



Original

Riesgo de recurrencia tras retirada de la anticoagulación en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa no provocada: validación externa del nomograma de Viena y del modelo predictivo DASH



Samira Marín-Romero^a, Teresa Elías-Hernández^a, María Isabel Asensio-Cruz^a, Rocío Ortega-Rivera^a, Raquel Morillo-Guerrero^b, Javier Toral^c, Emilio Montero^c, Verónica Sánchez^d, Elena Arellano^d, José María Sánchez-Díaz^e, Macarena Real-Domínguez^f, Remedios Otero-Candelera^a y Luis Jara-Palomares^{a,g,*}

^a Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Neumología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Unidad de Urgencias y Emergencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^d Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^e Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^f Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Málaga, Málaga, España

^g CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de febrero de 2019

Aceptado el 18 de marzo de 2019

On-line el 23 de mayo de 2019

Palabras clave:

Técnicas de apoyo a la toma de decisiones

Tromboembolismo venoso

Estudios de validación

Embolismo pulmonar

Trombosis venosa

R E S U M E N

Introducción: Las escalas predictivas de recurrencias de ETV son útiles para decidir la duración del tratamiento anticoagulante. Aunque hay varias escalas, desconocemos la aplicabilidad de las mismas en nuestro medio. Por ello nos planteamos validar el modelo predictivo DASH y el nomograma de Viena a 12 meses.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes consecutivos no seleccionados con ETV no provocada desde 2006 hasta 2014. Comparamos la capacidad de predecir recurrencias de ETV de la escala DASH y el nomograma de Viena. La validación se realizó estratificando a los pacientes como de bajo o alto riesgo, según cada escala (discriminación) y comparando las recurrencias observadas frente a las esperadas (calibración).

Resultados: De 353 pacientes evaluados, se analizaron 195, con una edad media de 53,5+/-19 años. Hubo 21 recurrencias a 1 año (10,8%, IC95%: 6,8-16%). Según la escala DASH, fueron catalogados de bajo riesgo el 42%, observando ETV recurrente en el grupo de bajo fue del 4,9% (IC95%: 1,3-12%) vs. el grupo de alto riesgo en que fue del 15% (IC95%: 9-23%) (p<0,05). Según el nomograma de Viena, fueron catalogados de bajo riesgo el 30%, observando ETV recurrente en el grupo de bajo vs. alto riesgo en el 4,2% (IC95%: 0,5-14%) vs. 16,2% (IC95%: 9,9-24,4%) (p<0,05).

Conclusiones: Nuestro estudio valida la escala DASH y el nomograma de Viena en nuestra población. El modelo predictivo DASH sería el más aconsejable, tanto por su sencillez como por la capacidad de identificar a más pacientes de bajo riesgo frente al nomograma de Viena (42% vs. 30%).

© 2019 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: luisoneumo@hotmail.com, luisoneumo@gmail.com (L. Jara-Palomares).

Keywords:

Decision support techniques
 Venous thromboembolism
 Validation studies (Publication type)
 Pulmonary embolism
 Venous thrombosis

Risk Of Recurrence After Withdrawal Of Anticoagulation In Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: External Validation Of The Vienna Nomogram And The Dash Prediction Score

A B S T R A C T

Introduction: Scales for predicting venous thromboembolism (VTE) recurrence are useful for deciding the duration of the anticoagulant treatment. Although there are several scales, the most appropriate for our setting has not been identified. For this reason, we aimed to validate the DASH prediction score and the Vienna nomogram at 12 months.

Methods: This was a retrospective study of unselected consecutive VTE patients seen between 2006 and 2014. We compared the ability of the DASH score and the Vienna nomogram to predict recurrences of VTE. The validation was performed by stratifying patients as low-risk or high-risk, according to each scale (discrimination) and comparing the observed recurrence with the expected rate (calibration).

Results: Of 353 patients evaluated, 195 were analyzed, with an average age of 53.5 ± 19 years. There were 21 recurrences in 1 year (10.8%, 95% CI: 6.8%-16%). According to the DASH score, 42% were classified as low risk, and the rate of VTE recurrence in this group was 4.9% (95% CI: 1.3%-12%) vs. the high-risk group that was 15% (95% CI: 9%-23%) ($p < .05$). According to the Vienna nomogram, 30% were classified as low risk, and the rate of VTE recurrence in the low risk group vs. the high risk group was 4.2% (95% CI: 0.5%-14%) vs. 16.2% (95% CI: 9.9%-24.4%) ($p < .05$).

Conclusions: Our study validates the DASH score and the Vienna nomogram in our population. The DASH prediction score may be the most advisable, both because of its simplicity and its ability to identify more low-risk patients than the Vienna nomogram (42% vs. 30%).

© 2019 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como la embolia de pulmón (EP). La ETV tiene una incidencia de 1 por 1000 personas/año, y es la tercera enfermedad cardiovascular, después del síndrome coronario agudo y del ictus¹.

La ETV puede tener diferentes etiologías, y en su mecanismo fisiopatológico intervienen una serie de factores de riesgo unidos a la predisposición individual de cada sujeto, bien sea esta genética o adquirida. Cuando estos factores de riesgo y factores predisponentes son conocidos, se habla de ETV provocada (p. ej. cirugía, la inmovilización, el tratamiento hormonal, el embarazo, puerperio y cáncer). Aún así, aproximadamente un 50% de los casos ocurre en ausencia de un factor precipitante claro y es entonces cuando se habla de ETV no provocada o idiopática²⁻⁴.

Actualmente desconocemos cuál es la duración óptima del tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV no provocado, ya que en los pacientes que se suspende la anticoagulación, el riesgo acumulado de ETV recurrente a 5 años es del 25-30%⁴⁻⁶. Por este motivo se sugiere continuar con tratamiento anticoagulante en caso de que el riesgo de hemorragia no sea elevado⁴⁻⁷. Sin embargo, basado en las evidencias actuales conocemos factores de riesgo que pueden modular el riesgo de recurrencia, como el sexo y el dímero D tras la retirada de la anticoagulación^{5,6,8}. Desde un punto de vista práctico debemos analizar la tasa de letalidad (case fatality rate) de las hemorragias mayores, que es 2-3 veces superior que la tasa de letalidad de la ETV recurrente^{9,10}, y por este motivo se recomienda suspender el tratamiento anticoagulante extendido cuando el riesgo de recurrencia durante el primer año es inferior al 5-8%¹¹⁻¹³.

Para poder evaluar de forma individualizada el riesgo de ETV recurrente en los pacientes con ETV no provocado en los que suspende el tratamiento anticoagulante se han desarrollado y validado varios modelos de predicción clínica^{3,14}, aunque ninguno de ellos se ha validado en España. Dos de las escalas más conocidas y validadas son la escala DASH^{13,15} y el nomograma de Viena^{16,17}. El objetivo de nuestro estudio es realizar una validación externa en nuestro medio de la escala DASH y el nomograma de Viena reevaluando la

calibración de las predicciones (p. ej. la precisión de la probabilidad de ETV recurrente que predicen los modelos comparados con los observados en la nueva cohorte).

Métodos*Diseño del estudio y selección de pacientes*

Estudio retrospectivo de pacientes consecutivos no seleccionados con ETV no provocada valorados en una consulta monográfica, en el periodo comprendido de 2006 hasta 2014.

Criterios de inclusión: pacientes con ETV no provocada que realizaron tratamiento anticoagulante al menos durante 3 meses. Pacientes con ETV no provocada a los que se les suspendió la anticoagulación y se les determinó dímero D 21 días tras la retirada del tratamiento anticoagulante.

Criterios de exclusión: pacientes con ETV provocado atendiendo a criterios ISTH² (cáncer activo, cirugía, inmovilización, traumatismo, hospitalización previa, embarazo o puerperio; anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico positivo).

El diagnóstico definitivo de TVP se estableció mediante venografía o ecografía doppler o compresiva¹⁸. Para la confirmación del diagnóstico de EP, se requirió uno de los siguientes: 1) un defecto de llenado intraluminal en el protocolo de tomografía computarizada de tórax helicoidal con contraste; 2) gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión de alta probabilidad de acuerdo a los criterios PIOPED; o 3) gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión no diagnóstica con TVP de miembro inferior confirmada mediante ecografía doppler o compresiva¹⁹⁻²¹.

Recogida de datos y seguimiento

En todos los pacientes recogimos una serie de variables clínicas entre las que se incluyeron como relevantes, al menos, aquellas para poder validar las dos escalas. Entre ellas se encuentran edad, sexo, comorbilidades (entre las que se encuentra hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, cardiopatía isquémica), localización del evento trombotico, fecha del evento trombotico y de la retirada de la anticoagulación).

Previo a la suspensión, todos los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante, al menos durante 3 meses tal y como indican las guías de práctica clínica^{6,22,23}. Tras la retirada del tratamiento anticoagulante se realizó una determinación del dímero D a los 21+/-5 días y se realizó un seguimiento mínimo de 12 meses tras la retirada del tratamiento, bien en consulta o telefónicamente. En el caso de que el paciente no acudiese a la consulta se contactaba por teléfono, y en caso de ser necesario utilizamos datos administrativos para poder constatar la muerte del paciente, y que no hubiese presentado ETV (se consultó el programa de historia digital hospitalario y el de atención primaria). La sangre periférica se obtuvo mediante venopunción antecubital, a los 21 días de la retirada del tratamiento anticoagulante. El dímero D se realizó mediante el kit Acute Care™ D-dimer test pack de Siemens Healthcare Diagnostics (Newark, DE, EE. UU.), cuyo rango de normalidad es $< 500 \mu\text{g} / \text{L}$.

Los pacientes con sospecha clínica de ETV recurrente se evaluaron usando el mismo método que para el diagnóstico inicial. Los pacientes con sospecha clínica de ETV recurrente se evaluaron usando el mismo método que para el diagnóstico inicial. Los pacientes con sospecha clínica de EP recurrente fueron documentados por gammagrafía de ventilación-perfusión, tomografía computarizada con contraste o angiografía pulmonar. Se consideró diagnóstico de EP recurrente si una gammagrafía pulmonar de alta probabilidad reveló una nueva área de defecto de perfusión segmentaria con alteración de la ventilación o mediante nuevos defectos de repleción en la tomografía axial computarizada helicoidal. Los pacientes con sospecha clínica de TVP recurrente fueron evaluados por ecografía compresiva o doppler, y el diagnóstico de una recurrencia de la TVP requería una clara evidencia de trombosis en, al menos, un segmento de vena proximal previamente no afecto. Esto requería evidenciar falta de compresibilidad en US de un trayecto de las venas proximales previamente compresible. Todas las exploraciones fueron realizadas por expertos en la técnica empleada. Un comité de adjudicación (LJP y SMR) revisó y estableció todas y cada una de las recurrencias.

El objetivo primario del estudio fue la validación externa a 12 meses de las escalas de ETV recurrente DASH y el nomograma

de Viena. La validación se realizó tanto en términos de calibración como de discriminación^{24–26}. Como objetivos secundarios se plantearon: 1) análisis comparativo de la discriminación de las dos escalas; 2) validación externa de las dos escalas a largo plazo. El estudio siguió los principios éticos de acuerdo con la Declaración de Helsinki y contó con la aprobación del comité ético del centro.

La escala DASH valora el D-Dímero elevado tras la suspensión del tratamiento anticoagulante (+2 puntos), la edad ≤ 50 años (+1 punto), el sexo masculino (+1 punto) y el tratamiento hormonal (-2 puntos). La escala considera a los pacientes con bajo o alto riesgo de ETV recurrente si presentaban una puntuación ≤ 1 o ≥ 2 , respectivamente¹⁵. Esta escala se derivó de una cohorte de 1818 pacientes¹⁵ y se validó posteriormente en una cohorte retrospectiva de 827 pacientes¹³. El nomograma de Viena utiliza como variables el sexo, localización de la ETV (EP, TVP proximal o distal), y dímero D tras la retirada del tratamiento anticoagulante. Esta escala se derivó de una cohorte de 925 pacientes¹⁶ y se validó posteriormente en un trabajo con 904 pacientes provenientes de datos de siete estudios¹⁷. En el nomograma de Viena se debe realizar el cálculo de dicha escala para cada uno de los pacientes y posteriormente dividir la muestra en cuatro cuartiles (Q), definiendo como de bajo y alto riesgo a los pacientes en Q₁ y Q₂₋₄, respectivamente¹⁶.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE) y las variables categóricas por frecuencia y porcentaje. La validación externa de los dos modelos se realizó en términos de calibración y discriminación^{24–26}. La calibración la realizamos mediante la comparación de eventos observados vs. esperados. Los datos esperados los obtuvimos de las publicaciones previas de la derivación de la escala DASH¹⁵ y Viena¹⁶. La discriminación de los modelos la evaluamos por el grado en el que el modelo distingue entre los individuos que tienen ETV recurrente frente a los que no. Para ello analizamos el porcentaje de pacientes identificados como de bajo riesgo y utilizamos el área bajo la curva (ROC). Analizamos los intervalos de confianza mediante el método exacto de Clopper-Pearson. Analizamos el tiempo hasta la recurrencia mediante el

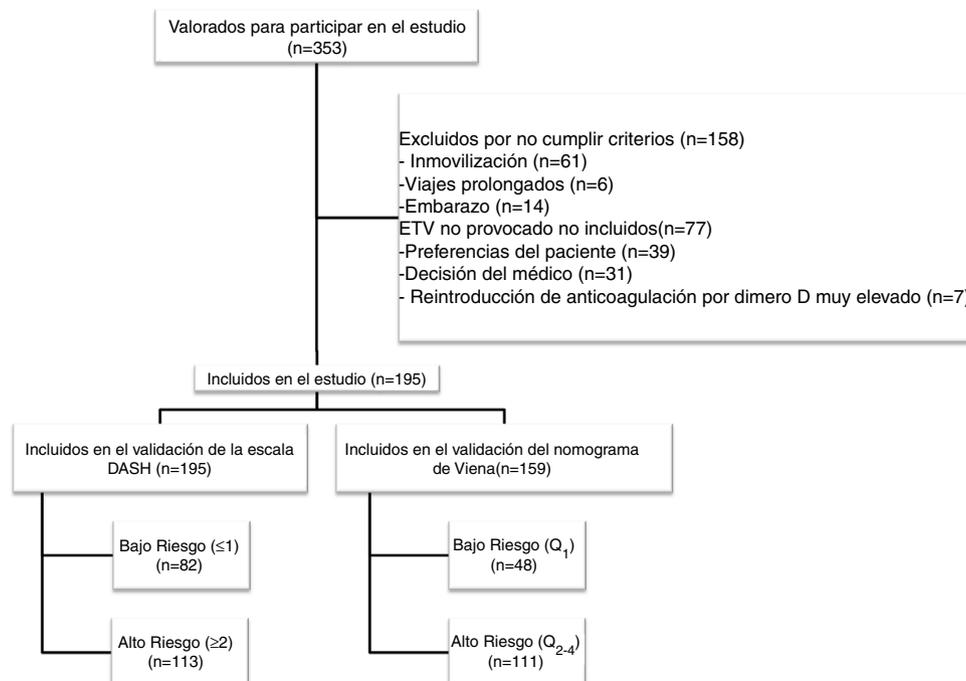


Figura 1. Diagrama de flujo.

método de Kaplan-Meier (prueba de Mantel-Cox Log Rank). Consideramos significación estadística para una $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el paquete IBM SPSS Statistics v20 software.

Cálculo del tamaño de la muestra

Tal y como sugiere el panel de expertos, calculamos un tamaño de la muestra suficiente para que el riesgo de ETV recurrente en el grupo de bajo riesgo fuese $< 5\%$ al año para poder demostrar que en los pacientes con ETV no provocada se podía suspender el tratamiento anticoagulante de forma segura¹². Para identificar diferencias significativas asumimos una tasa de ETV recurrente al año del 5% en el grupo de bajo riesgo y del 14% en el grupo de alto riesgo. Para un nivel de seguridad del 95% ($1-\alpha$), con un poder estadístico del 80%, el tamaño de la muestra mínimo calculado fue de 165 pacientes.

Resultados

Durante el periodo de estudio evaluamos a 353 pacientes, de los cuales 195 cumplieron los criterios de inclusión (diagrama de flujo, figura 1). Todos los pacientes eran caucásicos, con una edad media (+/- desviación estándar [DE]) de 53,5 (+/- 19) años y un predominio de mujeres (57%). La forma de presentación de la ETV fue: TVP (75,4%), EP (14,9%), y TVP con EP (9,7%). El 7,2% (n=14) de los pacientes tenían antecedentes familiares de ETV y el 7% (n=11) tuvieron ETV previo. Entre los pacientes con antecedente personal

Tabla 1
Características de los pacientes incluidos en el estudio

Variables	Pacientes (n=195)
Edad, media (DE)	53,5 (19,2)
Sexo femenino, n (%)	112 (57,4)
Antecedentes personales, n (%)	11 (7,0)
Antecedentes familiares de ETV, n (%)	14 (7,2)
Hipertensión arterial, n (%)	57 (29,2)
Diabetes, n (%)	18 (9,2)
Dislipemia, n (%)	37 (19,0)
Cardiopatía isquémica, n (%)	5 (2,6)
Ictus, n (%)	1 (0,5)
Insuficiencia cardiaca congestiva, n (%)	3 (1,5)
Enfermedad pulmonar crónica, n (%)	14 (7,2)
Síndrome de apneas hipopneas durante el sueño	4 (2,1)
Enfermedad neurológica degenerativa, n (%)	2 (1)
Demencia, n (%)	4 (2,1)
Conectivopatías, n (%)	10 (5,1)
Enfermedad inflamatoria intestinal	4 (2,1)
Hepatopatía, n (%)	3 (1,5)
Patología articular, n (%)	31 (15,9)
Tratamiento hormonal, n (%)	36 (18)
Síndrome varicoso, n (%)	35 (17,9)
Tipo de ETV	
TVP, n (%)	147 (75,4)
EP, n (%)	29 (14,9)
TVP y EP, n (%)	19 (9,7)
Localización TVP	
Proximal, n (%)	135 (91,2)
Distal, n (%)	13 (8,8)
Trombofilia conocida	
Factor V Leiden, n (%)	17 (8,7)
Gen de protrombina, n (%)	15 (7,7)
Trombosis residual, n (%)	46 (23,6)
Síndrome posttrombótico, n (%)	45 (23,1)
Hemorragia durante el tratamiento anticoagulante, n (%)	10 (5,2)
Duración del tratamiento anticoagulante (meses), media (DE)	14,1 (11,9)
Seguimiento (meses) desde la retirada de la anticoagulación, media (DE)	48,3 (35,4)

DE: desviación estándar; EP: embolia de pulmón; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TVP: trombosis venosa profunda.

de ETV (n=11), en el 80% de los casos (n=9) la ETV fue secundaria, y el 20% (n=2) tuvieron una ETV no provocada pero con alto riesgo de sangrado en los que se planificó retirada de tratamiento anticoagulante. La tabla 1 muestra las características principales de los pacientes incluidos.

La hemorragia fue el motivo para plantear la suspensión del tratamiento anticoagulante en un 5,2%. El tiempo medio (+/- DE) de anticoagulación y el tiempo medio de seguimiento tras suspender el tratamiento anticoagulante fue de 14,1 (+/- 11,9) y 48,3 (+/- 35,4) meses, respectivamente.

Con la escala DASH evaluamos los 195 pacientes, y el porcentaje de pacientes catalogados como de bajo y alto riesgo fue del 42% y del 58%, respectivamente. Para aplicar el nomograma de Viena excluimos a los pacientes que realizaban tratamiento hormonal (n=36) analizando una muestra final de 159 pacientes, clasificando como de bajo vs. alto riesgo al 30% y 70%, respectivamente. La figura 2 muestra la curva ROC evaluando la probabilidad de cada una de las escalas de predecir ETV recurrente a 12 meses.

En la validación de la escala DASH (n=195), hubo 21 recurrencias (10,8%, IC95%: 6,8-16%) durante los 12 primeros meses tras la retirada del tratamiento anticoagulante. En el 95% de los casos (n=20) las recurrencias fueron en forma de TVP. La incidencia acumulada en los pacientes de bajo y alto riesgo fue del 4,9% (IC95%: 1,3-12%) y del 15% (IC95%: 9-23%), respectivamente ($p < 0,05$) (fig. 3). En la validación del nomograma de Viena (n=159), hubo 20 recurrencias (12,6%, IC95%: 7,9-18,8%) en los 12 meses tras la retirada del tratamiento anticoagulante. Una vez realizado el nomograma de Viena dividimos la muestra por cuartiles (Q), observando una incidencia acumulada del 4,2% (IC95%: 0,5-14%) de recurrencias en Q₁ vs. 16,2% (IC95%: 9,9-24,4%) en Q₂₋₄ ($p < 0,05$) (fig. 4). Realizamos la calibración de ambos modelos comparando la incidencia de ETV recurrente observada y la incidencia predicha en las cohortes de validación (tabla 2).

A lo largo de todo el seguimiento (mediana de 3,9 años; rango intercuartílico: 1,1-6,3 años) hubo 40 recurrencias (20,5%; IC 95%: 15,1-26,9). Tras aplicar la escala DASH, las recurrencias en los pacientes de bajo y alto riesgo fueron del 13,4% (IC95%: 6,9-22,7%) y del 25,7% (IC95%: 17,9-34,7%), respectivamente ($p < 0,05$) (tabla 3, fig. 5). Tras aplicar el nomograma de Viena las recurrencias en los pacientes de bajo y alto riesgo fue del 14,6% (IC95%: 6,1-27,8%) y del 28,8% (IC95%: 20,6-38,2%), respectivamente ($p < 0,05$) (fig. 6).

Discusión

Hemos validado retrospectivamente, en nuestro medio, la escala DASH y el nomograma de Viena. Estas escalas nos permiten identificar a los pacientes con ETV no provocado con bajo riesgo de ETV recurrente para poder suspenderles el tratamiento anticoagulante de forma segura tras realizar al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante. Las implicaciones de estos resultados, permiten optimizar el tiempo de tratamiento anticoagulante, pudiendo ser suspendido con seguridad en aquellos pacientes clasificados como de bajo riesgo de recidiva tal y como demuestran estudios previos¹¹⁻¹³.

El planteamiento de la suspensión del tratamiento anticoagulante en los pacientes con ETV no provocado es un tema muy debatido y controvertido^{12,27-29}. En los pacientes con ETV no provocado las guías recomiendan tratamiento anticoagulante indefinido si el riesgo de sangrado no es alto^{6,30}. La sociedad internacional de trombosis y hemostasia (ISTH) sugiere que es apropiado parar el tratamiento anticoagulante en subgrupos de pacientes en los que el riesgo de ETV recurrente a un año sea menor al 5%¹². Nuestro trabajo ha validado las dos escalas en nuestra población, con una incidencia en el grupo de bajo riesgo por debajo del 5%. Dado que la escala DASH identifica a más pacientes como de bajo riesgo que

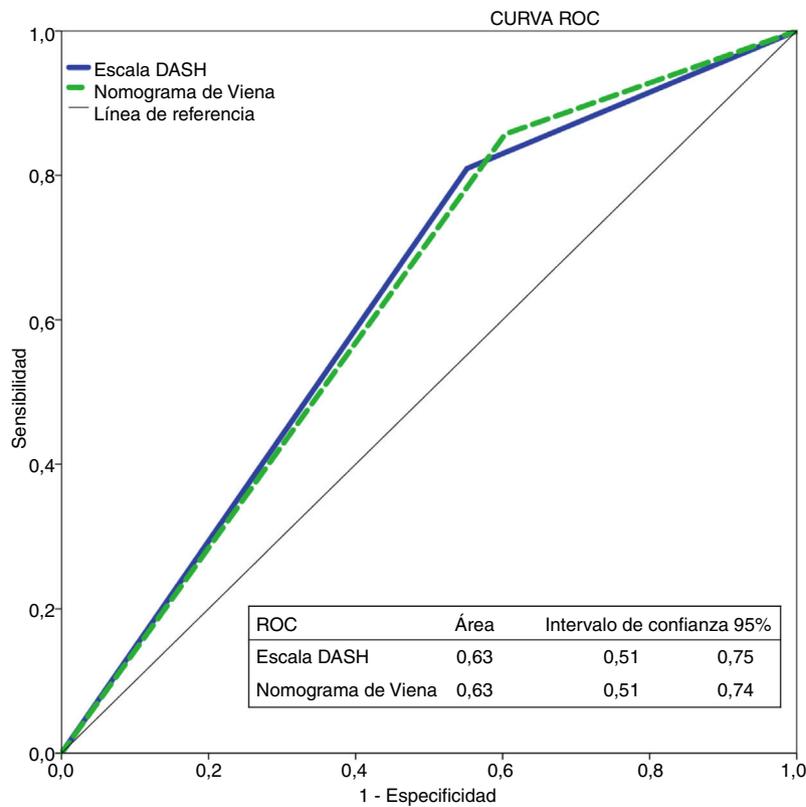


Figura 2. Curva ROC (receiver operating characteristic) basada en los modelos DASH y Viena aplicada en nuestra serie.

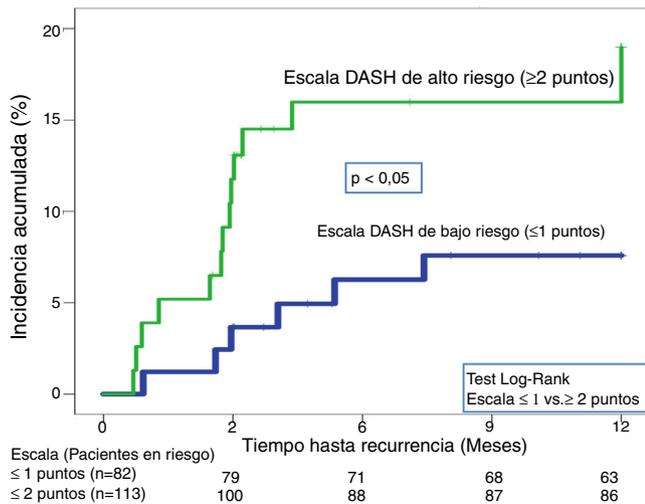


Figura 3. Curva de tiempo hasta evento, a 12 meses, en pacientes con escala DASH bajo riesgo (≤1) vs. alto riesgo (≥2).

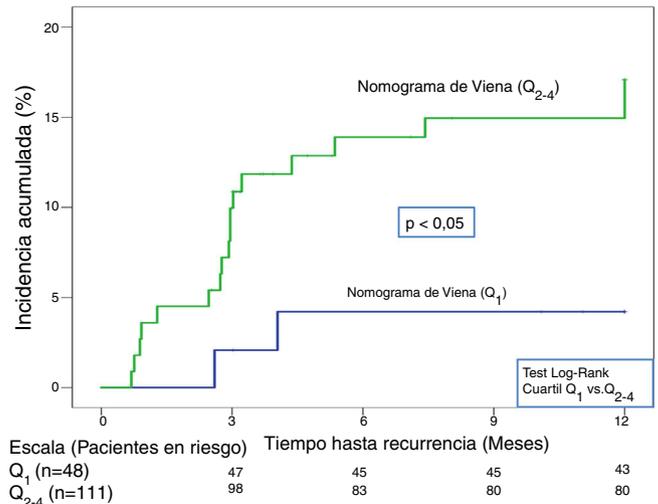


Figura 4. Curva de tiempo hasta evento, a 12 meses, en pacientes con nomograma de Viena Q₁ vs. Q₂₋₄.

el nomograma de Viena (42% vs. 30%) y que la escala es más fácil de emplear, sería la más recomendable de utilizar.

El estudio tiene varias fortalezas. Primero, analiza en la misma cohorte de pacientes las dos escalas, permitiendo no solo validarlas, sino permitiendo identificar cuál de ellas incluye a más pacientes en el grupo de bajo riesgo, que será el grupo que se beneficie de suspender el tratamiento anticoagulante de forma segura. Desde nuestro conocimiento, este es el único estudio que valida estas escalas en España, lo que le da validez externa a las mismas y facilita su aplicabilidad en nuestro medio (término conocido como transportabilidad). Segundo, las características clínicas de nuestros pacientes son similares a las publicadas previamente en otras

series. En nuestra población la edad media fue de 54+/-19 años y el los trabajos previos la edad oscilaba entre 54-68 años, dependiendo del estudio^{13,15-17}. Tercero, todas las recurrencias estuvieron documentadas de forma objetiva y fueron revisadas por un comité independiente (SMR y LJP).

El estudio tiene varias limitaciones. Primera, es un estudio retrospectivo con las limitaciones que ello conlleva, pero sin embargo, analiza a pacientes consecutivos no seleccionados con ETV. Además, la validación previa de la escala DASH y la de Viena fueron también en series retrospectivas de pacientes^{13,17}. Hay que tener en cuenta que en algunos casos ha podido haber un sesgo de selección, dado que en aquellos pacientes con alto riesgo de ETV

Tabla 2
Calibración de la validación. Características basales en comparación con la cohorte de derivación

		Incidencia acumulada observada a 12 meses Recidiva, n (%; IC95%)	Incidencia acumulada esperada a 12 meses* Recidiva, n (%; IC95%)
Escala DASH	Bajo riesgo (≤ 1) (n=82)	4 (4,9; 1,3-12)	20 (3,6; 2,2-5,6)
	Alto riesgo (≥ 2) (n=113)	17 (15; 9-23)	20 (7,2; 4,4-10,9)
Nomograma de Viena	Bajo riesgo (Q_1) (n=48)	2 (4,2; 0,5-14,3)	13 (5,1; 2,7-9,9)
	Alto riesgo (Q_{2-4}) (n=111)	18 (16,2; 9,9-24,4)	110 (15,2; 12,7-18)

* Referencias utilizadas para calcular la incidencia esperada^{13,17}.

Tabla 3
Recidiva en pacientes estratificados según Escala DASH y nomograma de Viena

		12 meses Recidiva, n (%; IC95%)	A largo plazo Recidiva, n (%; IC95%)
Escala DASH	Bajo riesgo (n=82)	4 (4,9; 1,3-12)	11 (13,4; 6,9-22,7)
	Alto riesgo (n=113)	17 (15; 9-23)	29 (25,7; 17,9-34,7)
Nomograma de Viena	Bajo riesgo Q_1 (n=48)	2 (4,2; 0,5-14,3)	7 (14,6; 6,1-27,8)
	Alto riesgo Q_{2-4} (n=111)	18 (16,2; 9,9-24,4)	32 (28,8; 20,6-38,2)

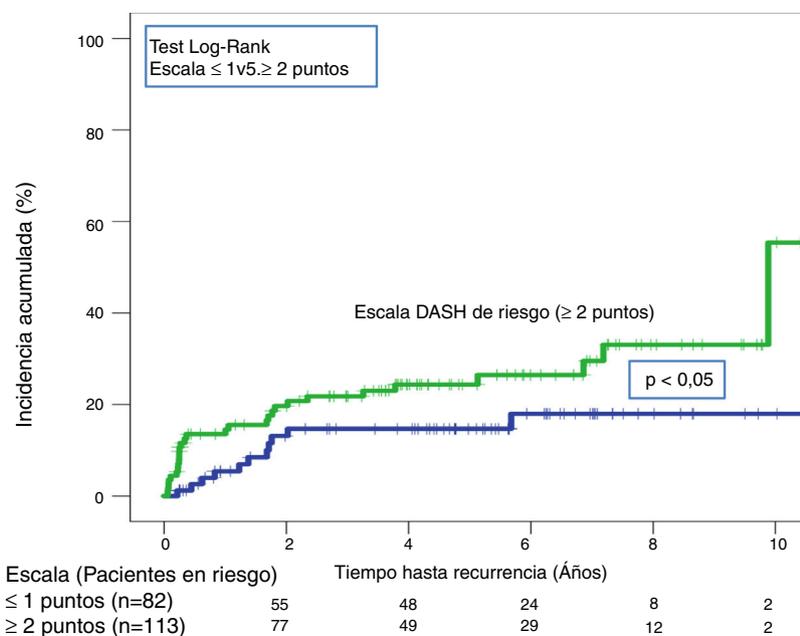


Figura 5. Curva de tiempo hasta evento, a largo plazo, en pacientes con escala DASH bajo riesgo (≤ 1) vs. alto riesgo (≥ 2).

recurrente el clínico no suspendió el tratamiento anticoagulante, aunque esta limitación la comparten este trabajo y los publicados previamente por su carácter retrospectivo^{13,17}. En nuestro trabajo documentamos el número de pacientes que prefirieron continuar con el tratamiento anticoagulante (14%), aquellos casos en los que el clínico decidió mantener tratamiento (11%) y pacientes en los que se decidió reintroducir tratamiento tras apreciar dímeros D muy elevados (3%). De forma similar, en el trabajo de validación de la escala de Viena, de una base de datos de 1818, solo 904 (50%) pudieron formar parte de la validación externa de la escala¹⁷. En la validación externa de la escala DASH ni siquiera se comenta o se aporta información de los pacientes no analizados o excluidos¹³. Es

cierto que metodológicamente es mejor que la validación externa se realice de forma prospectiva, pero desde el punto de vista práctico pretendíamos conocer la aplicabilidad y validez de ambas escalas en nuestro medio. Segunda, no hemos analizado otras escala como la Men-HERDOO2³¹, que evalúa el sexo (todos los hombres continúan con la anticoagulación), hiperpigmentación, edema o enrojecimiento en la pierna afectada, el dímero D durante el tratamiento anticoagulante y la edad. Aunque está validada de forma prospectiva tiene como limitaciones la subjetividad de los signos en el miembro afecto y que todos los hombres deben continuar el tratamiento anticoagulante de forma indefinida, característica que no ocurre con las otras dos escalas. Nosotros no pudimos

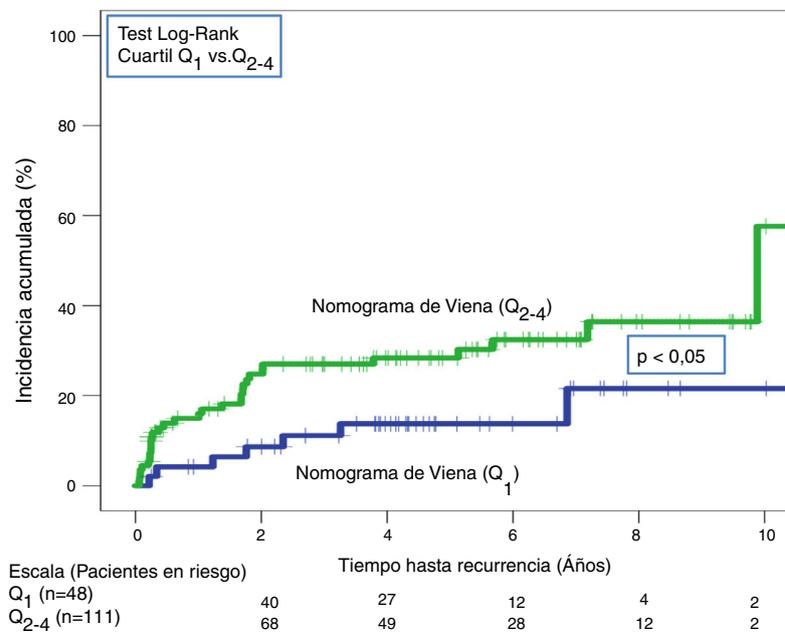


Figura 6. Curva de tiempo hasta evento, a largo plazo, en pacientes con nomograma de Viena Q₁ vs. Q₂₋₄.

validar esta escala en nuestro medio por no disponer de los datos de hiperpigmentación, edema o enrojecimiento en la pierna afecta. Tercera, todos eran de raza caucásica, lo que limita potencialmente la generalización a otras razas. Cuarto, desconocemos el papel que pueden tener los anticoagulantes orales de acción directa a la hora de plantear la suspensión del tratamiento anticoagulante, ya que estos fármacos han demostrado un mejor perfil de seguridad, por lo que algunos expertos plantean que si el riesgo de sangrado es mayor del 3%-año se debe suspender el tratamiento, y si es menor del 3%-año se debería plantear la suspensión si el paciente es de bajo riesgo de ETV recurrente tras evaluar la escala²⁸. Aun así este planteamiento debería ser evaluado en un ensayo clínico. Quinto, habría sido interesante realizar un análisis por subgrupos en función del sexo o de la localización de la ETV. Lamentablemente, la muestra se calculó para poder validar ambas escalas, y nuestro trabajo no tiene suficiente potencia para poder realizar subanálisis.

Conclusión

Nuestro estudio valida la escala DASH y el nomograma de Viena en nuestra población. El modelo predictivo DASH sería el más aconsejable tanto por su sencillez como por la capacidad de identificar a más pacientes de bajo riesgo frente al nomograma de Viena (42% vs. 30%).

Conflicto de intereses

Luis Jara Palomares ha recibido honorarios como ponente o en concepto de traslado y alojamiento por parte de Rovi, PFIZER, Menarini, Leo-Pharma y GSK, independientemente del manuscrito publicado. María Isabel Asensio Cruz ha recibido honorarios en concepto de traslado y alojamiento por parte de Rovi, Novartis y Teva, independientemente del manuscrito publicado. Raquel Morillo Guerrero ha recibido honorarios como ponente o en concepto de traslado y alojamiento por parte de PFIZER, Menarini y GSK, independientemente del manuscrito publicado. El resto de los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2019.03.025](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.03.025).

Bibliografía

- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerström J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5:9–692.
- Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14:3–1480. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13336>.
- Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open.* 2016;6:e011190. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011190>.
- Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362:6–523.
- Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet.* 2010;376:9–2032. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60962-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60962-2).
- Kearon C, Akl EA, Ornella S, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149:315–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>.
- Marcucci M, Iorio A, Douketis J. Management of patients with unprovoked venous thromboembolism: an evidence-based and practical approach. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2013;15:224–39. <http://dx.doi.org/10.1007/s11936-012-0225-2>.
- Agnelli G, Becattini C. Risk assessment for recurrence and optimal agents for extended treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:7–471. <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation.47120131>.
- Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2010;152:578–89. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00008>.
- Lecumberri R, Alfonso A, Jiménez D, Fernández Capitán C, Prandoni P, Wells PS, et al., RIETE investigators. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013;110:834–43. <http://dx.doi.org/10.1160/TH13-02-0132>.
- Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014;123:1794–801. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-12-512681>.

12. Kearon C, Iorio A, Palareti G. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2313–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03991.x>.
13. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1963–70, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13781>.
14. Ensor J, Riley RD, Jowett S, Monahan M, Snell Kie, Bayliss Set al, PIT-STOP collaborative group. Prediction of risk of recurrence of venous thromboembolism following treatment for a first unprovoked venous thromboembolism: systematic review, prognostic model and clinical decision rule, and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20:1–190, <http://dx.doi.org/10.3310/hta20120.xxiii>.
15. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 2012;10:1019–25, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x>.
16. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2013;121:6–1630, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214>.
17. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost*. 2015;13:775–81, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12871>.
18. Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Diagnosis of venous thromboembolism: an update. *Vasc Med*. 2010;15:399–406, <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X10378788>.
19. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique—comparison with pulmonary angiography. *Radiology*. 1992;185:381–7.
20. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263:2753–9.
21. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129:1044–9.
22. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S–96S, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
23. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8. th Edition). *Chest*. 2008;133:454S–545S, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0658>.
24. Van Houwelingen HC. Validation, calibration, revision and combination of prognostic survival models. *Stat Med*. 2000;19:3401–15.
25. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996 28;15:361–87.
26. Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:33, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-13-33>.
27. Kanthi Y, Piazza G. Great Debates in Vascular Medicine: Extended duration anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism - Coming to consensus when the debate rages on. *Vasc Med*. 2018;23:384–7, <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X18770529>.
28. Rodger MA, Le Gal G. Who should get long-term anticoagulant therapy for venous thromboembolism and with what? *Blood Adv*. 2018;2:3081–7, <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020230>.
29. Prandoni P, Milan M, Sarolo L, Zanon E, Bilora F. Optimal duration of anticoagulation in patients with unprovoked venous thromboembolism: the impact of novel anticoagulants. *Int Angiol*. 2017;36:395–401, <http://dx.doi.org/10.23736/S0392-9590.16.03785-8>.
30. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(3033–69):3069a–a13069, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
31. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. REVERSE II Study Investigators Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;356(j1065), <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j1065>.