

## Revisión de tema

# Pautas de manejo de trombosis venosa en miembros inferiores según la sociedad europea de cirugía vascular 2021.

## Management guidelines for venous thrombosis in the lower limbs according to the European Society of Vascular Surgery 2021.

Carlos-Eduardo Gomez-Vera<sup>1,a</sup>, Javier-Gregorio Liévano-Barreto<sup>2,a</sup>

1. Médico, Especialista en Cirugía General, Especialista en Cirugía Vascular.
2. Médico, Residente de Especialización en Cirugía General.

a. Universidad de Caldas (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Javier Gregorio Liévano Barreto

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9567-1293>

Universidad de Caldas (Colombia).

E-mail: [gregoroliévano@gmail.com](mailto:gregoroliévano@gmail.com)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 23 de junio de 2021.

ACEPTADO: 25 de diciembre de 2021.

### RESUMEN

La trombosis venosa profunda (TVP), es provocada por un trombo de fibrina el cual reduce el aporte sanguíneo a los tejidos circundantes. Dentro de las complicaciones reportadas en la literatura encontramos eventos embólicos pulmonares (EP), los cuales, una vez generados, desarrollan grandes repercusiones en la sobrevivencia de quien las padece. El diagnóstico se realiza de manera multidisciplinaria, utilizando medidas como el puntaje de Wells, medición de dímero D, venografía computarizada entre otros. La Sociedad Europea de Cirugía vascular en su guía de práctica clínica 2021, nos menciona la manera adecuada de realizar el diagnóstico, teniendo en cuenta los factores de riesgo, la clasificación según el factor desencadenante y las imágenes actualmente disponibles. Así mismo nos indica el tratamiento que se debe ofrecer en base a la localización del trombo y que medidas farmacológicas y no farmacológicas se pueden optar en diferentes escenarios clínicos. En la siguiente revisión se destacan los aspectos claves y más relevantes a tener en cuenta para el manejo de los pacientes con esta entidad.

**Palabras clave:** Trombosis venosa profunda, tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar, ecografía por compresión de dos o tres puntos, ecografía de toda la pierna, síndrome antifosfolípido, heparina no fraccionada, antagonista de la vitamina k, heparina bajo peso molecular, anticoagulantes orales directos.

### ABSTRACT

Deep vein thrombosis (DVT) is caused by a fibrin thrombus which reduces the blood supply to the surrounding tissues. Within the complications reported in the literature we find pulmonary embolic events (PE), which, once generated, develop great repercussions on the survival of those who suffer from them. The diagnosis is made in a multidisciplinary manner, using measures such as the Wells score, D-dimer measurement, computed venography, among others. The European Society of Vascular Surgery in its 2021 clinical practice guideline, mentions the appropriate way to make the diagnosis, taking into account the risk factors, the classification according to the triggering factor and the currently available images. Likewise, it indicates the treatment that should be offered based on the location of the thrombus and what pharmacological and non-pharmacological measures can be chosen in different clinical scenarios. The following review highlights the key and most relevant aspects to take into account for the management of patients with this entity.

**Key words:** Deep vein thrombosis, venous thromboembolism, pulmonary embolism, two or three point compression ultrasound, whole leg ultrasound, antiphospholipid syndrome, unfractionated heparin, vitamin K antagonist, low molecular weight heparin, direct oral anticoagulants.

Gómez-Vera CE, Liévano-Barreto JG. Pautas de manejo de trombosis venosa en miembros inferiores según la sociedad europea de cirugía vascular 2021. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(2):66-72.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda se define como la obstrucción parcial o completa del lumen del vaso venoso a causa de un trombo de fibrina, provocando una reducción del aporte sanguíneo a tejidos circundantes acompañándose de una reacción inflamatoria local con capacidad de embolizar.<sup>1</sup> La incidencia anual del primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) sintomática en la población adulta varía de 50 a 100 por 100.000 habitantes, es ligeramente mayor en mujeres de 20 a 45 años, y los hombres tienen una mayor incidencia entre los 45 y 60 años de edad. Una de las complicaciones que encontramos reportadas en la literatura es el tromboembolismo venoso (TEV) con una tasa de presentación del 25% siendo más común los eventos embólicos pulmonares (EP).<sup>2</sup> La tasa de TEV recurrente es alrededor del 10% en el primer año y del 30% después de 5-8 años para pacientes con TVP no provocada, con un factor desencadenante no identificado.<sup>3,4</sup> Es para el personal de salud en general de gran importancia, conocer los factores involucrados en el desarrollo de este tipo de patología así como su abordaje para diagnóstico y manejo, por lo que en este artículo se puntualizarán las pautas claves de esta patología según la guía de la sociedad europea de cirugía vascular publicada en el 2021.

## FACTORES DE RIESGO

La TVP se considera no provocada si no se puede identificar un factor de riesgo desencadenante claro. Los factores de riesgo son hereditarios o adquiridos, estos presentándose con mayor frecuencia.<sup>5</sup> Para la TVP provocada, los factores de riesgo incluyen cáncer, enfermedad médica aguda, cirugía, trauma, inmovilidad (a menudo en el hospital y que dura al menos tres días), obesidad, enfermedades / infecciones inflamatorias, terapia hormonal (que contiene estrógenos, progestágenos), embarazo (particularmente el período posparto), síndrome antifosfolípido (SAF) entre otros. Es importante resaltar que las venas varicosas primarias constituyen sólo un factor de riesgo menor. Más recientemente, el “síndrome de inmovilidad sentado” relacionado con el uso de la computadora por tiempos prolongados también ha sido reconocido como un factor de riesgo potencial. El factor de riesgo hereditario más común es el tipo de sangre no O, que se asocia con el doble de riesgo de TEV.<sup>6</sup> Otra trombofilia común es el polimorfismo del gen de Leiden del factor V heterocigótico, que puede aumentar el riesgo de TEV en una proporción de 3 a 8 en poblaciones seleccionadas.<sup>7</sup>

## FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Los principales factores fisiopatológicos implicados en la trombosis son el aumento de la actividad procoagulante en la sangre, el daño de la pared venosa y la alteración del flujo venoso (tríada de

Virchow). La alteración del flujo, también conocida como estasis venosa, puede resultar de la compresión externa por aneurismas, tumores entre otros. Los pacientes sufren hinchazón, dolor y sensibilidad, generalmente en la pantorrilla, pero los síntomas también pueden afectar el muslo en el caso de TVP iliofemoral. Los síntomas generalmente disminuyen a medida que disminuye la reacción inflamatoria y generalmente desaparecen si las venas pueden recanalizarse completamente sin daño estructural a la pared de la vena o válvulas dañadas. La tasa de recanalización es de alrededor del 80% en las venas de la pantorrilla, pero solo del 20% en los segmentos ilíacos.<sup>8,9</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Los síntomas y signos son generalmente más graves a medida que la trombosis se extiende más proximalmente, lo que refleja el mayor grado de obstrucción del flujo de salida y alteración hemodinámica. Entre los tres tipos anatómicos de TVP, es decir, TVP iliofemoral, femoropoplíteica y de la pantorrilla, la TVP iliofemoral tiende a asociarse con los síntomas más graves. Los síntomas de la TVP en la pantorrilla pueden variar, e incluso ser asintomáticos, dependiendo del drenaje colateral. Hasta el 80% de los casos de TVP pueden no ser clínicamente aparentes, siendo el dolor la única característica. En los casos de TVP localizados a nivel iliofemoral la pierna suele estar considerablemente edematizada y dolorosa, con disminución de la movilidad y edema desde la ingle y distalmente debido al drenaje colateral venoso limitado en la región pélvica.<sup>10,11</sup>

## DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Una de las clasificaciones más estudiadas y validadas para la TVP es el puntaje de Wells, el cual clasifica la probabilidad de TVP en dos (TVP probable si el puntaje es  $\geq 2$  o improbable si es  $< 2$ ).<sup>12</sup> La puntuación de Wells dicotomizada es más simple y más ampliamente utilizada que la versión de tres categorías de Wells y no se han demostrado ventajas significativas para la estratificación en tres grupos.<sup>13</sup> Se ha informado que la probabilidad de TVP en el grupo de bajo riesgo es de hasta el 5%, por lo que con este riesgo de un resultado falso negativo, la puntuación no se puede utilizar como una prueba independiente para confirmar o excluir la TVP.<sup>13,14</sup>

## MEDICIÓN DEL DÍMERO D

Los dímeros D son productos de degradación de la fibrina y aumentan en cualquier condición con mayor formación de fibrina, como la trombosis venosa. La sensibilidad es aproximadamente del 95%, con un valor predictivo negativo del 99% al 100%. La prueba del dímero D está limitada por su baja especificidad (35% - 55%).<sup>15-17</sup>

### Ultrasonido

Se practican dos enfoques distintos de evaluación ecográfica para investigar la TVP en pacientes sintomáticos: ecografía por compresión de dos o tres puntos (CUS) y ecografía de toda la pierna (WLUS). En CUS, la permeabilidad de la vena profunda solo se evalúa en dos o tres territorios venosos (generalmente la vena femoral común, la vena poplítea ± la vena femoral). WLUS proporciona un examen más extenso, donde se escanea toda la red de venas profundas de la pierna desde la vena femoral común hasta las venas distales.<sup>16</sup> La CUS es más rápida, más simple, tiene una mejor reproducibilidad y está fácilmente disponible ya que no se necesitan habilidades completas de ultrasonido venoso, por lo que es enfoque más comúnmente utilizado.<sup>18-20</sup>

### Venografía por tomografía computarizada (VTC)

Ofrece claras ventajas sobre la ecografía al evaluar las venas pélvicas o la vena cava inferior (VCI) y puede detectar afecciones médicas concurrentes que causan dolor e hinchazón. Sin embargo, la VTC es cara, requiere el uso de contraste yodado e implica exposición a la radiación, lo que constituye una preocupación importante, especialmente en pacientes más jóvenes.<sup>21,22</sup>

### Venografía por resonancia magnética (VRM)

Al igual que VTC, la VRM ofrece ventajas definitivas sobre la ecografía al evaluar las venas pélvicas o la VCI y puede detectar afecciones médicas concurrentes que causan dolor e hinchazón, como síndromes de compresión venosa extrínseca o neoplasias malignas pélvicas incidentales.<sup>22</sup> La resonancia magnética directa del trombo puede ayudar a distinguir entre un trombo agudo recurrente y un trombo persistente en la misma ubicación, con más implicaciones para regímenes de tratamiento.<sup>23,24</sup>

### Venografía

Históricamente, la venografía de contraste fue la imagen de primera línea para el diagnóstico de TVP y se consideró el estándar de oro. Aunque eficaz, este procedimiento es invasivo, requiere contraste intravenoso e implica exposición a radiación. Por lo tanto, ahora rara vez se realiza la venografía, excepto cuando otras investigaciones arrojan resultados no concluyentes o se está considerando una intervención concurrente basada en catéter.<sup>21</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

### Nivel anatómico

- Proximal: Trombosis de las venas iliaca, femoral y / o poplítea se clasifica como TVP proximal, independientemente de la

presencia de TVP concomitante en la pantorrilla (distal).

- Distal: Trombosis que se limita a las venas profundas de la pantorrilla (distales), puede denominarse TVP distal o de la pantorrilla.<sup>9,25</sup>

### Clasificación etiológica

La TVP puede clasificarse como provocada o no provocada, según la presencia o ausencia de factores de riesgos asociados. La naturaleza provocada o no provocada de la TVP, así como la cronicidad de cualquier factor de riesgo provocador (transitorio o persistente), tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas, ya que el riesgo de recurrencia y los regímenes de anticoagulación difieren en consecuencia al mismo. Por lo anterior la TVP se define como (Tabla 1):

- TVP no provocada: trombosis venosa en ausencia de factores de riesgo ambientales o adquiridos claramente identificables.
- TVP provocada: ocurre en presencia de dichos factores de riesgo, que pueden clasificarse además en transitorios o persistentes (dependiendo de si persisten después del evento) y en mayores o menores.<sup>9,26</sup>

Por otro lado, es importante conocer no solo si la TVP es provocada o no, sino la presencia de embolismo pulmonar (EP) asociado. se sabe que el EP oculto es prevalente en pacientes con TVP en las extremidades inferiores, dado que pueden llegar a presentar prevalencias tan altas como el 66%. Sin embargo, no se recomienda la investigación de rutina en busca de embolia pulmonar oculta en ausencia de síntomas o signos. En cuanto a la presencia coexistente de malignidad, se considera que para los pacientes con trombosis venosa profunda no provocada, se recomienda el examen clínico y el cribado de cáncer específico por sexo, en contraposición al cribado extenso de rutina, para la neoplasia maligna oculta.<sup>27,28</sup> Si bien, las alteraciones hematológicas pueden favorecer el desencadenamiento de TVP; no se recomiendan las pruebas de rutina para trombofilias hereditarias, a no ser que el paciente presente trombosis venosa profunda no provocada y antecedentes familiares de tromboembolismo venoso en un pariente de primer grado.<sup>29,30</sup>

## TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Antiguamente el tratamiento de la TVP había estado dominado por el uso de heparina no fraccionada (HNF) IV o heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea para la fase aguda inicial (hasta 10 días), seguida de un antagonista de la vitamina K (AVK) como warfarina, o HBPM para la fase principal de tratamiento (tres meses);<sup>31</sup> este esquema es uno de los más ampliamente conocidos en los diferentes servicios hospitalarios; sin embargo hoy en día, el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD) ha

demostrado una eficacia similar y un mejor perfil de seguridad que los AVK, teniendo una eficacia similar en el tratamiento del TEV sintomático agudo, con una reducción significativa del riesgo de hemorragia mayor en la TVP tanto provocada como no provocada. Por lo anterior se recomienda para los pacientes con trombosis venosa profunda proximal tanto provocada como no, el tratamiento con un anticoagulante oral directo, sobre el tratamiento con heparina de bajo peso molecular seguido de un antagonista de la vitamina K para la fase principal del tratamiento.<sup>32,33</sup>

Una de las estrategias de manejo adyuvante asociado a la anticoagulación en pacientes con trombosis venosa profunda, es la terapia de compresión, tratamiento no invasivo que está fácilmente disponible y se asocia con pocas complicaciones.<sup>34</sup> Las contraindicaciones para la compresión se limitan a dos categorías de pacientes: pacientes con enfermedad arterial grave de las extremidades inferiores (índice tobillo-brazo <0,50 o presión absoluta del tobillo <60 mmHg), y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave. Para pacientes con trombosis venosa profunda proximal, se recomienda la compresión temprana de 30-40 mmHg aplicadas dentro de las primeras 24 horas, para reducir el dolor, el edema y la obstrucción venosa residual, de la misma manera se debe considerar el uso de medias de compresión por debajo de la rodilla para reducir el riesgo de síndrome posttrombótico posterior al evento agudo. Es importante resaltar que el manejo con medias de compresión es el pilar principal en el manejo de la insuficiencia venosa crónica, evitando la progresión de esta enfermedad y el desarrollo de TVP, por lo que su uso en pacientes con insuficiencia venosa crónica evita desenlaces como la trombosis y la embolia.<sup>35</sup>

En cuanto a la duración de la anticoagulación, para los pacientes con trombosis venosa profunda proximal provocada con un factor de riesgo transitorio importante, se recomiendan tres meses de tratamiento con un anticoagulante oral directo como se menciono previamente. Pacientes con trombosis venosa profunda proximal no provocada así como trombosis venosa profunda proximal provocada con un factor de riesgo persistente distinto de malignidad, se deben considerar candidatos a anticoagulación más allá de los tres meses después de la evaluación de los riesgos trombóticos y hemorrágicos, con reevaluaciones periódicas.<sup>4,38</sup> Para los pacientes con trombosis venosa profunda proximal no provocada que requieran anticoagulación por más de seis meses pero que no se considere que tengan un riesgo muy alto de recurrencia, el uso de una dosis reducida de anticoagulantes orales directos como apixaban (2,5 mg dos veces al día) o rivaroxaban (10 mg una vez al día) se consideran de primera línea.<sup>39</sup> No se recomienda la aspirina para la terapia antitrombótica prolongada en pacientes con trombosis venosa profunda no provocada y aquellos pacientes con trombosis venosa profunda proximal que tienen contraindicaciones para la anticoagulación durante la fase de tratamiento inicial o principal, se recomienda la inserción temporal de un filtro

**Tabla 1.** Traducción directa de la Sociedad Europea de cirugía vascular, guía de practica clínica 2021

<b>Factor de riesgo provocado transitorio</b>	
1. Mayor	La mitad del riesgo de TEV recurrente después de suspender el tratamiento anticoagulante (en comparación con si no hubiera tenido un factor de riesgo transitorio), cuando el factor de riesgo se produjo hasta tres meses antes de la TEV. Un aumento 10 veces mayor en el riesgo de tener un primer TEV.
2. Menor:	La mitad del riesgo de TEV recurrente después de suspender la terapia anticoagulante (en comparación con si no había un factor de riesgo transitorio), cuando el factor de riesgo se produjo hasta dos meses antes de la TEV. Un aumento de 3 a 10 veces en el riesgo de tener un primer TEV.
<b>Factor de riesgo provocado persistente</b>	
1. Cáncer persistente si:	No ha recibido un tratamiento potencialmente curativo. Evidencia de que el tratamiento no ha sido curativo (por ejemplo, enfermedad recurrente o progresiva) el tratamiento está en curso. Enfermedad no maligna en curso asociada con al menos un riesgo o doble de TEV recurrente después de suspender la terapia anticoagulante.

TEV: Tromboembolismo venoso

en la vena cava inferior.<sup>40</sup> Para pacientes con trombosis venosa profunda iliofemoral sintomática, se deben considerar estrategias de eliminación temprana del trombo de manera quirúrgica o endovascular y se recomienda que la duración de la anticoagulación sea al menos tan larga como si los pacientes fueran tratados con anticoagulación sola y a criterio del médico tratante. Por otro lado para los pacientes con trombosis venosa profunda limitada a las venas femoral, poplítea o de la pantorrilla, no se recomienda la extracción temprana del trombo por lo que solo se debe considerar el tratamiento anticoagulante asociado a la compresión elástica como estrategia terapéutica (Tabla 2).<sup>41</sup>

Otro de los puntos importantes que debemos tener en cuenta, es la estratificación del riesgo de la anticoagulación, que, según la guía europea, si bien existe una creciente evidencia de que los pacientes con TEV provocado pueden tener un riesgo sustancial de recurrencia, particularmente aquellos con factores de riesgo débiles transitorios y / o persistentes. Esto se evaluó en el estudio EINSTEIN y estudios EINSTEIN CHOICE. Las tasas de recurrencia en pacientes con TEV provocada por factores de riesgo menores persistentes o transitorios menores no fueron significati-

## Manejo de trombosis venosa en miembros inferiores

**Tabla 2.** Traducción directa de la Sociedad Europea de cirugía vascular, guía de practica clínica 2021

Duración sugerida de la anticoagulación con la estratificación del riesgo de recurrencia del tromboembolismo venoso:

- Alto riesgo: NO se debe interrumpir la anticoagulación a menos que exista una fuerte contraindicación.
- Riesgo intermedio: Se deben considerar otros factores, incluidos los factores de riesgo específicos de trombosis, el riesgo de hemorragia y la preferencia del paciente.
- Riesgo bajo: la anticoagulación se puede interrumpir después de tres o un máximo de seis meses.

Riesgo de ocurrencia	Duración de anticoagulación	Factores de riesgo subyacentes
Alto	Anticoagulación indefinida, a menos que exista un alto riesgo de hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer activo, factor de riesgo importante persiste, por ejemplo, trastorno reumático crónico, trombofilia grave</li> </ul>
Medio	Considere la anticoagulación prolongada, preferiblemente con el menor riesgo de hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tromboembolismo venoso recurrente</li> <li>• Evento no provocado</li> <li>• Sexo masculino, obesidad, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica / comorbilidades significativas</li> <li>• Embolismo pulmonar</li> </ul>
Bajo	Detener la anticoagulación (3 meses)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factor de riesgo transitorio claro e importante, por ejemplo cirugía, lesión en la pierna con movilidad reducida, confinado a la cama en el hospital.</li> <li>• Anticonceptivos orales combinados o terapia hormonal - ahora discontinuada, el embarazo, puerperio.</li> <li>• Trombosis de la vena de la pantorrilla</li> </ul>

vamente más bajas que aquellos con TEV no provocada, mientras que la anticoagulación con rivaroxabán en pacientes con TEV no provocada o provocada por un factor de riesgo provocador persistente o transitorio menor, redujo las tasas de recurrencia al 2%, 2,4% y 0,4%, respectivamente, a los 12 meses. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que, además de los pacientes con TVP no provocada, los pacientes con TVP provocada y factores de riesgo menores también pueden beneficiarse de la terapia anticoagulante prolongada, existe una fuerte evidencia de que la mayoría de los pacientes con TVP no provocada pueden beneficiarse de la anticoagulación prolongada, que es mucho más segura en la práctica moderna con el uso de ACOD que en el pasado.<sup>42,43</sup>

La dosis reducida de rivaroxabán y apixaban también es una opción para la mayoría de los pacientes que requieren un tratamiento prolongado, con reducciones adicionales del sangrado sin comprometer su eficacia. El comportamiento biológico de la TVP provocada con factores de riesgo menores persistentes o transitorios está cerca de la TVP no provocada, por lo que se debe discutir con el paciente una estrategia para la anticoagulación prolongada similar a la TVP no provocada.

En cuanto al seguimiento, se considera que los pacientes con trombosis venosa profunda que son candidatos potenciales para

anticoagulación prolongada, se puede considerar la obstrucción venosa residual por ecografía y / o el nivel de dímero D como seguimiento y de esta manera determinar el posterior manejo que requiera el paciente de forma individualizada.<sup>44,45</sup>

### CONCLUSIONES

La TVP es una entidad que se ha diagnosticado de forma mas frecuente en los últimos años, es de gran importancia recordar que las venas varicosas primarias constituyen sólo un factor de riesgo menor para el desarrollo de esta patología y el examen físico en conjunto con el ultra-sonido se consideran las herramientas claves para su identificación inicial. La puntuación de Wells dicotomizada se considera una escala sencilla y practica que nos permite la estratificación del riesgo. Siempre se debe identificar el nivel anatómico comprometido, así como el factor provocador del evento siempre que sea posible. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) se consideran eficaces y seguros para el manejo de esta entidad por lo que se debe considerar estos fármacos como primera línea.

### REFERENCIAS

1. Sandino VM, Vega EV. Abordaje de trombosis venosa profunda en

- miembros inferiores. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2020;5(2):e360.
2. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, *et al.* Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;28(4):401-9. DOI: 10.1007/s11239-009-0378-3
  3. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati A V, Galli L, Squizzato A, *et al.* Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. A systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost*. 2011;106(3):439-47. DOI: 10.1160/TH11-02-0116
  4. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, *et al.* Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4363. DOI: 10.1136/bmj.l4363
  5. Braithwaite I, Healy B, Cameron L, Weatherall M, Beasley R. Venous thromboembolism risk associated with protracted work- and computer-related seated immobility: A case-control study. *JRSM Open*. 2016;7(8):205427041663267. DOI: 10.1177/2054270416632670
  6. Franchini M, Mannucci PM. ABO blood group and thrombotic vascular disease. *Thromb Haemost*. 2014;112(6):1103-9. DOI: 10.1160/TH14-05-0457
  7. Heit JA, Ashrani A, Crusan DJ, McBane RD, Petterson TM, Bailey KR. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2017;117(2):390-400. DOI: 10.1160/TH16-07-0509
  8. Lee BB, Nicolaides AN, Myers K, Meissner M, Kalodiki E, Allegra C, *et al.* Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2016;35(3):236-352.
  9. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, *et al.* Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9-82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
  10. Partsch H. Therapy of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, leg compression and immediate ambulation. *Vasa*. 2001;30(3):195-204. DOI: 10.1024/0301-1526.30.3.195
  11. De Maeseneer MGR, Bochanen N, van Rooijen G, Neglén P. Analysis of 1,338 Patients with Acute Lower Limb Deep Venous Thrombosis (DVT) Supports the Inadequacy of the Term "Proximal DVT". *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2016;51(3):415-20. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.11.001
  12. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, *et al.* Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess*. 2006;10(15):1-168. DOI: 10.3310/hta10150
  13. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006;295(2):199-207.
  14. Stevens SM, Ageno W. Review: the Wells rule is more useful than individual clinical features for predicting risk of deep venous thrombosis. *Evid Based Med*. 2006;11(2):56. DOI: 10.1136/ebm.11.2.56
  15. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, *et al.* D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140(8):589-602. DOI: 10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00005
  16. Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of deep-vein thrombosis. *Thromb Res*. 2018;163:201-6. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.10.006
  17. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, House SL, Fermann GJ, Deadmon EK, *et al.* International, multicenter evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res*. 2018;166:63-70. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.04.003
  18. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, *et al.* Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation*. 2018;137(14):1505-15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687
  19. Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY El, Beyer-Westendorf J, Gallus AS, McRae S, *et al.* Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(12):2035-41. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03635.x
  20. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche J-P, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost*. 2006;95(1):56-64.
  21. Karande GY, Hedgire SS, Sanchez Y, Baliyan V, Mishra V, Ganguli S, *et al.* Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(6):493-507. DOI: 10.21037/cdt.2016.12.06
  22. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2007;17(1):175-81. DOI: 10.1007/s00330-006-0178-5
  23. Mendichovszky IA, Priest AN, Bowden DJ, Hunter S, Joubert I, Hilborne S, *et al.* Combined MR direct thrombus imaging and non-contrast magnetic resonance venography reveal the evolution of deep vein thrombosis: a feasibility study. *Eur Radiol*. 2017;27(6):2326-32. DOI: 10.1007/s00330-016-4555-4
  24. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, Eckerbom Å, Ghanima W, Gleditsch J, *et al.* Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood*. 2020;135(16):1377-85. DOI: 10.1182/blood.2019004114
  25. Jenkins JS. Endovascular therapies to treat iliofemoral deep venous thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54(1):70-6. DOI: 10.1016/j.pcad.2011.03.008
  26. Avnery O, Martin M, Bura-Riviere A, Barillari G, Mazzolai L, Mahé I, *et al.* D-dimer levels and risk of recurrence following provoked

- venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Intern Med.* 2020;287(1):32-41. DOI: 10.1111/joim.12969
27. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med.* 2010;123(5):426-31. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.09.037
  28. García-Fuster MJ, Fabia MJ, Furió E, Pichler G, Redon J, Forner MJ, *et al.* Should we look for silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis? *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:178. DOI: 10.1186/1471-2261-14-178
  29. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, *et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.):e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301
  30. Heit JA, Armasu SM, McCauley BM, Kullo IJ, Sicotte H, Pathak J, *et al.* Identification of unique venous thromboembolism-susceptibility variants in African-Americans. *Thromb Haemost.* 2017;117(4):758-68.
  31. Andras A, Sala Tenna A, Stewart M. Vitamin K antagonists versus low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;7(7):CD002001. DOI: 10.1002/14651858.CD002001.pub3
  32. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2014;48(5):565-75. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.05.001
  33. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, *et al.* Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144856. DOI: 10.1371/journal.pone.0144856
  34. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg.* 2000;32(5):861-9. DOI: 10.1067/mva.2000.110352
  35. Amin EE, Bistervels IM, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S, Mostard G, *et al.* Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis. *Blood.* 2018;132(21):2298-304. DOI: 10.1182/blood-2018-03-836783
  36. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, Kovacs MJ, Wells P, Julian JA, *et al.* Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost.* 2004;2(5):743-9. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2004.00698.x
  37. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, *et al.* Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995;74(2):606-11.
  38. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, *et al.* Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation.* 2001;103(20):2453-60. DOI: 10.1177/1358836x0100600413
  39. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec;363(26):2499-510. DOI: 10.1056/NEJMoa1007903
  40. Turner TE, Saeed MJ, Novak E, Brown DL. Association of Inferior Vena Cava Filter Placement for Venous Thromboembolic Disease and a Contraindication to Anticoagulation With 30-Day Mortality. *JAMA Netw open.* 2018;1(3):e180452. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0452
  41. Lijfering WM, Timp JF, Cannegieter SC. Predicting the risk of recurrent venous thrombosis: What the future might bring. *J Thromb Haemost.* 2019;17(9):1522-6. DOI: 10.1111/jth.14534
  42. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, *et al.* Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood.* 2008;112(3):511-5. DOI: 10.1182/blood-2008-01-131656
  43. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, *et al.* D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1780-9. DOI: 10.1056/NEJMoa054444
  44. Weitz JI, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, *et al.* Two doses of rivaroxaban versus aspirin for prevention of recurrent venous thromboembolism. Rationale for and design of the EINSTEIN CHOICE study. *Thromb Haemost.* 2015;114(3):645-50. DOI: 10.1160/TH15-02-0131
  45. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, Wells PS, Verhamme P, Beyer-Westendorf J, *et al.* Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018;2(7):788-96. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018017160