



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

•  
•

• •

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

“ESTUDIO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA  
RECURRENTE DE MIEMBROS INFERIORES EN EL  
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS  
DEL ISSSTE”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
Dr. RODRIGO LOZANO CORONA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:  
ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

ASESOR DE TESIS:  
DR. MARTIN HILARINO FLORES ESCARTÍN

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:  
144.2016

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2016





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA  
ARELLANO  
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. JULIO ABEL SERRANO LOZANO  
PROFESOR TITULAR

DR. MARTÍN HILARINO FLORES ESCARTÍN  
ASESOR DE TESIS

## RESÚMEN

**Objetivo:** Identificar las etiologías principales de la TVP y su asociación con las causas y principales complicaciones en la TVP recurrente en un periodo de 4 años en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Lic. Adolfo López Mateos.

**Antecedentes:** La trombosis venosa profunda cuenta con un alto índice de recurrencia, asociado a diferentes factores y esquemas de tratamiento que el cirujano vascular debe conocer para evitar eventos trombóticos futuros.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en pacientes que acudieron a nuestro servicio por un cuadro de trombosis venosa recurrente de miembros inferiores en el periodo de enero del 2012 a Diciembre de 2015.

**Resultados:** Se identificaron 23.8% de recurrencias del total de casos atendidos por TVP en dicho periodo de tiempo, 38% de ellas fueron idiopáticas, para el primer evento y 66% para el subsecuente. El factor de riesgo más asociado fue el sobrepeso. En el 100% de las recurrencias se presentó un síndrome posttrombótico, en su mayoría leve en el 22%, pero moderado en el 33% y severo hasta en el 44% de los pacientes.

**Conclusiones:** La trombosis venosa profunda recurrente es una entidad frecuente en nuestro medio, asociada a muchos factores, algunas veces desconocidos, y que debe ser tomada en cuenta por el impacto que representa en los pacientes.

## SUMARY:

**Aim:** *To identify the main causes of DVT and its association with the causes and major complications in recurrent DVT in a period of 4 years in the service of Angiology and Vascular Surgery of the Hospital Lic Adolfo Lopez Mateos.*

**Background:** *Deep vein thrombosis has a high rate of recurrence, and factors associated with different treatment regimens that vascular surgeons should know to avoid future thrombotic events.*

**Material and Methods:** *A retrospective, descriptive and observational study of patients who came to our service for a recurrent venous thrombosis of the lower limbs in the period January 2012 to December 2015 was performed.*

**Results:** *23.8% of recurrences of total cases handled by TVP in that period of time, 38% of them were identified were Idiopathic for the first event and 66% for the subsequent. The factor most associated risk was overweight. In 100% of recurrences post-thrombotic syndrome occurred in its slight majority in 22%, but moderate in 33% and severe in up to 44% of patients.*

**Conclusions:** *recurrent deep vein thrombosis is a frequent condition in our environment associated with many factors, sometimes unknown, and must be taken into account for the impact that represents patients.*

## AGRADECIMIENTOS

Procurando que la circulación sanguínea llegue a todos los territorios de la economía humana, éste trabajo de cirugía vascular me ha permitido tener presente en todo momento la importancia de los elementos que llevamos en la sangre, para mi el más representativo e importante es mi familia. Siempre presentes, sin dejar pasar la oportunidad, aprovecho éste espacio para recordarles mi eterna gratitud y el infinito amor que siento por ustedes.

## ÍNDICE:

Definición del problema	1
Antecedentes	2
Justificación	4
Hipótesis	5
Objetivo general	6
Diseño del trabajo	7
Consideraciones éticas	9
Consideraciones de bioseguridad	9
Programa de trabajo	10
Recursos humanos	11
Difusión	12
Resultados	13
Discusión de Resultados	18
Conclusión	24
Bibliografía	25
Anexos	29

## DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

La trombosis venosa recurrente es una entidad que se presenta hasta en el 20% de pacientes que ya cuentan con antecedente de dicha enfermedad. La posibilidad de presentarla al parecer depende de diferentes factores de riesgo permanentes o temporales, quirúrgicos y no quirúrgicos. Aunque se realice una detallada búsqueda de un factor desencadenante, incluso con pruebas de identificación de trombofilias hereditarias o adquiridas, en el 20% de los casos no se puede determinar una causa y es entonces que se catalogan como trombosis idiopáticas. Es justamente éste último grupo de pacientes (en los cuales no se identifica un factor etiológico de la trombosis), el que ha presentado mayor índice de recurrencias. Es por eso importante evaluar la incidencia de trombosis recurrente en la población de nuestro hospital, para posteriormente tratar de establecer los grupos más susceptibles de recurrencia y poder ofrecerles alternativas de prevención; ya que de igual manera, se han relacionado a los eventos tromboticos repetitivos con mayores secuelas postrombóticas y una disminución importante en la calidad de vida de los pacientes afectados.

## ANTECEDENTES:

Es bien sabido que la trombosis venosa (TEV) es un padecimiento que acompaña a la humanidad desde sus inicios. La ciencia ha conseguido darle tratamiento, profilaxis e incluso disminuir la mortalidad asociada a su complicación más grave: La trombo embolia pulmonar (TEP), pero hasta el momento no ha logrado prevenir de forma eficaz la recurrencia y las secuelas de dichos cuadros.

En todos los pacientes con antecedente de trombosis venosa existe un riesgo latente de recaída, el cual estará determinado por diferentes factores que cobrarán importancia en un determinado tiempo, algunos como actores principales, otros como un conjunto de ellos; finalmente darán pie a un episodio oclusivo en terreno afectado por otra debacle oclusiva, aumentando en su conjunto la morbilidad, posibles secuelas y restando calidad de vida a los pacientes (1).

Sabiendo que en muchos casos los factores que originaron el primer cuadro de trombosis serán los responsables de la recaída, es indispensable ante un evento de trombosis venosa profunda (TVP) *de Novo* el identificar las causas que le produjeron, de tal manera que después de una investigación detallada podamos agrupar a los pacientes como portadores de una trombosis provocada (donde se logró identificar el factor desencadenante) o de una trombosis idiopática o de causas desconocidas, la cual se define como aquella patología que se produce en ausencia de: cáncer (incluso curado), trombofilia conocida y de factores de riesgo temporales como traumatismo reciente, inmovilización prolongada, cirugía, embarazo, parto, puerperio, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal (2).

En el 80% de los casos, es posible detectar la etiología, ya sea ésta temporal o permanente, pero en el 20% restante, pese a específicos estudios hematológicos es imposible identificar algún factor asociado con la génesis del cuadro (3). La importancia de agrupar a los pacientes como portadores de una TVP idiopática radica a su vez, en el alto porcentaje de recurrencia que presentan. Por tal motivo el *American College of Chest Physicians* (4), ha definido el riesgo de re trombosis asociándolo a la naturaleza clínica de la TEV, estimando así la re trombosis en las siguientes sub poblaciones:

- Riesgo de recurrencia para el primer episodio de TEV idiopática: 10% para el primer año; 5%/año a partir de entonces.
- Riesgo de recurrencia para el segundo episodio de TEV idiopática: 15% para el primer año; 7,5%/año a partir de entonces.
- Riesgo de recurrencia para el primer episodio de TEV secundario a cirugía: 1% para el primer año; 0,5 %/año a partir de entonces.
- Riesgo de recurrencia para el primer episodio de TEV secundario a factores no quirúrgico: 5% para el primer año; 2,5 %/año a partir de entonces.

Como se puede apreciar, el porcentaje de riesgo es mayor en TEV idiopática.

Al intentar buscar un "culpable", es indispensable tener presentes los factores involucrados en la etiopatogenia de la trombosis venosa (TEV), mismos que están relacionados con lo descrito por Virchow desde el siglo XIX: estasis venosa, lesión endotelial e hipercoagulabilidad. Éstas entidades se pueden dividir en temporales o permanentes. Para su estudio en recurrencia, los factores temporales a su vez se subdividen en quirúrgicos y no quirúrgicos, de éstos últimos destacan el embarazo, puerperio, la inmovilización prolongada, el uso de hormonales, antecedente de cáncer, fijación ortopédica, etc.

Los factores permanentes se dividen en congénitos y adquiridos. Los congénitos relacionados con trombofilias como deficiencia de proteína S o proteína C, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden y mutaciones del gen de la protrombina en homocigotos. Los adquiridos que se relacionan a síndrome antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico, cáncer activo, entre otras entidades patológicas.

Existen factores débilmente asociados con recurrencia pero que están relacionados a un riesgo latente de complicaciones graves en caso de producirse ésta; que incluyen: al sexo masculino, síndrome post-trombótico moderado o severo, pobre reserva cardiorrespiratoria (pacientes en los que una TEP puede ser potencialmente mortal), y niveles elevados de dímero D dentro de los tres primeros meses después de haber suspendido la anticoagulación (2).

De tal manera que aquellos pacientes que desarrollan TVP por un factor desencadenante temporal presentarán un riesgo de recaída o recurrencia anual del 3.3%, pero hasta el 50% de los pacientes con antecedente de TVP idiopática presentará una recaída independiente al tiempo que hayan sido anticoagulados (es decir esquemas de 6, 12 o 24 meses) (3). Por lo tanto, el mejor dato para pronosticar una recaída es identificar el factor de riesgo que desencadenó el primer episodio trombótico. Ante la importancia clínica de la trombosis venosa profunda, su relativa frecuencia, alto índice de recurrencia y la emergencia de nueva evidencia científica sobre los esquemas de anticoagulación en diferentes escenarios, es que se realizó el presente reporte; con el objetivo de describir y compartir la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa recurrente de miembros pélvicos en el Hospital. Regional Lic. Adolfo López Mateos durante el periodo de Enero del 2012 a Diciembre de 2015, así como discutir las tendencias actuales en cuanto al tiempo que debe durar la anticoagulación.

## JUSTIFICACIÓN:

Debido a las complicaciones agudas y secuelas de la TVP, el estudio de la incidencia real de trombosis venosa recurrente en el Hospital Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el subgrupo de pacientes que presentan más complicaciones, permitirá valorar el verdadero impacto en la atención hospitalaria. Actualmente se cuentan con guías respecto al tratamiento de la TVP donde la información sobre la prevención de recaídas, la identificación de población en riesgo, la duración de la anticoagulación, entre otros temas no está actualizada por lo que es de suma importancia revisarlos para documentarlos y en un futuro estudio proponer la implementación medidas preventivas para disminuir su aparición, complicaciones y secuelas.

## HIPÓTESIS:

El presente protocolo se trata de un estudio generador de hipótesis, al ser de tipo descriptivo carece de validez para confirmar o rechazar una hipótesis por razones de su estructura y diseño.

#### OBJETIVO GENERAL:

Identificar las etiologías principales de la TVP y su asociación con las causas y principales complicaciones en la TVP recurrente en un periodo de 4 años en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Lic. Adolfo López Mateos.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Identificar las variables clínicas de los pacientes que presentan trombosis recurrente
- 2.- Establecer subgrupos de riesgo susceptibles de presentar trombosis venosa recurrente, según el factor de riesgo que desencadenó el cuadro trombótico.
- 3.- Identificar los esquemas de tratamiento utilizado en los pacientes que cursaron con un cuadro de trombosis venosa profunda de miembros inferiores, en el evento inicial y en los repetitivos.
- 4.- Establecer la incidencia de anticoagulación prolongada como medida preventiva de recurrencia en pacientes con trombosis venosa profunda de *Novo* y recurrente.
- 5.- Establecer la frecuencia estimada de eventos hemorrágicos cuando los pacientes se encuentran bajo anticoagulación prolongada.
- 6.- Establecer la asociación entre los subgrupos de riesgo de TVP y las principales complicaciones.

## DISEÑO DEL TRABAJO:

Se trata de un estudio de inclusión por conveniencia. Por lo tanto se incluirá la mayor cantidad posible de expedientes de pacientes evaluados en el servicio de Angiología y Cirugía vascular del Hospital Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, con diagnóstico de TVP recurrente, durante un periodo de 4 años, tomando como referencia que durante un año, se atienden aproximadamente 50 pacientes con trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

La unidad de observación serán los expedientes de pacientes evaluados en el servicio de Angiología y Cirugía vascular del Hospital Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, con diagnóstico de TVP recurrente, durante un periodo de 4 años. De las notas médicas se determinarán las variables al momento del diagnóstico del primer cuadro de TVP, momento en el que captamos al paciente, el transcurso de su tratamiento, el tiempo libre de enfermedad y la valoración al momento de la recurrencia, así como el seguimiento correspondiente de dicho evento.

Al ser un estudio retrospectivo y observacional que busca incidencia en una población particular, no hay grupo control.

Expedientes de pacientes con antecedente de al menos un cuadro de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, sin importar la etiología de la misma, que fueron diagnosticados por nuestro servicio (clínicamente y por ultrasonido) y que recibieron un tratamiento de anticoagulación con heparina (bajo peso molecular o no fraccionada), cumarínicos (warfarina o Acenocumarina) o Nuevos Anticoagulantes Orales (NOAC). Los criterios de exclusión fueron: expediente incompleto, tratamiento en cuadro inicial incompleto, primer cuadro no tratado en nuestro servicio, ausencia de doppler al diagnóstico, mala evaluación de síndrome posttrombótico. Los criterios de exclusión el expediente incompleto.

Las variables definidas para el presente estudio fueron:

Trombosis venosa profunda de miembros inferiores: cuadro patológico caracterizado por la formación de un trombo que bloquea parcial o totalmente la circulación venosa profunda.

Trombosis venosa recurrente: presencia de dos o más cuadros de trombosis venosa profunda de miembros inferiores, en el mismo paciente.

Trombosis venosa idiopática: aquella patología que se produce en ausencia de: cáncer (incluso curado), trombofilia conocida y de factores de riesgo temporales como traumatismo reciente, inmovilización prolongada, cirugía, embarazo, parto, puerperio, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal

Criterios Villalta: Síntomas: Pesadez, Dolor (por escala visual análoga), Parestesias, Prurito, Calambres

Signos: Edema pre tibial, Induración, Hiperpigmentación, Ectasia venosa de nueva aparición, Eritema, Dolor o sensación de compresión en pantorrilla y Ulceración.

Cada uno de los datos se puntualiza del 0 al 3.

Grado de SPT: Notas médicas donde se documente el grado de síndrome posttrombótico. Se considerará según la puntuación de la escala de Villalta. Puntaje de 5-9 = leve, de 10-14 = moderado y 15 o más = severo.

Sangrado Mayor: nota médica donde se documente cualquier sangrado intracraneal (excluyendo microhemorragias = 10mm en RMN), Hemorragias clínicamente evidentes, y se cuente con resultado de laboratorio que correlacione con un descenso de hemoglobina de 5mg/dl. Sangrado fatal (cualquier sangrado que produzca muerte en 7 días).

Sangrado Menor: Nota médica donde se documente una hemorragia clínicamente evidente, en donde además se demuestre un descenso de hemoglobina de 3 a 5 mg/dl por resultado de laboratorio.

Se realizarán todas las mediciones en los expedientes por personal capacitado y bajo las bases de buenas prácticas médicas. Toda la información obtenida de los expedientes clínicos será almacenada en una base de datos electrónica especial para este estudio, conservando la confidencialidad de la información para uso exclusivo del estudio. Los medicamentos son parte del cuadro básico del hospital y su calidad está avalada por la vigilancia de la institución.

Previo al estudio se realizará el seguimiento de 15 expedientes clínicos, para establecer las técnicas para clarificación de la información, además de estandarizar las valoraciones y técnicas de seguimiento y además servirán para establecer parámetros de registro para la cedula de registro, de los cuales se utilizará la nota de ingreso a urgencias médicas, el motivo de interconsulta a Cirugía Vascular, la nota de valoración de primera vez por parte de Angiología, criterios de Wells para trombosis venosa profunda, estudio doppler confirmatorio y diagnóstico definitivo, así como tratamiento inicial. Se valorarán además las notas de seguimiento en la consulta externa donde se buscará lo correspondiente a estado de salud del paciente (escala de Villalta), duración del tratamiento, reportes de hemorragias mayores o menores y su correlación con estudios de laboratorio, notas de interconsulta a Hematología, hojas de urgencias por re ingresos, etc. Tratando temas sobre Trombosis venosa profunda, factores etiológicos y correlación de dicha etiología con recurrencias.

La información será registrada en formatos ex profeso y posteriormente transferida a una base de datos electrónica en Excel.

Se recabarán de cada expediente, la nota de valoración clínica correspondiente al primer cuadro de trombosis venosa profunda de miembros inferiores, las notas de seguimiento en la consulta externa, notas que especifiquen el periodo libre de enfermedad, notas de valoración y protocolo por parte de hematología, la Nota de valoración del cuadro de reincidencia y las notas de evolución del cuadro consecutivo. En cuanto a la primer nota de valoración, se buscarán los siguientes datos: edad del paciente, sexo, enfermedades concomitantes, índice de masa corporal, antecedente de sangrado mayor, búsqueda de posibles factores asociados al desarrollo de la TVP: antecedente de trombosis previas, historia de cirugías en las últimas 3 semanas, Antecedente de inmovilización en cama mayor a 3 días en los últimos 3 meses, administración reciente de terapia hormonal, embarazo, puerperio, traumatismo reciente y trombofilias conocidas. Posteriormente se buscará el reporte del ultrasonido doppler, en el mismo se buscará de forma intencionada los siguientes datos: sitio anatómico afectado, grosor de la pared venosa, compresibilidad venosa, presencia o ausencia de flujo, y las características del mismo en cuanto a fascismo y espontaneidad. Finalmente se identificará el fármaco de elección para el tratamiento.

En cuanto a las notas de evolución en la consulta externa, busca lo siguiente: calificación del Score de Villalta, duración del tratamiento anticoagulante, hemorragia secundaria a anticoagulación. Tiempo total de anticoagulación y motivo de la suspensión del anticoagulante.

En las notas de Valoración por parte del servicio de hematología se buscará si el paciente fue diagnosticado como portador de alguna trombofilia posterior a debutar con TVP, y el tratamiento propuesto en caso de corresponder.

Respecto a la nota de valoración de la TVP recurrente, se buscarán los siguientes datos: edad del paciente, sexo, enfermedades concomitantes, índice de masa corporal, antecedente de sangrado mayor, búsqueda de posibles factores asociados al desarrollo de la TVP: antecedente de trombosis previas, historia de cirugías en las últimas 3 semanas, Antecedente de inmovilización en cama mayor a 3 días en los últimos 3 meses, administración reciente de terapia hormonal, embarazo, puerperio, traumatismo reciente y trombofilias conocidas. Posteriormente se buscará el reporte del ultrasonido doppler, en el mismo se buscará de forma intencionada los siguientes datos: sitio anatómico afectado, grosor de la pared venosa, compresibilidad venosa, presencia o ausencia de flujo, y las características del mismo en cuanto a fascismo y espontaneidad. Finalmente se identificará el fármaco de elección para el tratamiento.

Se utilizará medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y representación gráfica.

#### CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El presente proyecto se considera un estudio de riesgos mínimos por ser un estudio retrospectivo en expedientes donde no se realizará consentimiento informado, pero será aprobado por un comité de investigación que velará por la confidencialidad y manejo de los datos, donde se protege la confidencialidad, apegados a las leyes y normas nacionales e internacionales para investigación clínica aplicada en humanos: Ley general de salud, artículos 20, 100, 103 y pertinentes; declaración de Helsinki revisada, código de Núremberg. Ya que sólo requiere los datos del expediente clínico, estrictamente hablando, no requiere de consentimiento por parte de los participantes. Previo a su realización se solicitará la aprobación por el comité de investigación y ética del hospital.

#### CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD:

Al ser un estudio retrospectivo y observacional enfocado en la obtención de datos de expedientes clínicos, no representa un riesgo de bioseguridad, para su ejecución.

## PROGRAMA DE TRABAJO:

Se planea un mes para realizar el estudio retrospectivo de los expedientes clínicos. De inicio, se revisará en la base de datos electrónica del Servicio de Urgencias, los casos que correspondieron a una probable trombosis venosa profunda de miembros inferiores, abarcando desde enero de 2012 a diciembre de 2015, y que posterior a nuestra valoración clínica y corroboración por ultrasonido doppler, se confirmaron como cuadros positivos de TVP, y a su vez, se atendieron en nuestro Instituto. Del total de dichos casos, aquellos pacientes que refieran en la nota, haber presentado un cuadro previo de TVP, serán seleccionados para evaluación posterior de su expediente clínico. Mediante ésta medida, se obtendrá la población a estudiar.

Febrero- Abril de 2016: se propone su revisión ante el comité de investigación del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

Abril 2016: Una vez aprobado e identificada la población con antecedente de TVP previas, se realizará la primera revisión de expedientes: se pondrá mayor énfasis en el antecedente del primer cuadro de TVP. En ésta revisión se aplicarán los criterios de inclusión, exclusión y eliminación de expedientes para propósitos del presente protocolo. Una vez obtenidas las variables del primer evento de TVP, se buscarán las notas de seguimiento del cuadro en la consulta externa. Toda la información obtenida será recopilada en una tabla de recolección de datos, en el programa Excel.

Abril-Mayo de 2016: se evaluarán las notas de seguimiento, mismas que deben mencionar la Escala de Villalta correspondiente al primer episodio de TVP, el tratamiento otorgado, la duración del mismo y el motivo de suspensión. Por su parte, en las notas de Hematología se buscará sobre el resultado de pruebas de trombofilias, si se diagnosticó alguna patología trombofílica y de hacerse, las medidas terapéuticas implementadas. De igual manera, la información obtenida será recopilada en una tabla de recolección de datos, en el programa Excel.

Ya que se obtuvo una información satisfactoria del primer cuadro de TVP, se volverá a la nota de valoración de la recurrencia, de donde se obtendrán las variables ya mencionadas.

Mayo de 2016: Finalmente, se buscarán las notas de seguimiento en la consulta externa, pretendiendo identificar las variables correspondientes al tratamiento, duración del mismo y evaluación del síndrome posttrombótico. Los datos se almacenarán en la base de datos de Excel, y se obtendrán las medidas de tendencia central y representación gráfica, discusión de resultados y conclusión del estudio.

#### RECURSOS HUMANOS:

Dr. Rodrigo Lozano Corona, Residente de tercer año de angiología y cirugía vascular. Es el responsable del proyecto. Residente encargado de la ejecución del protocolo, seguimiento y valoración de los expedientes. Se espera dos horas diarias en el protocolo.

Dr. Larry Romero Espinosa, Residente de tercer año de angiología y cirugía vascular. Participará en la recolección de datos de los expedientes. Dedicará al menos dos horas a la semana en el análisis y seguimiento de los expedientes.

Dr. Alejandro Loera Barragán, Residente de tercer año de angiología y cirugía vascular. Realizará la captura de datos en formato electrónico. Estará cegado a la información sobre el medicamento recibido por los pacientes. Dedicará cuatro horas a la semana.

#### RECURSOS MATERIALES:

Ultrasonido doppler dúplex marca esaote con transductor lineal de 7.1 MHz (ya disponible en el servicio)

5000 hojas blancas tamaño carta para formatos y documentos.

Lap top marca Hewlett Packart con microprocesador intel Core 2.

Programa estadístico SPSS versión 20.

Programa de hoja de base electrónica Excel 2010 y procesador de textos Word 2010 para Office.

20 Plumas.

Impresora Láser Jet P1102.

#### RECURSOS FINANCIEROS:

No se requiere de ninguna aportación económica, los insumos de trabajo serán costeados por los investigadores.

#### DIFUSIÓN:

Los resultados iniciales se presentarán en el Congreso Nacional Angiología y Cirugía Vascular 2016 en forma de resumen y trabajo oral.

Los resultados del estudio serán presentados en formato de tesis para obtener el grado de especialidad en angiología y cirugía vascular del Dr. Rodrigo Lozano Corona.

Se planea realizar una publicación internacional en revista indizada en el Índex Medicus con factor de impacto (Revista de la Asociación Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular )

#### PATROCINADORES:

No se cuenta con patrocinadores.

## RESULTADOS:

Se reportaron 113 de casos de trombosis venosa profunda en miembros pélvicos, tratados durante Enero de 2012 a diciembre de 2015, de los cuales 27 fueron eventos de trombosis recurrente (23.8%). Sólo 18 expedientes reunieron los criterios de inclusión planteados para el presente estudio, obteniéndose los siguientes datos: del total de casos, 61% se presentaron en mujeres (N=11), y 39% en hombres (N=7), la media de edad fue de 55.27 años, siendo la moda los 41 años (N=3). 27% de los pacientes se reportaron como sanos previo al cuadro de trombosis (N=5), mientras que el resto presentaban alguna de las siguientes comorbilidades: Hipertensión arterial 38%(N=7), Diabetes mellitus 33%(n=6), artritis reumatoide 11% (N=2), asma 11%(n=2), obesidad 16 %(N=3), sobrepeso 66% (N=12), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 5% (N=1), depresión 5% (N=1) e hipotiroidismo 5%(N=1). Para el 78% de los pacientes se diagnosticó durante el tiempo estudiado un primer cuadro de recurrencia, mientras que para el 11% se presentó como un tercer evento y el 11% restante ya habían presentado 3 o más cuadros de trombosis venosa profunda. El tiempo entre el primer evento y el recurrente varió de 7 meses a 15 años, siendo la media de tiempo 56.1 meses (4.6 años). los Datos demográficos se representan en la tabla 1.

Tabla 1: Características de los pacientes:

	Número/Total(%)
Sexo	
Masculino	7/38
Femenino	11/62
Media de Edad años	55.2
Comorbilidades	
Hipertensión Arterial	7/38
Diabetes mellitus	6/ 33
Asma	2/11
EPOC	1/5
Artritis reumatoide	2/11
Hipertiroidismo	1/5
Cardiopatía	1/5
Depresión	1/5
Sin comorbilidades	5/27
Media de IMC Kg/m <sup>2</sup>	29.2
Sobrepeso	12/66
Obesidad	1/5
Cáncer Activo	
Si	0/0
No	18/100
Media de tiempo entre un cuadro y otro (meses)	56.1
Primer Recurrencia	14/78
Segunda Recurrencia	2/11
Tercer recurrencia	2/11

EPOC= Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica

Algunas variables fueron aplicables tanto para el antecedente del primer evento de trombosis venosa profunda de miembros inferiores, como para la recurrencia; en cuanto a los resultados obtenidos en el primer episodio de trombosis (los cuales se detallan en la tabla 2), destaca que el sector anatómico más afectado fue el femoropoplíteo en un 50% (N=9), seguido del segmento femoral con el 22% (N=4), la región iliofemoral en un 16% (N=3), y la región poplíteo en el 11% (N=2). En cuanto a los factores de riesgo que desencadenaron la entidad trombótica, se dividieron en factores temporales o permanentes. De éstos primeros, los quirúrgicos representaron el 16% (N=3). En cuanto los factores no quirúrgicos: el de mayor frecuencia fue la inmovilización, representando el 11% (N=2), 5% para antecedente de trauma (N=1) 5% para el antecedente de terapia hormonal (N=1). De inicio, no se identificó una causa en el 61% de los casos (N=11); éste subgrupo de pacientes se sometió en su totalidad a estudio hematológico intencionado buscando trombofilias, diagnosticándose únicamente en 4 pacientes (un caso de síndrome antifosfolípidos, 2 casos de Deficiencia de proteína C reactiva y un caso de Factor V de Leiden). Al final sólo el 38% de los cuadros fueron realmente idiopáticos (N=7). Como tratamiento del primer cuadro trombótico, 77% recibieron acenocumarina (N=14), un paciente dabigatrán (5%), un paciente con rivaroxaban (5%) y 2 pacientes más con heparina de bajo peso molecular (11%). 22% del total de los tratamientos duraron 6 meses (N=4), 22% duraron 3 meses (N=4), y 33% duraron de 12 a 24 meses (N=6); en el 22% de los paciente se suspendió la anticoagulación antes de 3 meses (N=4), dos de ellos por mal apego a las indicaciones médicas y uno más por presentar sangrado de tubo digestivo alto (con Warfarina). En 6 pacientes la anticoagulación se prolongó más de 6 meses: 4 de ellos porque fueron diagnosticados con trombofilias y dos más por referirse muy sintomáticos y cuyos estudios de imagen corresponderían con trombosis extensas. En la estimación clínica de las secuelas posttrombóticas del primer evento, evaluado por la escala de Villalta, 50% de pacientes no reunieron criterios para SPT, 22% presentaron un SPT leve (N=4), 16% moderado (N=3); y severo en el restante 11% (N=2).

Respecto a los datos recabados del cuadro trombótico recurrente, (enlistados en el cuadro número 2), destaca que el 77.7% de las recurrencias se presentaron en la misma extremidad previamente afectada (N=14), mientras que el 22.3% de los casos se diagnosticaron en la extremidad contralateral (N=4). Todos los pacientes presentaron el cuadro clínico típico de TVP, reunieron Criterios de Wells mayor a 3 y por Doppler se corroboró la sospecha. Mediante éste método diagnóstico se identificaron 44% de recurrencias en el territorio iliofemoral (N=8), 27% en la vena femoral común (N=5), 15% en el segmento femoropoplíteo (N=3), un caso en la vena poplíteo y un caso de Tromboembolia Pulmonar. En el 66% de las re trombosis no hubo un factor desencadenante (N=12), en un caso se relacionó con suspensión de la anticoagulación por sangrado, dos casos más por niveles sub óptimos de anticoagulación con cumarínicos, un caso por cirugía mayor urgente por trauma y un último caso se relacionó con hospitalización e inmovilización en cama. En los pacientes con 3 o más eventos trombogénicos, se identificó deficiencia de proteína C. El 83% de los pacientes no se encontraban anticoagulados cuando presentaron las recurrencias, incluso aquellos para quienes se manifestaba un tercer o cuarto evento. En cuanto al tratamiento otorgado en la recurrencia; 66% de pacientes fueron tratados nuevamente con acenocumarina (N=12), 27% recibieron rivaroxabán (N=5), un paciente se trató con heparina. En cuanto a la elección del tratamiento prolongado, la mayoría continuó con el esquema inicial de los 3 primeros meses (44% continuó con acenocumarina y 27% con Rivaroxabán), sólo un paciente fue tratado de inicio con cumarínico (6 meses) y posteriormente con ácido acetil salicílico. Pese a que no se diagnosticaron trombofilias en éste grupo de pacientes, el 77% de los tratamientos se han prolongado de forma indefinida (no se ha suspendido la anticoagulación en 14 casos), en el 23 % de los pacientes se suspendió el tratamiento posterior a 3 meses (N=4); en un caso por sangrado trans vaginal, dos caso por haber presentado una re trombosis secundaria a un factor de riesgo temporal (un eventos quirúrgicos y dos no quirúrgicos: inmovilización). Finalmente, el

síndrome postrombótico por recurrencia se evaluó como leve en el 22% de los pacientes (N=4), moderado en el 33% (N=6), y severo en el 44% restante (N=8).

Tabla 2: Factores asociados a la Trombosis venosa profunda inicial y recurrente

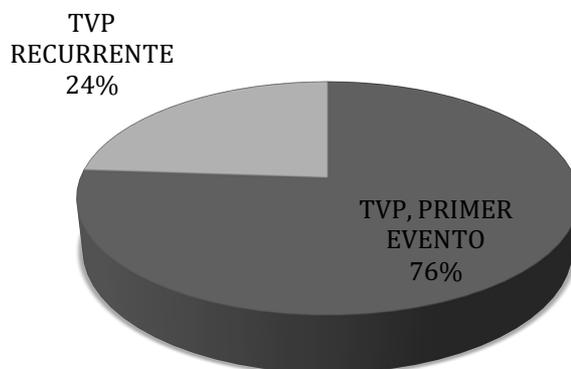
	Primer Cuadro Número/Total(%)	Cuadro recurrente Número/Total(%)
<b>Factores de Riesgo para TVP:</b>		
Cirugía Reciente	3/16	1/5
Inmovilización reciente ≥4 días	2/11	2/11
Embarazo o puerperio	0/0	0/0
Terapia hormonal	1/5	0/0
Viaje prolongado	0/0	0/0
Trauma	1/5	0/0
Nivel subóptimo de anticoagulación	-	1/5
Suspensión de la anticoagulación	-	2/11
Sin factor desencadenante	11/61	12/66
<b>Pruebas de Trombofilia:</b>		
Pacientes analizados	18/100	0/0
Factor V de Leiden	1/5	0/0
Mutación PT 20210	-	-
Síndrome Antifosfolípidos	1/5	0/0
Deficiencia Proteína C	2/11	0/0
Deficiencia Proteína S	0/0	0/0
Deficiencia de Antitrombina	0/0	0/0
Trombosis idiopática:	7/38	12/66
<b>Terapia inicial:</b>		
HBPM	2/11	1/5
Heparina no fraccionada	0/0	0/0
Acenocumarina	14/77	12/66
Rivaroxaban	1/5	5/27
Apixaban	0/0	0/0
Dabigatrán	1/5	0/0
<b>Terapia prolongada:</b>		
HBPM	0/0	0/0
Acenocumina	4/22	8/44
Rivaroxaban	2/11	5/27
Apixaban	0/0	0/0
Dabigatrán	0/0	0/0
ASA	0/0	1/5
<b>Duración de terapia (meses)</b>		
< 3 meses	4/22	0/0
3 meses	4/22	1/5
6 meses	4/22	1/5
12 meses	4/22	1/5
>12 meses	2/11	1/5
indefinido	0/0	14/77
<b>Complicaciones de la Terapia:</b>		
Hemorragia	1/5	2/11
<b>Sitio anatómico afectado:</b>		
Poplíteo	2/11	1/5

Femoropoplíteo	9/50	3/16
Femoral	4/22	5/27
Iliaco	3/16	8/44
TEP	0/0	1/5
Síndrome postrombótico:		
Sin SPT	9/50	0/0
SPT leve	4/22	4/22
SPT moderado	3/16	6/33
SPT severo	2/11	8/44

TVP= trombosis venosa profunda, HBPM= Heparina de bajo peso molecular, ASA= ácido Acetil Salicílico, TEP= trombo embolia pulmonar, SPT= síndrome pos trombótico

FIGURA 1:

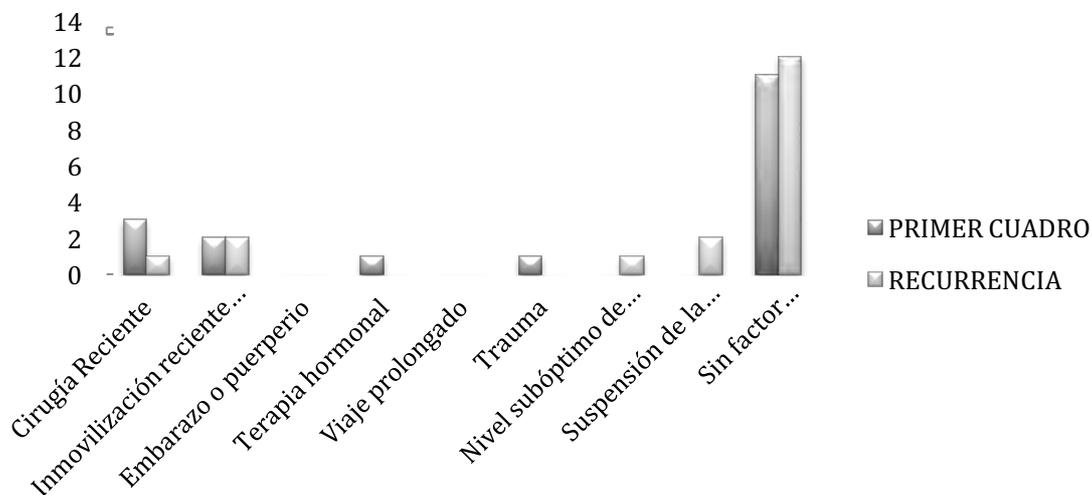
## CASOS TRATADOS DE TVP: ENERO 2012 A DICIEMBRE 2015



Representación gráfica de la cantidad de casos de Trombosis Venosa Profunda (TVP) atendida en el servicio de Cirugía Vascular del HRLALM, de enero 2012 a diciembre 2015.

FIGURA 2:

## FACTORES DE RIESGO PARA TVP

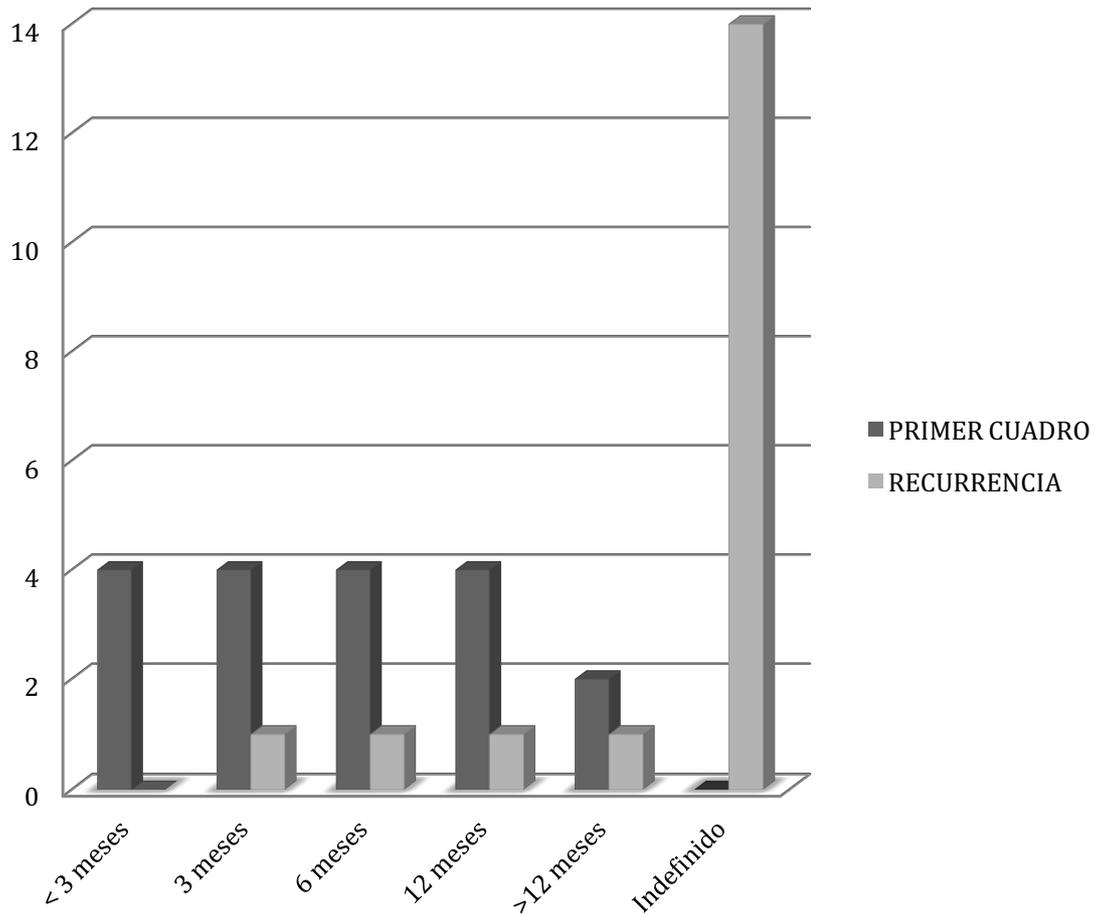


Representación gráfica de los factores de riesgo asociados en la etiología de la TVP identificados en los cuadros debutantes de TVP y en las recurrencias.

FIGURA 3:

□

## TIEMPO DE DURACION DEL ESQUEMA DE ANTICOAGULACIÓN



Representación gráfica del tiempo de anticoagulación otorgada a los pacientes en su primer cuadro de TVP, comparada con la duración del esquema ofrecido en el evento de TVP recurrente.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

La trombosis venosa recurrente representó el 23.8% de los pacientes tratados en nuestro servicio en un periodo de 4 años, incidencia similar a los reportes científicos ya publicados (5,6). En cuanto a las variables demográficas, e iniciando por la edad, se puede argumentar que la mayoría de los casos actualmente reportados se suscitaron en pacientes económicamente activos, tomando en cuenta que no se ha establecido una relación entre el grupo etario y el riesgo de recurrencia (7). A diferencia de la series publicadas, donde el sexo masculino se ve más afectado por la re trombosis (2 a 4 veces más), en lo ahora recopilado, se presentaron más casos en mujeres. Es sabido que ser hombre es un factor de riesgo frecuentemente relacionado con recurrencia tras un primer episodio de TEV. Sin embargo, los estudios pueden ser contradictorios (8). En cuanto a estados nosológicos, las condiciones asociadas a recurrencia más reportadas son la obesidad, la diabetes mellitus, hipertensión arterial, el tabaquismo, enfermedad intestinal inflamatoria, infecciones, defectos congénitos en vena cava, entre otros. Faber y su grupo (9), asocian la recurrencia al índice de masa corporal y es innegable que en nuestra población el exceso de peso corporal es un problema de salud enlazado a muchas comorbilidades, pero por otra parte Ramualdi no encontró relación entre la obesidad abdominal y el riesgo de recaída (10). Pese a su alta relación con la aparición de trombosis y su recurrencia, no son los factores de mayor peso para el riesgo de un segundo episodio, las entidades más asociadas se mencionan a continuación:

La malignidad activa, por sí sola es un factor de recurrencia de hasta 15% por año y el riesgo varía considerablemente en función de si el cáncer se encuentra activo, progresivo o metastásico. En contraparte, las tasas de sangrado son mayores en pacientes con cáncer activo. En el presente estudio no se detectó actividad tumoral en ningún paciente, situación que crea mayor especulación en cuanto al factor que origina la recurrencia (5).

Respecto a la presencia de coagulopatías, se han descrito diferentes entidades trombogénicas: deficiencia de antitrombina (AT), deficiencia de proteína C (PC) o proteína S (PS), mutación del factor V Leiden (FV R506Q), polimorfismo de la región 3V-no traducida del gen de la protrombina (Pt20210GA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de vitamina K debido a la mutación del gen 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR A223V) y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Dichas anomalías trombofílicas se diagnostican en aproximadamente 30% a 40% de los pacientes después del un primer episodio de TEV no provocada o idiopática, siendo el factor V Leiden y el polimorfismo Pt20210GA, los más comunes (11). Aunque es bien sabida la relación de éstas entidades con el riesgo de eventos trombogénicos de *novo*, no se ha determinado la frecuencia en eventos repetitivos. La doctora Santamaria y su grupo científico, realizaron un estudio prospectivo en 195 pacientes diagnosticados con trombofilias, encontrando un 35.4% de recurrencia de TVP y 21% de TEP a 4 años (12). En los casos ahora estudiados, se diagnosticó una entidad trombofílica desde el primer episodio patológico en 22% de pacientes, sin embargo no todos recibieron tratamiento de forma indefinida, ya que dicha conducta es una recomendación determinada por el tipo de trombofilia, principalmente para AT, PC, PS y con escasos datos para el Factor V de Laiden. De tal manera, que gran parte de los médicos están de acuerdo en anticoagular indefinidamente a la mayoría de pacientes portadores de trombofilia tras un primer episodio de TEV ya sea provocado o idiopático. En el segundo evento de TVP los pacientes ya no fueron sometidos a más estudios en búsqueda de trombofilia.

En el 50% de los casos no fue posible determinar una causa ya fuera temporal o permanente que explicara la génesis de la trombosis, un porcentaje mayor a lo reportado en la literatura (13). Posiblemente por falta de un laboratorio más especializado, pero se trata del 50% de nuestra población con episodios repetitivos de TVP, de tal manera que es muy importante determinar qué hacer para disminuir el riesgo de reincidencia en este grupo de pacientes, y

tomar en cuenta otros detalles que si bien, no nos hablan de la etiología, pueden determinar mayor o menor riesgo de recurrencia; por ejemplo la duración del tratamiento anticoagulante o el sitio anatómico que mayormente afectó el primer evento de trombosis (14).

La localización anatómica se divide en proximal y distal, la trombosis proximal (desde el segmento poplíteo, femoral e iliaco) se asocia a tres veces más riesgo de reincidencia respecto a segmentos distales. Douketis y colaboradores (15), determinaron que la tasa de recurrencia en el sector poplíteo es del 5.1%; en pacientes con trombosis de la vena femoral del 5.3 %; y en pacientes con trombosis venosa iliofemoral del 11.8%, representando ésta última el doble de riesgo de reincidencia respecto a otros sectores. Labropoulos y Su grupo (3) identificaron que el sitio anatómico donde aparecen con mayor frecuencia los coágulos recurrentes es la región proximal, coincidiendo con lo anterior, en la presente serie el segmento más afectado en un segundo o tercer evento fue el iliofemoral, lo que a su vez condicionaría mayor riesgo de otro cuadro venidero. Los pacientes con TVP proximal tienen una tasa de recurrencia acumulativa cinco veces mayor que aquellos con TVP distal. La población con antecedente de TEP sintomática, muestra un riesgo de recurrencia tres veces mayor comparado con los pacientes que presen TVP proximal (16). Siendo la TVP proximal un predictor independiente de recurrencia (riesgo relativo [RR], 2,40; IC 95%) (17).

La extensión afectada por ende aumenta con los fenómenos repetitivos, lo que empeora el pronóstico de la enfermedad (16); cuando se vuelve a presentar una trombosis venosa en la misma extremidad, aumenta 6 veces el riesgo de síndrome posttrombótico. Aunque son muchos los factores que determinarán la presencia y severidad de un SPT, la recurrencia ipsilateral es uno de los fenómenos mejor identificados (17,18,19,20). De tal manera que, la escala de Villalta arrojó una presencia de SPT en el 100% de los pacientes con recurrencia, y empeoró el cuadro en todos los pacientes que ya lo habían presentado SPT desde el primer evento.

En lo referente al diagnóstico, el ultrasonido doppler es un recurso muy utilizado para identificar las recurrencias, ya que existen características que distinguen un evento agudo de uno antiguo, como se mencionó anteriormente, apoya para determinar el sitio afectado, y es auxiliar para seguimientos posteriores, si se busca el porcentaje de recanalización y formación de trayectos colaterales. Prandoni y otros autores (17, 21) han intentado establecer criterios predictivos para recurrencia por ultrasonografía, por ejemplo un diámetro venoso residual igual o mayor a 4 mm, trombos de moderada a alta ecogenicidad y la ausencia de flujo venoso en el trayecto afectado. Al momento, no se ha podido unificar la reproducibilidad de dichos hallazgos y su verdadera relación con la recurrencia aún es incierta (22). Por su parte la determinación de dímero D ha tenido un valor muy importante para establecer la actividad trombogénica, incluso con implicaciones predictivas de extensión. El modelo de Vienna, publicado en 2010 (23) es un sistema que calcula la posibilidad de un nuevo episodio de trombosis, incluye 3 variables para estimar un riesgo de recurrencia a 12 y 60 meses, que incluyen: género, localización del cuadro y valor de dímero D; con un intervalo de confianza del 95% es una escala que aún no se integra del todo en la práctica clínica y su impacto aún no se ha esclarecido. Aunque se han desarrollado otras reglas de predicción clínica para estimar el riesgo de recurrencia en pacientes con TEV no provocada tras el cese de un curso convencional de anticoagulación, ninguno de estos modelos han sido validados de manera adecuada para su uso rutinario en la práctica clínica. Desafortunadamente en nuestro instituto no contamos con determinación de Dímero D de forma rutinaria.

Por otro lado, se sabe que, aunque el riesgo de recurrencia es mayor en los primeros 6 meses, persiste y sigue aumentado con el tiempo. En el presente estudio la media de tiempo entre un evento de TEV y otro fue de 56 meses, siendo aquellos pacientes "idiopáticos" los que presentaron un periodo mayor entre un evento y otro; dato que invita a no dar por concluida la atención médica intencionada en éste grupo de pacientes.

A decir del tratamiento, los esquemas clásicos de anticoagulación después de un evento de trombosis venosa profunda tienen una duración clásica entre 3 a 12 meses, siendo sólo un selecto grupo de pacientes, los que deben ser anticoagulados de forma indefinida. Sin embargo, ante un padecimiento con un índice de recurrencia tan considerable, se justifica

revalorar el tiempo de tratamiento, pues existe un número importante de pacientes que presentarán un nuevo cuadro de trombosis venosa profunda, pese a la duración del esquema otorgado.

El estudio sobre la extensión de la terapia anticoagulante, por encima de los esquemas clásicos, se ha realizado de forma individual con algunos fármacos. En el caso de la Warfarina el estudio PREVENT y el estudio ELATE demostraron disminución de la recurrencia del 11% al 5% por cada 100 pacientes-año, con riesgo de sangrado del 2% (24, 25, 26). Por su parte, los nuevos anticoagulantes orales, también han sido objeto de escrutinio en terapias extendidas como profilaxis de recurrencia. En el caso del Hospital Lic. Adolfo López Mateos, la acenocumarina es el fármaco más estudiado y con precio más accesible, por tanto, fue el más utilizado tanto en tratamiento inicial y de extensión en primeros cuadros y en los repetitivos.

En caso concreto del Rivaroxaban, fue estudiado en el ensayo clínico *Einstein* que incluyó a 1556 pacientes con TEV agudo, que habían completado 6 a 12 meses de tratamiento (20 mg una vez al día) (27, 28). El esquema con rivaroxaban de 6 a 12 meses de duración fue superior para la prevención de TVP recurrente, en comparación con placebo (1,3% vs 7%). Sin embargo, los eventos de sangrado menor se incrementaron en el grupo de pacientes que recibieron rivaroxaban (5,4% vs 1,2%), aunque la incidencia de hemorragias graves no fatales fue similar entre ambos grupos (0,7 % vs 0%). Sin duda es un medicamento que se ha utilizado mucho más en esquemas terapéuticos prolongados en los pacientes que ahora se exponen, por su vía de administración, razonablemente bajo riesgo de sangrado y por no necesitar de monitorización periódica.

El Apixaban fue estudiado en el ensayo clínico "*amplify-EXT trial*", donde se dio seguimiento a 2482 pacientes con TEV que ya habían completado 6 a 12 meses de apixaban o warfarina (29). El tratamiento extendido a doce meses a dosis profiláctica o terapéutica (2,5 o 5 mg, respectivamente) se tradujo en una menor tasa de TEV sintomática y riesgo de muerte relacionada con TEV (1,7 y 1,7% vs 8,8%), sin aumento en el riesgo de eventos hemorrágicos mayores (0,2 y 0,1 % vs 0,5%). Desafortunadamente no es un medicamento que se encuentre dentro del cuadro básico de medicamentos del ISSSTE.

El dabigatrán, por su parte fue sometido a estudio de comparación con Warfarina en el *RE-MEDY clinical trial* (2856 pacientes), y contra placebo en el *RE-SONATE Clinical trial* (1343 pacientes); todos los pacientes fueron catalogados como sujetos con riesgo de recurrencia y habían completado por lo menos tres meses de anticoagulación con dabigatrán o warfarina (30). En comparación con la warfarina, dabigatrán resultó muy similar en cuanto a prevención de recurrencia (1,8% vs 1,3%), pero el riesgo de sangrado fue menor (5,6% vs 10,2%), sin embargo se reportó un contrastante riesgo mayor de síndrome coronario agudo (0,9% vs 0,2%). Como era esperado, contra placebo presentó mejores resultados en la prevención de recurrencia.

Catalogado como un antiagregante plaquetario y no un anticoagulante, el ácido acetil salicílico (ASA) a dosis de 100 mg/día, ha demostrado eficacia en la prevención de recurrencias en aquellos pacientes con un primer cuadro de TEV idiopática y que fueron tratados con un esquema convencional de anticoagulación, reduciendo en un tercio el riesgo de recurrencia, comparado con placebo. El estudio WARFASA aleatorizó a 402 pacientes que habían presentado un primer episodio de TEV idiopática, y que a su vez fueron tratados con warfarina durante 6 a 18 meses. Posteriormente, recibieron aspirina o placebo durante un período adicional de dos años. El ASA se asoció a una reducción de la recurrencia del 40% (7% vs 11%/año; HR 0.58, IC 95% 0,36 hasta 0,93). Las tasas de hemorragia fueron bajas y muy similares entre ambos grupos (0,3% por paciente-año). Contrastantes fueron los resultados de otro estudio clínico con un planteamiento estadístico muy similar pero con mayor tiempo de seguimiento (*ASPIRE*), donde la reducción de recurrencia de TEV, no fue estadísticamente significativa. Dado los hallazgos contradictorios, se realizó un análisis prospectivo combinado de los ensayos WARFASA y ASPIRE, informando que la aspirina vs placebo, reduce significativamente la recurrencia de TEV en un 32 % (HR 0.68, IC 95% 0,51 hasta 0,90), sin agravantes en el riesgo de sangrado (31-34).

Los estudios separados de cada fármaco anteriormente citados, confirman de forma global que la anticoagulación indefinida se asocia con una reducción de más del 90% en la tasa de recurrencia, y que regímenes de corta duración sólo le previenen en un 60%, mientras la ASA, realiza lo propio en un 30%. Dicha disminución en la recurrencia comparado con la tasa de hemorragia secundaria a anticoagulación indefinida, es más efectiva en la mayoría de los pacientes que tienen un riesgo bajo o intermedio de sangrado (0,8 % al año y 1,6% por año, respectivamente) (35).

Ante tales argumentos, se esperaría una conducta preventiva mucho más agresiva, prolongado así de forma indefinida e indiscriminada la terapia anticoagulante, pero por otro lado, no se debe pasar por alto que la anticoagulación supone un riesgo de sangrado en ocasiones más mórbido para el paciente, que el riesgo de una recurrencia trombótica. La tasa de hemorragia grave asociada con períodos prolongados de anticoagulación es de 2,7% pacientes-año, con una mortalidad del 9,1% (36). La edad avanzada (> 75 años), la intensidad de la anticoagulación (especialmente un INR > 4,0), antecedentes de enfermedad cerebrovascular (reciente o previo), hipertensión arterial no controlada, el uso concomitante de fármacos que interfieren con la hemostasis (principalmente ASA, clopidogrel o anti inflamatorios no esteroideos), polifarmacia e historia de sangrado a cualquier nivel; son probablemente las variables más importantes que determinan el riesgo de un individuo a hemorragias mayores que amenacen la vida, relacionados al uso de anticoagulación (37- 39).

El riesgo de sangrado por anticoagulantes, se ha tratado de definir según diferentes criterios, actualmente existen herramientas a base de cribado que ayudan a dar puntaje y plantear grupos con riesgo hemorrágico alto, moderado o bajo. La Puntuación de riesgo HAS-BLED, por ejemplo, se basa en siete factores de riesgo de hemorragia y ha sido recomendado dentro de la Sociedad Europea de Cardiología y para evaluar el riesgo de hemorragia en el manejo de warfarina (40). En el presente reporte, no se identificaron hemorragias por nuevos anticoagulantes orales o por ASA,; pese a que no se realizó un test de riesgo hemorrágico formal previo o durante la administración de dichos medicamentos, conducta que ha sido cambiada, ya que muchos de los pacientes continúan siendo anticoagulados.

Por último, tomando en cuenta todos los ensayos clínicos al respecto, algunos a favor de la anticoagulación prolongada, otros recomendando precaución en poblaciones específicas con riesgo de sangrado, se han propuesto escenarios específicos actuales para la anticoagulación indefinida, derivados de cohortes observacionales y estudios experimentales con significancia estadística. Sin ser recomendaciones con evidencia sólida, es innegable la tendencia y en situaciones específicas donde la ausencia de un factor desencadenante prevalece y no se cuenta con guías sólidas para escenarios muy específicos.

La primer tendencia es justificar la anticoagulación indefinida en pacientes con una TVP proximal no provocada o TEP sintomática, basada en el riesgo alto estimado de por vida para TEV recurrente, que puede ser reducido drásticamente por la anticoagulación. Es importante destacar que la mayoría de los estudios reportan una reducción del riesgo de recurrencia de TEV a expensas de una mayor tasa de sangrado y sin beneficio en cuanto a reducción de la mortalidad; aspectos a considerar tanto por el personal médico como por el paciente. Por otra parte, muchos expertos anticoagulan indefinidamente a pacientes con TVP distal aislada idiopática que además cuentan con fuerte historial familiar de enfermedad tromboembólica, que presentan factores importantes de riesgo persistentes, o múltiples factores de riesgo menores. A pesar de la falta de ensayos aleatorios que examinen la eficacia de la anticoagulación indefinida en esta población, la justificación de ésta postura se basa en una probabilidad alta de recurrencia. Aunque la mayoría de los pacientes con TVP distal aislada pueden ser tratados con esquemas de 3 a 6 meses, como ya se mencionó, una pequeña proporción de pacientes en esta población pueden beneficiarse de la anticoagulación prolongada. En caso de TVP durante el tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K o nuevos anticoagulantes orales, la conducta a seguir es cambiar de medicamento a heparina de bajo peso molecular. En caso de TEV durante el tratamiento con ésta última, se recomienda únicamente aumentar su dosis (4).

La segunda tendencia es recomendar la anticoagulación indefinida en individuos con un riesgo de sangrado bajo y que ya presentaron un segundo episodio de TEV idiopática. El fundamento para dicha propuesta se basa en el ya mencionado riesgo de eventos tromboticos recurrentes, ya que un segundo episodio de TEV, tiene un mayor riesgo de recurrencia (tercer evento) en comparación con un primer episodio, hasta en un 50% (2,15,21,31). Éste riesgo a su vez, aumentará en los pacientes con dos o más eventos idiopáticos, aproximadamente 15% por año y 45% a cinco años (es decir, 7.5% riesgo-anual después del primer año). Para aquellos individuos con riesgo de sangrado moderado o alto, los beneficios de la anticoagulación prolongada son cuestionables, y dependen en gran medida de la actividad trombotica específica de cada paciente y el riesgo de sangrado; así como las preferencias personales del paciente. (15,21,31).

De forma menos clara, se plantea la posibilidad de recurrencia asociada a un primer evento idiopático, seguido de un segundo evento provocado, o viceversa. Dicha relación es desconocida, pero probablemente conlleva un riesgo de re trombosis similar a lo descrito anteriormente, por lo que también se tiende a anticoagular de forma prolongada, a menos de que exista contraindicación o riesgo hemorrágico importante. Éstas han sido las justificaciones para prolongar los tratamientos en el 77% de los pacientes portadores de recurrencia de TEV en el servicio de Angiología del Hospital Lic. Adolfo López Mateos.

Se han descrito además otros escenarios de trombosis recurrente ( 2 o más casos) donde la eficacia y seguridad de la anticoagulación es cuestionable, tal es el caso de pacientes con TEV cuyo factor de riesgo fue detectado y se consideró temporal (por ejemplo relacionado a 2 cirugías mayores), así como en TEV con factores de riesgo persistentes cuyo cuadro es distal y provocado por un factor de riesgo temporal (por ejemplo, antecedente de TVP tibial mas fuertes antecedentes familiares de trombosis venosa profunda, cáncer activo o síndrome anti fosfolípidos). Para estos pacientes, la terapia debe ser individualizada después de sopesar cuidadosamente el riesgo de sangrado y el riesgo trombotico en el contexto de las ya mencionadas y siempre importantes preferencias y valores del paciente. Si el beneficio no supera el riesgo, algunos grupos optan por anticoagularles de forma permanente. Para el específico grupo de pacientes con dos eventos de TVP provocados, el riesgo de recurrencia es desconocida, pero probablemente sea mayor que en un solo evento provocado (misma que se estima es del 1 a 5% en un año y 3 a 15% a 5 años) pero menor que 2 eventos idiopáticos (del 7.5% en un año y 45% a 5 años) (41). De igual manera, para la mayoría de los pacientes que tienen un TEV provocada con factores de riesgo médicos o no quirúrgicos, se recomienda anticoagulación durante tres a seis meses en lugar de esquemas de mayor o menor duración. Para aquellos con un TEV provocada por un factor de riesgo quirúrgico transitorio, el riesgo de recurrencia de TEV se estima en 1% en un año y 3% en cinco años (aproximadamente el 0,5% al año después del primer año) (42-46). Para aquellos con un TEV provocado por un disparador no quirúrgico (por ejemplo, la anticonceptivos orales, vuelo prolongado o el embarazo), el riesgo de recurrencia de TEV se estima en 5% en un año y 15% en cinco años (aproximadamente el 2,5 % por año después de la primer año) (47). Por lo tanto, como el riesgo de recurrencia es bajo no se recomienda la anticoagulación indefinida y no se debe de ofrecer ésta postura en éste grupo de pacientes principalmente si presentan un alto riesgo de sangrado, (recomendación 1B )(48). Cuando exista duda, se pueden usar determinaciones de Dímero D, ya que un nivel normal dentro de los tres meses después de haber suspendido el anticoagulante se asocia con un riesgo menor recurrencia de TEV.

Estos enfoques anteriormente descritos como tendencias, son coherentes con las directrices establecidas por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, el Consenso Internacional sobre la Prevención y Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y el *American College of Chest Physicians*, que incluso en la actualización más reciente de sus guías de anticoagulación, recomiendan la extensión del tratamiento en pacientes con TVP proximal idiopática mas riesgo de sangrado moderado a bajo (49-50). Sin embargo, no debe sustituir el juicio clínico, ya que hasta el momento los estudios que sustentan dichas tendencias son heterogéneos con respecto a la aleatorización, las definiciones de recurrencia y de los

factores de riesgo, así como en la duración del seguimiento de la trombosis y del sangrado, sin ser homogéneas respecto al fármaco seleccionado y su dosis. Individualizar y no generalizar, será la mejor directriz para evitarle a nuestros pacientes el pasar nuevamente por la crónica de una entidad anunciada.

## CONCLUSIÓN:

La trombosis venosa profunda recurrente es una entidad común en nuestro medio. Asociada a muchos factores, algunas veces desconocidos, debe ser tomada en cuenta por su relativa incidencia y el impacto negativo que representa en los pacientes. Aunque todo apunta a un cambio de actitud futuro en cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante, "indefinido" no es sinónimo de "permanente", significa que carece de límite señalado o conocido.

## BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Kahn SR, Solymoss S, Lamping, Abenhaim L. Long-term outcomes after deep vein thrombosis: postphlebotic syndrome and quality of Life. *J Gen Intern Med* 2000;15:425–429
2. Goldhaber SZ. Prevention of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation*. 2004;110[suppl IV]:IV-20–IV-24
3. Labropoulos N, Jen J, Jen H, Gasparis AP, Tassiopoulos AK. Recurrent deep vein thrombosis long-term incidence and natural history. *Ann Surg* 2010;251: 749–753
4. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. ; American college of chest physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:454S-545S
5. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento F, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologia* 2007; 92: 199-205.
6. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine* 2009; 88: 366-370.
7. Ribeiro DD, Lijfering WM, Berrato SM, Rosendaal FR, Rezende SM. Epidemiology of recurrent venous thrombosis. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45: 1-7
8. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori M, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2002;137:955-960.
9. Faber DR, DE Groot PG, Visseren FL. Role of adipose tissue in hemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev* 2009; 10: 554-563.
10. Ramualdi E, Squizzato A, Ageno W. Abdominal obesity and the risk of recurrent deep vein thrombosis. *Thrombosis Research* 2007; 119: 687—690
11. Van den Belt AGM, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Buller A, Girolami A, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157:2227–32
12. Santamaria MG, Agnelli G, Taliani MR, Prandoni P, Moia M, Bazzan M, et al. Thrombophilic abnormalities and recurrence of venous thromboembolism in patients treated with standardized anticoagulant treatment. *Thrombosis Research* 2005; 16: 301—306
13. Prandoni P, Lensing AWA, Bernardi E, Villalta S, Bagatella P, Girolami A, et al. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2002;88:402–6.

14. linkins L, Stretton R, Poby L, Keaton C. Interobserver agreement of ultrasound measurements of residual vein diameter thrombus echogenicity and doppler venous flow in patients with previous venous thrombosis. *Thrombosis Research* 2006; 117: 241—247
- 15.- Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med* 2001; 110:515.
16. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo R, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;155: 1–7.
- 17 . Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. Clinical course of deep- vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica.* 1997;82:423-8.
18. Baglin T, Douketis J, Tositto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? a patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2436-2442.
19. McColl MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thrombo- embolism. *Br J Haematol.* 2000;108:272-4.
20. López-Azkarreta I, Reus S, Marco P, Sánchez-Payá J, Murcia J, Manso MI. Estudio prospectivo de los factores de riesgo de desarrollo de síndrome postrombótico tras una trombosis venosa profunda proximal. *Med Clin (Barc).* 2005;125(1):1-4
21. Simsek S, van den Berg FG, Nanayakkara PW, Rauwerda JA, Stehouwer CD. Anomaly of the inferior vena cava causing recurrent deep vein thrombosis in a young male. *European Journal of Internal Medicine* 2004;15: 251–254
22. Linkins LA, Pasquale P, Paterson S, Kearon C. Change in thrombus length on venous ultrasound and recurrent deep vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 2004;164:1793-1796
23. 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.* 2010;121:1630-1636.
24. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. for the PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;348:1425–1434.
25. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. for the Extended Low-Intensity anticoagulation for thrombo-embolism investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:631– 639.
26. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. The warfarin optimal duration Italian trial investigators. *N Engl J Med* 2001; 345:165–9.
- 27.- EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499.

28. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287.
29. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:799.
30. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:709.
31. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1959.
32. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367:1979.
33. Warkentin TE. Aspirin for dual prevention of venous and arterial thrombosis. *N Engl J Med* 2012; 367:2039.
34. Simes J, Becattini C, Agnelli G, et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation* 2014; 130:1062.
35. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f5133.
36. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:893.
37. Bauer KA. Low intensity warfarin: is it clinically useful in venous thromboembolism management? *Br J Haematol* 2004; 127:155.
38. Locadia M, Bossuyt PM, Stalmeier PF, et al. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thromb Haemost* 2004; 92:1336.
39. Aujesky D, Smith KJ, Roberts MS. Oral anticoagulation strategies after a first idiopathic venous thromboembolic event. *Am J Med* 2005; 118:625.
40. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med*. 1998;105:91.
41. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. 2007;334:674.
42. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, et al; AESOPUS Investigators. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150:577-85.
43. 4. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160: 769-774.

44. Beyth RJ, Cohen AM, Oandefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 1995;155:1031-7.
45. Andresen MS, Sandven I, Brunborg C, Njaastad AM, Strekerud F, Abdelnoor M. Et al. Mortality and recurrence after treatment of VTE: Long term follow-up of patients with good life expectancy. *Thrombosis Research* 127 (2011) 540–546
46. White RH, Zhou H, Murin S. Death due to recurrent thromboembolism among younger healthier individuals hospitalized for idiopathic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99: 683-690.
47. Verso M, Agnelli G, Ageno W, Imberti D, Moia M, Palareti G, Et al. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: The MASTER registry. *Thrombosis Research* 2012; 130: 369–373
48. Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K, Linkins L, McMurtry MS. Case-fatality of recurrent venous thromboembolism and major bleeding associated with aspirin, warfarin, and direct oral anticoagulants for secondary prevention. *Thrombosis Research* 2015; 135: 243–248
49. Ageno W, Samperiz A, Caballero R, Dentali F, Di Micco P, Prandoni P, Et al. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thrombosis Research* 2015; 135: 666–672
50. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris T, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores CL, Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline, *CHEST* (2016), doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.

ANEXO 1:

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA**

PROTOCOLO: ESTUDIO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA RECURRENTE DE MIEMBROS INFERIORES EN EL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS DEL ISSSTE

INVESTIGADORES: LOZANO-CORONA RODRIGO, FLORES- ESCARTÍN MARTIN H, ROMERO-ESPINOSA LARRY, LOERA-BARRAGAN ALEJANDRO.  
SEDE: CENTRO MÉDICO ISSEMYM

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_.

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

**1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:** Una parte importante de los pacientes que presentan TVP, no cuentan con un factor que le haya desencadenado. Con la intención de identificar a ese grupo de pacientes y ofrecerles un tratamiento preventivo para disminuir el riesgo de TVP recurrente.

**2. OBJETIVO DEL ESTUDIO** Identificar las etiologías principales de la TVP y su asociación con las causas y principales complicaciones en la TVP recurrente en un periodo de 4 años en el servicio de Angiología y Cirugía Vasculardel Hospital Lic. Adolfo López Mateos.

**3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO:** Estudios realizados anteriormente por otros investigadores han observado que, los pacientes con TVP idiopática ( sin factor desencadenante) pueden beneficiarse de esquemas prolongados de anticoagulación.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse de una valoración mas completa, y en caso de requerirlo, someterles a anticoagulación preventiva indefinida.

**4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO:** En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y su antecedentes médicos,. No existen riesgos asociados al estudio, ya que sólo consiste en la aplicación de un cuestionario que valorará aspectos del expediente clínico.

### **5. ACLARACIONES**

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

***Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.***

- Firma del participante

- Fecha:

- Testigo

- Fecha: