar nuevas evidencias sobre cuál de los distintos modelos clínicos publicados ofrece una mayor utilidad (por simplicidad, eficacia y seguridad) para descartar una TVP-MMII (sin necesidad de realizar una ecografía-Doppler) en un AUH española. Las recientes aportaciones de nuevos modelos clínicos para el diagnóstico de la TVP-MMII en mujeres embarazadas²⁵², para el diagnóstico de la TVP de las extremidades superiores²⁵³ o para la predicción de complicaciones en pacientes con TVP^{208,254} son algunos de los ejemplos que avalan el interés que siguen suscitando estas herramientas clínicas en el diagnóstico de los

pacientes con ETEV.

VIII. CONCLUSIONES

1. Se propone un modelo clínico que permite la identificación, en un Área de Urgencias Hospitalarias, de pacientes con bajo riesgo de padecer una trombosis venosa profunda de los miembros inferiores y que no precisarían de estudios de imagen urgente.
2. El modelo es simple, con pocos factores predictores, de fácil aplicación y establece dos grupos de probabilidad, lo que facilita la actitud diagnóstica y terapéutica a seguir.
3. Este modelo se ha mostrado tan seguro y eficaz como los modelos publicados con dicho fin, a la vez que mejora algunos de sus inconvenientes. Su aplicación evitaría costes asistenciales y demoras diagnósticas.
4. El modelo propuesto debe de ser validado en otra población antes de su incorporación a la práctica clínica.
5. En nuestra población, se han observado diferencias en la capacidad predictiva para descartar una trombosis venosa profunda de miembros inferiores entre los distintos modelos publicados. El primer modelo de Wells parece mantener una mayor equidistancia entre seguridad y eficacia.

6. En nuestra población, hemos encontrado una relación independiente y significativa entre los niveles de creatinina plasmática y la presencia de una trombosis venosa profunda de los miembros inferiores. La consideración de la insuficiencia renal como un nuevo factor de riesgo debería ser confirmada en otros estudios.

IX. ANEXOS

IX.1. ANEXO I**MODELO DE LANDEFELD ¹⁴³**

PREDICTORES	
Hinchazón por debajo de la rodilla Hinchazón por encima de la rodilla Inmovilización reciente (encamamiento o viaje) Cáncer activo Fiebre	
MODELO CLÍNICO	
Bajo riesgo de TVP proximal Moderado riesgo de TVP proximal Alto riesgo de TVP proximal	<i>0 predictores</i> <i>1 predictor</i> <i>≥ 2 predictores</i>

IX.2. ANEXO II

MODELO DE NYPAVER¹⁴⁴

PREDICTORES
Ausencia de neoplasia Duración de los síntomas > 7 días Diferencia de la circunferencia del muslo < 3 cm
MODELO CLÍNICO
Baja probabilidad de ecografía positiva para TVP <i>3 predictores</i>

IX.3. ANEXO III

PRIMER MODELO DE WELLS¹⁴⁵

PREDICTORES
<p>PUNTOS PRINCIPALES</p> <p>Cáncer activo en los 6 meses previos Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de los miembros inferiores Encamamiento reciente (> 3 días) y/o cirugía mayor (< 4 semanas) Dolor localizado a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo Hinchazón del muslo y pantorrilla (debe medirse) Hinchazón de la pantorrilla > 3 cm en el lado sintomático (medida 10 cm debajo de la tuberosidad tibial) Historia familiar importante de TVP (≥ 2 familiares de primer grado con antecedentes de TVP)</p> <p>PUNTOS SECUNDARIOS</p> <p>Historia de traumatismo reciente en la pierna sintomática (≤ 60 días) Edema con fovea (solo en el miembro sintomático) Venas superficiales dilatadas (no varicosas) solo en la pierna sintomática Hospitalización en los 6 meses previos Eritema</p>
<p>ALTA PROBABILIDAD DE TVP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>3 o más puntos principales, sin un diagnóstico alternativo.</i> ▪ <i>2 o más puntos principales, con 2 o más puntos secundarios y sin un diagnóstico alternativo.</i> <p>BAJA PROBABILIDAD DE TVP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>1 punto principal, con 2 o menos puntos secundarios y con un diagnóstico alternativo.</i> ▪ <i>1 punto principal, con 1 o ningún punto secundario y sin un diagnóstico alternativo.</i> ▪ <i>3 o menos puntos secundarios con un diagnóstico alternativo.</i> ▪ <i>2 o menos puntos secundarios sin un diagnóstico alternativo.</i> <p>MODERADA PROBABILIDAD DE TVP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Resto de posibilidades.</i>

IX.4. ANEXO IV**MODELO DE WELLS DE 9 PREDICTORES**¹⁴⁶

PREDICTORES	PUNTUACIÓN
Cáncer activo (6 meses previos)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de los miembros inferiores	1
Encamamiento reciente (> 3 días) o cirugía mayor (< 4 semanas)	1
Dolor localizado en el territorio del sistema venoso profundo	1
Hinchazón de toda la pierna	1
Hinchazón de la pantorrilla > 3 cm comparada con el miembro asintomático (medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema con fóvea (mayor en el miembro sintomático)	1
Venas colaterales superficiales (no varicosas)	1
Diagnóstico alternativo igual o más probable que el de TVP	-2
MODELO CLÍNICO	
Baja probabilidad de TVP	≤ 0 puntos
Moderada probabilidad de TVP	1 ó 2 puntos
Alta probabilidad de TVP	≥ 3 puntos

IX.5. ANEXO V

MODELO DE WELLS DE 10 PREDICTORES¹⁴⁷

PREDICTORES	PUNTUACIÓN
Cáncer activo (6 meses previos)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de los miembros inferiores	1
Encamamiento reciente (> 3 días) o cirugía mayor (<i>< 12 semanas que requiera anestesia general o regional</i>)	1
Dolor localizado en el territorio del sistema venoso profundo	1
Hinchazón de toda la pierna	1
Hinchazón de la pantorrilla > 3 cm comparada con el miembro asintomático (medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema con fóvea (<i>limitado</i> al miembro sintomático)	1
Venas colaterales superficiales (no varicosas)	1
<i>TVP previa documentada</i>	1
Diagnóstico alternativo al menos igual de probable que el de TVP	- 2
MODELO CLÍNICO	
Baja probabilidad de TVP	<i>≤ 0 puntos</i>
Moderada probabilidad de TVP	<i>1 ó 2 puntos</i>
Alta probabilidad de TVP	<i>≥ 3 puntos</i>

En cursiva las modificaciones respecto al modelo de 9 predictores

IX.6. ANEXO VI**MODELO DE WELLS DE 10 PREDICTORES SIMPLIFICADO**¹⁴⁸

PREDICTORES	PUNTUACIÓN
Cáncer activo (6 meses previos)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de los miembros inferiores	1
Encamamiento reciente (> 3 días) o cirugía mayor (<i>≤ 12 semanas) que requiera anestesia general o regional</i>)	1
Dolor localizado en el territorio del sistema venoso profundo	1
Hinchazón de toda la pierna	1
Hinchazón de la pantorrilla > 3 cm comparada con el miembro asintomático (medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema con fóvea (<i>limitado</i> al miembro sintomático)	1
Venas colaterales superficiales (no varicosas)	1
<i>TVP previa documentada</i>	1
Diagnóstico alternativo al menos igual de probable que el de TVP	- 2
MODELO CLÍNICO	
TVP improbable	<i>≤ 1 punto</i>
TVP probable	<i>≥ 2 puntos</i>

En cursiva las modificaciones respecto al modelo de 9 predictores

IX.7. ANEXO VII**MODELO DE LENNOX**¹⁴⁹

PREDICTORES	PUNTUACIÓN
FACTORES PRIMARIOS	
Cáncer activo en los últimos 6 meses	3
Encamamiento reciente, inmovilización del miembro o cirugía mayor (< 4 semanas)	3
Dolor localizado en el sistema venoso profundo	3
Hinchazón del muslo o pantorrilla > 3 cm comparado con el miembro asintomático	3
Historia familiar de TVP (≥ 2 familiares de primer grado con antecedentes de TVP)	3
FACTORES SECUNDARIOS	
Traumatismo reciente en la pierna sintomática (< 60 días)	1
Edema unilateral con fóvea en el miembro sintomático	1
Venas superficiales dilatadas (no varicosas) limitadas al miembro sintomático	1
Hospitalización en los 6 meses previos	1
Eritema limitado al miembro sintomático	1
MODELO CLÍNICO	
Bajo riesgo de TVP	<i>≤ 5 puntos</i>
Moderado riesgo de TVP	<i>6 – 10 puntos</i>
Alto riesgo de TVP	<i>≥ 11 puntos</i>

IX.8. ANEXO VIII**MODELO DE JANES Y ASHFORD**¹⁵⁰

PREDICTORES	
<p>Antecedentes previos de TVP o EP Cáncer activo (6 meses previos) Parálisis, paresia o reciente inmovilización de los miembros inferiores Encamamiento (> 3 días) y/o cirugía mayor (< 4 semanas) Embarazo Historia familiar importante de TVP (≥ 2 familiares de primer grado) Hinchazón del muslo y la pantorrilla (debe medirse) Hinchazón de la pantorrilla > 3 cm respecto del lado asintomático (medida 10 cm por debajo de la meseta tibial) Dolor localizado a lo largo del sistema venoso</p>	
MODELO CLÍNICO	
Bajo riesgo de TVP	<i>0 predictores</i>
Alto riesgo de TVP	<i>≥ 1 predictor</i>

IX.9. ANEXO IX

MODELO DE RUIZ-GIMÉNEZ¹⁵¹

PREDICTORES
<p>FACTORES PRIMARIOS</p> <ul style="list-style-type: none"> Cáncer activo en los 6 meses previos Parálisis de los miembros inferiores o inmovilización (> 4 días) Cirugía mayor de más de 30 minutos bajo anestesia general (< 4 semanas) Historia de TVP en familiares de primer grado (≥ 2 familiares afectados) Antecedentes personales de ETEV Embarazo, puerperio o tratamiento con anticonceptivos Aumento del perímetro de toda la extremidad inferior Cordón venoso a lo largo del sistema venoso profundo Perímetro de la pantorrilla mayor de 3 cm respecto a la contralateral (medida 10 cm debajo de la tuberosidad tibial) <p>CRITERIOS MENORES</p> <ul style="list-style-type: none"> Traumatismo reciente en la pierna sintomática (< 60 días) Hospitalización en los 6 meses previos Antecedentes personales de infarto agudo de miocardio reciente (< 3 meses), insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad pulmonar obstructiva crónica Obesidad (IMC > 29 kg/m² o peso superior al 20 % del ideal) Eritema y/o edema sólo en la pierna sintomática Venas superficiales colaterales sólo en la pierna sintomática
MODELO CLÍNICO
<p>ALTA PROBABILIDAD DE TVP PROXIMAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>3 o más criterios mayores, sin un diagnóstico alternativo.</i> ▪ <i>2 o más criterios mayores, con 2 o más criterios menores y sin un diagnóstico alternativo.</i> <p>BAJA PROBABILIDAD DE TVP PROXIMAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>1 criterio mayor, con 2 o menos criterios menores y con un diagnóstico alternativo.</i> ▪ <i>1 criterio mayor, con 1 o ningún criterio menor y sin un diagnóstico alternativo.</i> ▪ <i>3 o menos criterios menores con un diagnóstico alternativo.</i> ▪ <i>2 o menos criterios menores sin un diagnóstico alternativo.</i> <p>MODERADA PROBABILIDAD DE TVP PROXIMAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Resto de posibilidades.</i>

IX.10. ANEXO X**MODELO DE KAHN**¹⁵²

PREDICTORES	
Sexo varón	
Cirugía ortopédica (rodilla o cadera) < 6 meses	
Aumento de temperatura	
Venas superficiales dilatadas	
MODELO CLÍNICO	
Baja probabilidad de TVP	<i>0 predictores</i>
Moderada probabilidad de TVP	<i>1 ó 2 predictores</i>
Alta probabilidad de TVP	<i>3 ó 4 predictores</i>

IX.11. ANEXO XI**MODELO DE MOTYKIE**¹⁵³

PREDICTORES	PUNTUACIÓN
Historia de TVP o EP	4
Cáncer	3
Edad superior a 70 años	2
Inmovilización previa (> 72 horas)	2
Hipercoagulabilidad	2
Edema en la pierna	1
Cirugía mayor previa	1
MODELO CLÍNICO	
Bajo riesgo de TVP	≤ 1 punto
Moderado riesgo de TVP	2 – 4 puntos
Alto riesgo de TVP	≥ 5 puntos

IX.12. ANEXO XII**MODELO AMBULATORIO**¹⁵⁴

PREDICTORES	PUNTUACIÓN
Sexo masculino	1
Parálisis del miembro inferior o inmovilización	1
Encamamiento > 3 días	1
Aumento del miembro inferior (> 3 cm)	1
Dolor unilateral en el miembro inferior	1
Otro diagnóstico al menos tan verosímil como el de TVP	- 1
MODELO CLÍNICO	
Baja probabilidad de TVP	≤ 0 puntos
Moderada probabilidad de TVP	1 ó 2 puntos
Alta probabilidad de TVP	≥ 3 puntos

IX.13. ANEXO XIII**MODELO HAMILTON¹⁵⁵**

PREDICTORES	PUNTUACIÓN
Inmovilización con yeso del miembro inferior sintomático	2
Cáncer activo (< 6 meses)	2
Alta sospecha clínica de TVP sin otras posibilidades diagnósticas	2
Encamamiento (> 3 días) o cirugía reciente (< 4 semanas)	1
Sexo masculino	1
Circunferencia de la pantorrilla > 3 cm en el lado afectado (medido 10 cm bajo la tuberosidad tibial)	1
Eritema	1
MODELO CLÍNICO	
TVP improbable	≤ 2 puntos
TVP probable	≥ 3 puntos

IX.14. ANEXO XIV**MODELO CLÍNICO DE JOHANNING¹⁶⁰**

PREDICTORES	
Dímero D positivo Incremento unilateral de la circunferencia de la pantorrilla > 2 cm (medida 10 cm por debajo de la rótula)	
MODELO CLÍNICO	
Baja probabilidad de TVP proximal	<i>0 predictores</i>
Alta probabilidad de TVP proximal	<i>1 ó 2 predictores</i>

IX.15. ANEXO XV**MODELO CLÍNICO DE OUDEGA¹⁶¹**

PREDICTORES	PUNTUACIÓN
Sexo masculino	1
Uso de anticonceptivos orales	1
Cáncer activo (< 6 meses)	1
Cirugía reciente (< 4 semanas)	1
Ausencia de traumatismo (< 4 semanas)	1
Distensión de las venas colaterales en el miembro sintomático	1
Diferencia ≥ 3 cm en la circunferencia de ambas pantorrillas	2
Dímero D positivo	6
MODELO CLÍNICO	
Riesgo muy bajo de TVP proximal	≤ 3 puntos
Riesgo bajo de TVP proximal	4 – 6 puntos
Riesgo moderado de TVP proximal	7 – 9 puntos
Riesgo alto de TVP proximal	≥ 10 puntos

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Girard P, Sanchez O, Leroyer C, Musset D, Meyer G, Stern JB et al. Deep vein thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. Prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128:1593-1600.
2. López-Beret P, Pinto JM, Romero A, Orgaz A, Fontcuberta J, Oblas M. Systematic study of occult pulmonary thromboembolism in patients with deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2001; 33:515-521.
3. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J et al. The Worcester venous thromboembolism study. A population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21:722-727.
4. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammenstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5:692-699.
5. 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.
6. Grupo multidisciplinar para el estudio de la enfermedad tromboembólica en España. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Madrid: SEMI, 2006.
7. Calvo Romero JM, Arévalo Lorigo JC, Romero Requena J, Pérez Alonso JL, Ortiz Descane C, Gutiérrez Montaña C et al. Enfermedad tromboembólica venosa en un área rural del sur de Extremadura (España). *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22:465-468.
8. Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M. Venous

- thromboembolism in Spain. Comparison between administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med* 2008; 19:443-446.
9. White RH, Keenan CR. Effect of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb Res* 2009; 123(suppl 4):S11-S17.
 10. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32:651-658.
 11. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:122-130.
 12. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis?. *JAMA* 1998; 279:1094-1099.
 13. Furlan JC, Fehlings MG. Role of screening tests for deep venous thrombosis in asymptomatic adults with acute spinal cord injury: an evidence-based analysis. *Spine* 2007; 32:1908-1916.
 14. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol* 2009; 145:286-295.
 15. Shbaklo H, Kahn SR. Long-term prognosis after venous thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2008; 15:494-498.
 16. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Douketis JD, Emert C, Goldberg RJ. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester venous thromboembolism study. *Arch Intern Med* 2008; 168:425-430.
 17. Gabriel Botella F. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20:447-450.
 18. Lozano Sánchez FS, Areitio-Aurtena Bolumburu A. Calidad de vida y enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc)* 2008; 131(Supl 2):2-9.

19. Cervantes J, Rojas G. Virchow's Legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *World J Surg* 2005; 29:S30-S34.
20. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32:209-212.
21. Becattini C, Agnelli G. Pathogenesis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:360-364.
22. Pavic M, Debourdeau, Aletti M, Farge-Bancel D, Rousset H. Maladie veineuse thromboembolique et cancer. *Rev Med Interne* 2006; 27:313-322.
23. López JA, Kearon C, Lee AYY. Deep venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:439-456.
24. Zhou J, May L, Liao P, Gross PL, Weitz JI. Inferior vena cava ligation rapidly induces tissue factor expression and venous thrombosis in rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:863-869.
25. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous thrombosis. *Q J Med* 2006; 99:581-593.
26. Poelkens F, Thijssen DH, Kersten B, Scheurwater H, van Laarhoven EW, Hopman MT. Counteracting venous stasis during acute lower leg immobilization. *Acta Physiol (Oxf)* 2006; 186:111-118.
27. Lawall H, Hoffmanns W, Hoffmanns P, Rapp U, Ames M, Pira A et al. Prevalence of deep vein thrombosis (DVT) in non-surgical patients at hospital admission. *Thromb Haemost* 2007; 98:765-770.
28. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, Wakefield TW, Khuri S, Henderson WG et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007; 45:335-342.
29. Green D, Sullivan S, Simpson J, Soltysik RC, Yarnold PR. Evolving risk for thromboembolism in spinal cord injury (SPIRATE Study). *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84:420-422.

30. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98:793-795.
31. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:223-233.
32. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359:2025-2033.
33. West J, Perrin K, Aldington S, Weatherall M, Beasley R. A case-control study of seated immobility at work as a risk factor for venous thromboembolism. *J R Soc Med* 2008; 101:237-243.
34. Sanchez O. Trombose veineuse et voyages aériens. *Rev Med Interne* 2008; 29:445-448.
35. Khilanani R, Dandolu V. Extensive iliac vein thrombosis as a rare complication of a uterine leiomyoma: a case report. *J Reprod Med* 2007; 52:537-538.
36. Knaggs AL, Delis KT, Mason P, Macleod K. Perioperative lower limb venous haemodynamics in patients under general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94:292-295.
37. Zaw HM, Osborne IC, Pettit PN, Cohen AT. Risk factors for venous thromboembolism in orthopedic surgery. *Isr Med Assoc J* 2002; 4:1040-1042.
38. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009; 113:3911-3917.
39. Zonder JA. Thrombotic complications of myeloma therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:348-355.
40. Tiganas D, Durant R, Raschilas F, Blain H, Tigoulet F, Mitermite N et al. Intérêt du score de probabilité clinique dans le diagnostic de thrombose veineuse profonde en gériatrie. *Rev Med Interne* 2005;

- 26:931-937.
41. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Role of selectins and fibrinolysis in VTE. *Thromb Res* 2009;123(suppl 4):S35-S40.
 42. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999; 340:1555-1564.
 43. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003; 138:128-134.
 44. Bick RL. Hereditary and acquired thrombophilic disorders. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12:125-135.
 45. Lidegaard O, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65:187-196.
 46. Mok CC, Tang SSK, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus. A comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2774-2782.
 47. Sam RC, Wong M, Adam DJ, Fegan C, Silverman SH, Bradbury AW. The association between raised coagulation factor levels and venous thrombo-embolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30:539-544.
 48. Franchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2006; 95:401-413.
 49. Hull RP, Goldsmith DJ. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008; 336:1185-1189.
 50. Gabriel Botella F, Labiós Gómez M, Brasó Aznar JV. Trombosis venosa profunda: presente y futuro. *Med Clin (Barc)* 2000; 114:584-596.
 51. Kawai Y, Matsumoto Y, Watanabe K, Yamamoto H, Satoh K, Murata M et al. Hemodynamic forces modulate the effects of cytokines on fibrinolytic activity of endothelial cells. *Blood* 1996; 87:2314-2321.

52. Thomas DP, Roberts HR. Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis. *Ann Intern Med* 1997; 126:638-644.
53. Markel A. Origin and natural history of deep vein thrombosis of the legs. *Semin Vasc Med* 2005; 5:65-74.
54. Markel A, Meissner M, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE. Deep venous thrombosis: rate of spontaneous lysis and thrombus extension. *Int Angiol* 2003; 22:376-382.
55. Meissner MH, Zierler BK, Bergelin RO, Chandler WL, Strandness DE. Coagulation, fibrinolysis, and recanalization after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2002; 35:278-285.
56. García-Fuster MJ, Fernández C, Forner MJ, Vayá A. Estudio prospectivo de los factores de riesgo y las características clínicas de la enfermedad tromboembólica en pacientes jóvenes. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:217-219.
57. Sellier E, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Thiel H, Couturier P et al. Risk factors for deep vein thrombosis in older patients: a multicenter study with systematic compression ultrasonography in postacute care facilities in France. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:224-230.
58. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2007; 167:935-943.
59. Prandoni P. Acquired risk factors of venous thromboembolism in medical patients. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35:128-132.
60. Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni 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; 3:1459-1466.
61. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of

- thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94:750-759.
62. Russell MW, Taylor DC, Cummins G, Huse DM. Use of managed care claims data in the risk assessment of venous thromboembolism in outpatients. *Am J Manag Care* 2002; 8:S3-S9.
63. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160:3415-3420.
64. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, Mismetti P, Rosencher N. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. *Haematologica* 2003; 88:1410-1421.
65. Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86:395-403.
66. Jiménez Gil R, Miñano Pérez A, Bercial Arias J, Bernabeu Pascual F, Sansegundo Romero E. Agenesis of the inferior vena cava associated with lower extremities and pelvic venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2006; 44:1114-1146.
67. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93:259-262.
68. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005; 165:1782-1787.
69. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110:2339-2346.
70. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107:117-121.

71. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery. The @RISTOS Project. *Ann Surg* 2006; 242:89-95.
72. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006; 119:60-68.
73. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118:555-568.
74. Seddighzadeh A, Shetty R, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in patient with active cancer. *Thromb Haemost* 2007; 98:656-661.
75. Keenan CR, White RH. Age as a risk factor for venous thromboembolism after major surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:398-402.
76. Bagaria V, Modi N, Panghate A, Vaidya S. Incidence and risk factors for development of venous thromboembolism in Indian patients undergoing major orthopaedic surgery: results of a prospective study. *Postgrad Med J* 2006; 82:136-139.
77. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446-455.
78. Vaughan P, Gardner J, Peters F, Wilmott R. Risk factors for venous thromboembolism in general surgical patients. *Isr Med Assoc J* 2002; 4:1037-1039.
79. Lyman S, Sherman S, Carter TI, Bach PB, Mandl LA, Marx RG. Prevalence and risk factors for symptomatic thromboembolic events after shoulder arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 448:152-156.
80. Parker MJ, Handoll HH, Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD000521.

81. González Della Valle A, Serota A, Go G, Sorriaux G, Sculco TP, Sharrock NE et al. Venous thromboembolism is rare with a multimodal prophylaxis protocol after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 444:146-153.
82. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton J. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143:697-706.
83. Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann Emerg Med* 2009; 54:147-152.
84. Cannegieter SC, Doggen CJM, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA Study). *PLoS Medicine* 2006; 3:e307.
85. Nesheiwat F, Sergi AR. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism following cast immobilization of the lower extremity. *J Foot Ankle Surg* 1996; 35:590-594.
86. Yablon SA, Rock WA, Nick TG, Sherer M, McGrath CM, Goodson KH. Deep vein thrombosis: prevalence and risk factors in rehabilitation admissions with brain injury. *Neurology* 2004; 63:485-491.
87. Bosson JL, Pouchain D, Bergmann JF. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med* 2006; 260:168-176.
88. Spannagl M, Heinemann LA, DoMinh T, Assmann A, Schramm W, Schürmann R. Comparison of incidence/risk of venous thromboembolism (VTE) among selected clinical and hereditary risk markers: A community-based cohort study. *Thromb J* 2005; 3:8
89. van Weert H, Dolan G, Wichers I, De Vries C, Ter Riet G, Buller H.

- Spontaneous superficial venous thrombophlebitis: Does it increase risk for thromboembolism?. *J Fam Pract* 2006; 55:52-57.
90. Farmer-Boatwright MK, Roubey RA. Venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:321-325.
91. Locht H, Wiik A. IgG and IgM isotypes of anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies reflect different forms of recent thrombo-embolic events. *Clin Rheumatol* 2006; 25:246-250.
92. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am J Med* 2002; 113:636-642.
93. Wells PS, Langlois NJ, Webster MA, Jaffey J, Anderson JA. Elevated factor VIII is a risk factor for idiopathic venous thromboembolism in Canada – is it necessary to define a new upper reference range for factor VIII?. *Thromb Haemost* 2005; 93:842-846.
94. Meijers JCM, Tekelenburg WLH, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342:696-701.
95. Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Daurès JP, Quéré I, Dautzat M et al. Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *J Thromb Haemost* 2007; 5:700-707.
96. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82:610-619.
97. Lee R. Factor V Leiden: a clinical review. *Am J Med Sci* 2001; 322:88-102.
98. Farmer RDT, Lawrenson RA, Thompson CR, Kennedy JG, Hambleton IR. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349:83-88.

99. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risk for women. *Br J Haematol* 2004; 126:443-454.
100. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339:b2921. doi: 10.1136/bmj.b2921.
101. van Kesteren PJM, Asscheman H, Megens JAJ, Gooren LJG. Mortality and morbidity in transsexual subjects treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:337-342.
102. Sare GM, Gray LJ, Bath PMW. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2008; 29:2031-2041.
103. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER study. *Circulation* 2007; 115:840-845.
104. Sullivan PS, Dworkin MS, Jones JL, Hooper WC. Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. *AIDS* 2000; 14:321-324.
105. Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G, Leroyer C, Mottier D et al. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21:643-650.
106. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008; 99:338-342.
107. Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Beyssier L, Elias A et al. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities. A multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. *Arch Intern Med* 2003; 163:2613-2618.
108. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous

thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007; 167:1471-1475.

109. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86:452-463.
110. van Stralen KJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. Minor injuries as a risk factor for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2008; 168:21-26.
111. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:700-707.
112. Small M, Lowe GD, Forbes CD, Thomson JA. Thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983; 19:503-511.
113. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367:1075-1079.
114. Klein SK, Slim EJ, De Kruif MD, Keller TT, Ten Cate H, van Gorp ECM et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *Neth J Med* 2005; 63:129-136.
115. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, Najjar R, Stein PD. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost* 2009; 101:134-138.
116. Calvo-Alén J, Toloza SMA, Fernández M, Bastian HM, Fessler BJ, Roseman JM et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). *Arthritis Rheum* 2005; 52:2060-2068.
117. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC et al. High incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's clinical occurrence of thrombosis (WeCLOT) study. *Ann Intern Med* 2005; 142:620-626.

- 118.** Alpsyoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007; 157:901-906.
- 119.** Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Olson RE. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Med* 2007; 8:253-257.
- 120.** Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost* 2006; 96:488-491.
- 121.** Pullarkat V, Ngo M, Iqb al S, Espina B, Liebman HA. Detection of lupus anticoagulant identifies patients with autoimmune haemolytic anaemia at increased risk for venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2002; 118:1166-1169.
- 122.** Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risk, aoutcome. An overview. *J Thromb Haemost* 2007; 5:642-645.
- 123.** Austin H, Key NS, Benson JM, Lally C, Dowling N, Whitsett C et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood* 2007; 110:908-912.
- 124.** Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005; 23:2224-2232.
- 125.** Chim CH, Kwong YL, Lie AKW, Ma SK, Chan CC, Wong LG et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia. Prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis and leukemia. *Arch Intern Med* 2005; 165:2651-2658.
- 126.** Ohira T, Cushman M, Tsai MY, Zhang Y, Heckbert SR, Zakai NA et al. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism

Etiology (LITE). *J Thromb Haemost* 2007; 5:1455-1461.

127. Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med* 2008; 121:226-230.
128. Poli D, Zanazzi M, Antonucci E, Marcucci R, Rosati A, Bertoni E et al. High rate of recurrence in renal transplant recipients after a first episode of venous thromboembolism. *Transplantation* 2005; 80:789-793.
129. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism. A meta-analysis. *Circulation* 2008; 117:93-102.
130. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, Averell PA, Griffin JH. High-Density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation* 2005; 112:893-899.
131. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sorensen H et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1891-1896.
132. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1011-1017.
133. Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutierrez Tous R, Marín León I et al. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI, 2007.
134. Ray JG, Lonn E, Yi Q, Rathe A, Sheridan P, Kearon C et al. Venous thromboembolism in association with features of the metabolic syndrome. *QJM* 2007; 100:679-684.
135. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353:1167-1173.

136. Heit JA, O'Fallon M, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162:1245-1248.
137. Laupacis A, Sekar N, Stiel I. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standars. *JAMA* 1997; 277:488-494.
138. Vine HS, Hillman B, Hessel SJ. Deep venous thrombosis: predictive value of signs and symptoms. *Am J Roentgenol* 1981; 136:167-171.
139. Cohan RH, Dunnick NR. Intravascular contrast media: adverse reactions. *Am J Roentgenol* 1987; 149:665-670.
140. Bettmann MA, Robbins A, Braun SD, Wetzner S, Dunnick NR, Finkelstein J. Contrast venography of the leg: diagnostic efficacy, tolerance, and complication rates with ionic and nonionic contrast media. *Radiology* 1987; 165:113-116.
141. Heijboer H, Cogo A, Büller HR, Prandoni P, ten Cate JW. Detection of deep vein thrombosis with impedance plethysmography and real-time compression ultrasonography in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1901-1903.
142. Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. *Radiology* 1999; 211:9-24.
143. Landefeld CS, McGuire E, Cohen AM. Clinical findings associated with acute proximal deep vein thrombosis: a basis for quantifying clinical judgement. *Am J Med* 1990; 88:382-388.
144. Nypaver TJ, Shepard AD, Kiell CS, McPharlin M, Fenn N, Ernst CB. Outpatient duplex scanning for deep vein thrombosis: parameters predictive of a negative study result. *J Vasc Surg* 1993; 18:821-826.
145. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:1326-1330.

146. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350:1795-1798.
147. Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V et al. Combined use of clinical assessment and D-dimer to improve the management with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost* 2003; 1:645-651.
148. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1227-1235.
149. Lennox AF, Delis KT, Serunkuma S, Zarka ZA, Daskalopoulou SE, Nicolaides AN. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer test in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. *J Vasc Surg* 1999; 30:794-804.
150. Janes S, Ashford N. Use of a simplified clinical scoring system and D-dimer testing can reduce the requirement for radiology in the exclusion of deep vein thrombosis by over 20 %. *Br J Haematol* 2001; 112:1079-1082.
151. Ruiz-Giménez N, Frieria A, Sánchez Moliní P, Caballero P, Rodríguez-Salvanés F, Suárez C. Trombosis venosa profunda en miembros inferiores en un servicio de urgencias. Utilidad de un modelo clínico de estratificación de riesgo. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:529-533.
152. Kahn SR, Joseph L, Abenhaim L, Leclerc JR. Clinical prediction of deep vein thrombosis in patients with leg symptoms. *Thromb Haemost* 1999; 81:353-357.
153. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, Zebala LP, Lee CE, Finke NM et al. Risk factor assessment in the management of patients with suspected deep venous thrombosis. *Int Angiol* 2000; 19:47-51.
154. Constans J, Boulinet C, Salmi R, Saby JC, Nelzy ML, Baudouin P et al. Comparison of four clinical prediction scores for the diagnosis of lower

- limb deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med* 2003; 115:436-440.
- 155.** Subramaniam RM, Chou T, Heath R, Allen R. Importance of pretest probability score and d-dimer assay before sonography for lower limb deep vein thrombosis. *Am J Roentgenol* 2006; 186:202-212.
- 156.** Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis?. *JAMA* 2006; 295:199-207.
- 157.** Tamariz LJ, Eng J, Segal JB, Krishnan JA, Bolger DT, Streiff MB et al. Usefulness of clinical prediction rules for the diagnosis of venous thromboembolism: a systematic review. *Am J Med* 2004; 117:676-684.
- 158.** Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review of the evidence on diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med* 2007; 5:63-73.
- 159.** Moody J, Hafner JW. The evidence-based diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Emerg Med* 2009; 54:461-464.
- 160.** Johanning JM, Franklin DP, Thomas DD, Elmore JR. D-dimer and calf circumference in the evaluation of outpatient deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2002; 36:877-880.
- 161.** Oudega R, Moons KGM, Hoes AW. Ruling out deep vein thrombosis in primary care. A simple diagnostic algorithm including D-dimer testing. *Thromb Haemost* 2005; 94:200-205.
- 162.** Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004; 329:821-829.
- 163.** Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2465-2470.
- 164.** Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T et

- al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Fam Med* 2007; 5:57-62.
165. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1695-1702.
166. Becattini C, Agnelli G, Emmerich J, Bura A, Weitz JI. Initial treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2006; 96:242-250.
167. Arnason T, Wells PS, Forster AJ. Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2007; 97:195-201.
168. Blättler W, Martinez I, Blättler IK. Diagnosis of deep venous thrombosis and alternative diseases in symptomatic outpatients. *Eur J Intern Med* 2004; 15:305-311.
169. Dryjski M, O'Brien-Irr MS, Harris LM, Hassett J, Janicke D. Evaluation of a screening protocol to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis among emergency department patients. *J Vasc Surg* 2001; 34:1010-1015.
170. Martí-Maestre FX, Cairols-Castellote MA, Romera A, Herranz C. Diagnóstico en urgencias de la trombosis venosa de miembros inferiores: valor de los criterios clínicos unidos al dímero D. *Angiología* 2005; 57:219-224.
171. Ebell MH. Evaluation of the patient with suspected deep vein thrombosis. *J Fam Pract* 2001; 50:167-171.
172. Smithline HA, Mader TJ, Ali FMN, Cochi MN. Determining pretest probability of DVT: clinical intuition vs. validated scoring systems. *Am J Emerg Med* 2003; 21:161-162.
173. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight

- heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140:175-183.
174. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:257S-298S.
175. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD001100.
176. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133:340S-380S.
177. Porras Leal L, Marchán Carranza E, Gijón Rodríguez J, Vélez Navarro R. Pseudotrombosis bilateral. *Rev Clin Esp* 2000; 200:107.
178. González de la Puente MA, Rasero Moreno C, Bullón Terrón M, Ollero Baturone M. Trombosis venosa profunda. Un proceso sobrediagnosticado. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:519.
179. Illig KA, Eagleton MJ, Shortell CK, Ouriel K, DeWeese JA, Green RM. Ruptured popliteal artery aneurysm. *J Vasc Surg* 1998; 27:783-787.
180. Consejería de Salud. Caminando hacia la excelencia. II Plan de calidad del sistema sanitario público de Andalucía 2005 - 2008. Sevilla: Junta de Andalucía; 2005.
181. Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2001; 110:33-40.
182. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous

- thromboembolism. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:135-140.
- 183.** Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M et al. Chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1302-1311.
- 184.** Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009; 169:342-350.
- 185.** Dale S, Gogstad GO, Brosstad F, Godal HC, Holtlund J, Mork E et al. Comparison of three D-dimer assays for the diagnosis of DVT: ELISA, latex and an immunofiltration assay (Nycocard D-Dimer). *Thromb Haemos* 1994; 71:270-274.
- 186.** Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470.
- 187.** Moons KG, Harrell FE, Steyerberg EW. Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients?. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:1054-1055.
- 188.** Toll DB, Oudega R, Bulten RJ, Hoes AW, Moons KGM. Excluding deep vein thrombosis safely in primary care. Validation study of a simple diagnostic rule. *J Fam Pract* 2006; 55:613-618.
- 189.** Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EAM, Koopman MMW et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002; 162:907-911.
- 190.** Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Lewandowski B. SimpliRED D-dimer can reduce the diagnostic tests in suspected deep vein thrombosis. *Lancet* 1998; 351:1405-1406.
- 191.** Carrier M, Lee AY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding

- deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2008; 123:177-183.
- 192.** Aguilar C, Del Villar V. Diagnostic performance of D-dimer is lower in elderly outpatients with suspected deep venous thrombosis. *Br J Haematol* 2005; 130:803-804.
- 193.** Subramaniam RM, Heath R, Cox K, Chou T, Stewart J, Sleight J. Does an immunochromatographic D-dimer exclude acute lower limb deep venous thrombosis?. *Emerg Med Australas* 2006; 18:457-463.
- 194.** Trujillo-Santos AJ, García de Lucas MD, Ríos-Tamayo R, Jiménez-Puente A, García Sánchez JE. Valoración diagnóstica clínica y analítica de la trombosis venosa profunda de miembros inferiores. *Med Clin (Barc)* 2000; 114:46-49.
- 195.** de Oliveira A, França GJ, Vidal EA, Stalke PS, Baroncini LA. Duplex scan in patients with clinical suspicion of deep venous thrombosis. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6:53.
- 196.** Smith C, Mensah A, Mal S, Worster A. Is pretest probability assessment on emergency department patients with suspected venous thromboembolism documented before SimpliRED D-dimer testing?. *CJEM* 2008; 10:519-523.
- 197.** Brehaut JC, Stiell IG, Visentin L, Graham ID. Clinical decision rules "in the real world": how a widely disseminated rule is used in everyday practice. *Acad Emerg Med* 2005; 12:948-957.
- 198.** Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99:229-234.
- 199.** Bigaroni A, Perrier A, Bounameaux H. Is clinical probability assessment of deep vein thrombosis by a score really standardized? *Thromb Haemost* 2000; 83:788-789.
- 200.** Penalzoza A, Laureys M, Wautrecht C, Lheureux P, Motte S. Accuracy and safety of pretest probability assessment of deep vein thrombosis

- by physicians in training using the explicit Wells clinical model. *J Thromb Haemost* 2006; 4:278-281.
- 201.** Nordenholz KE, Naviaux NW, Stegelmeier K, Haukoos JS, Wolf SJ, McCubbin T et al. Pulmonary embolism risk assessment screening tools: the interrater reliability of their criteria. *Am J Emerg Med* 2007; 25:285-290.
- 202.** Oudega R, Hoes AW, Moons KGM. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med* 2005; 143:100-107.
- 203.** Penaloza A, Mélot C, Dochy E, Blocklet D, Gevenois PA, Wautrecht PC et al. Assessment of pretest probability of pulmonary embolism in the emergency department by physicians in training using the Wells model. *Thromb Res* 2007; 120:173-179.
- 204.** Bergqvist D. Geographical aspects of postoperative venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3:26-27.
- 205.** Klatsky AL, Baer D. What protects Asians from venous thromboembolism?. *Am J Med* 2004; 116:493-495.
- 206.** Ruiz-Giménez N, Frieria A, Artieda P, Caballero P, Sánchez Moliní P, Morales M et al. Rapid D-dimer test combined a clinical model for deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2004; 91:1237-1246.
- 207.** Aguilar Franco C, Martínez Benedicto A, Martínez Santabárbara A, Del Río Mayor C, Del Villar Sordo V, Vázquez Salvado M et al. Valor diagnóstico del dímero-D en pacientes con baja probabilidad clínica de trombosis venosa profunda en miembros inferiores. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:539-542.
- 208.** Trujillo-Santos J, Herrera S, Page MA, Soto MJ, Raventós A, Sánchez R et al. Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. Findings from the RIETE Registry. *J Vasc Surg* 2006; 44:789-793.
- 209.** Monreal M, Barba R, Tolosa C, Tiberio G, Todolí J, Samperiz AL et al.

- Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the same disease?. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006; 35:133-135.
210. Salama P. Trombosis y cáncer. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27(supl 3):45-51.
211. Zaidi A. Características y retos del envejecimiento de la población: la perspectiva europea. Centro Europeo de Investigación en Política Social. Marzo 2008. (www.euro.centre.org) [consultado el 23-10-2009]
212. Maroto de Agustín A, Moreno Bueno MA, Rubio Moreno MM, Ortiz Valle C, Escobar Rabadán F. Conocimiento y uso de métodos anticonceptivos por la población femenina de una zona de salud. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72:547-558.
213. Richard T, Vanhaeverbeek M, Schleinitz N. Case record: Fever and leg pain in a 23-year-old man. *Rev Med Int* 2008; 29:676-681.
214. Cornuz J, Ghali WA, Hayoz D, Stoianov R, Depairon M, Yersin B. Clinical prediction of deep venous thrombosis using two risk assessment methods in combination with rapid quantitative D-dimer testing. *Am J Med* 2002; 112:198-203.
215. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, Hovens MM, Leeuwenburgh I, Lobatto S et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med* 2002; 113:630-635.
216. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005; 143:129-139.
217. Lecerf JM, Reitz C, de Chasteigner A. Évaluation de la gêne et des complications chez 18.102 patients en surpoids ou obèses. *Presse Med* 2003; 32:689-695.
218. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol*

2007; 56:901-920.

- 219.** Schelbert KB. Comorbidities of obesity. *Prim Care* 2009; 36:271-285.
- 220.** de Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, Perneger T, Reber G, Bounameaux H. Superficial vein thrombosis of lower limbs: influence of factor V Leiden, factor II G20210A and overweight. *Thromb Haemost* 1998; 80:239-241.
- 221.** Kortt M, Baldry J. The association between musculoskeletal disorders and obesity. *Aust Health Rev* 2002; 25:207-214.
- 222.** Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Varonen H, Kalso E et al. Cardiovascular and lifestyle risk factors in lumbar radicular pain or clinically defined sciatica: a systematic review. *Eur Spine J* 2007; 16:2043-2054.
- 223.** Couturaud F, Kearon C, Bates SM, Ginsberg JS. Decrease in sensitivity of D-dimer for acute venous thromboembolism after starting anticoagulant therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13:241-246.
- 224.** Büller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, Joore MA, Moons KG, Oudega R et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009; 150:229-235.
- 225.** Borg JY, Lévesque H, Cailleux N, Franc C, Hellet MF, Courtois H. Rapid quantitative D-dimer assay and clinical evaluation for the diagnosis of clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77:602-603.
- 226.** Bates SM, Kearon C, Crowther M, Linkins L, O'Donnell M, Douketis J et al. A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2003; 138:787-794.
- 227.** Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 81:493-497.

- 228.** Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Taylor DW, Carter C, Turpie AG et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64:622-625.
- 229.** Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George JN et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128:1-7.
- 230.** Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowter MA, Turpie AG, Bates SM. A randomized trial of diagnostic strategies after normal proximal vein ultrasonography for suspected deep venous thrombosis: D-dimer testing compared with repeated ultrasonography. *Ann Intern Med* 2005; 142:490-496.
- 231.** Tagelagi M, Elley CR. Accuracy of the Wells Rule in diagnosing deep vein thrombosis in primary health care. *N Z Med J* 2007; 120:U2705.
- 232.** Ambid-Lacombe C, Cambou JP, Bataille V, Baudoin D, Vassal-Hebrard B, Boccalon H et al. Excellentes performances du score de Wells et du score de Wells modifié dans le diagnostic de thrombose veineuse profonde proximale ou distale chez des patients hospitalisés ou ambulatoires au CHU de Toulouse: étude TVP-PREDICT. *J Mal Vasc* 2009; 34:211-217.
- 233.** Di Nisio M, Rutjes AWS, Büller HR. Combined use of clinical pretest probability and D-dimer test in cancer with clinically suspected deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4:52-57.
- 234.** Aguilar C, del Villar V. Combined D-dimer and clinical probability are useful for exclusion of recurrent deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2007; 82:41-44.
- 235.** Stender MT, Frokjaer JB, Hagedorn Nielsen TS, Larsen TB, Lundbye-Christensen S, Elbrond H et al. Combined use of clinical pre-test probability and D-dimer test in the diagnosis of preoperative deep venous thrombosis in colorectal cancer patients. *Thromb Haemost*

2008; 99:396-400.

- 236.** Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in elderly patients: Influence of age of commonly used diagnostic tests and strategies. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1039-1045.
- 237.** Carrier M, Le Gal G, Bates M, Anderson DR, Wells PS. D-dimer testing in useful to exclude deep vein thrombosis in elderly outpatients. *J Thromb Haemost* 2008; 6:1072-1076.
- 238.** Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J* 2007; 37:607-613.
- 239.** Oostenbrink R, Moons KGM, Bleeker SE, Moll HA, Grobbee DE. Diagnostic research of routine care data: Prospects and problems. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:501-506.
- 240.** Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess* 2006; 10:1-168.
- 241.** Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George JN et al. Predictive value of compression ultrasonography for deep vein thrombosis in symptomatic outpatients: clinical implications of the site of vein noncompressibility. *Arch Intern Med* 2000; 160:309-313.
- 242.** Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:1653-1659.
- 243.** Sevestre MA, Labarère J, Casez P, Bressollette L, Taiar M, Pernod G et al. Accuracy of complete compression ultrasound in ruling out suspected deep venous thrombosis in the ambulatory setting. A

- prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2009; 102:166-72.
- 244.** Subramaniam RM, Heath R, Chou T, Cox K, Davis G, Swarbrick M. Deep venous thrombosis: withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings. *Radiology* 2005; 237:348-352.
- 245.** Páramo JA, Ruiz de Gaona E, García R, Rodríguez P, Lecumberri R. Diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Rev Med Univ Navarra* 2007; 51:13-17.
- 246.** Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006; 175:1087-1092.
- 247.** Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5:296-304.
- 248.** van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, de Wild PJ, Janssen GW, van Uum SH. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing-comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000; 83:191-198.
- 249.** Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35:50-59.
- 250.** Squizzato A, Micieli E, Galli M, Gibson N, Gerdes VE, Dentali F et al. Diagnosis and management of venous thromboembolism: Results of a survey on current clinical practice. *Thromb Res* 2009; doi:10.1016/j.thromres.2009.05.008.
- 251.** Childs JD, Cleland JA. Development and application of clinical prediction rules to improve decision making in physical therapist practice. *Phys Ther* 2006; 86:122-131.
- 252.** Chan WS, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T et al

Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFt" field?.
Ann Intern Med 2009; 151:85-92.

- 253.** 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.
- 254.** Ruiz-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; 100:26-31.