



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Dimero D y ultrasonografía de miembros inferiores como factores pronósticos de enfermedad tromboembólica recurrente: revisión Sistemática y metaanálisis

Sebastian Salinas Mendoza

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento Medicina Interna
Bogotá D.C, Colombia

2023

Dímero D y ultrasonografía de miembros inferiores como factores pronósticos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar recurrente: revisión sistemática y metaanálisis

Sebastian Salinas Mendoza

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Médico Internista

Directora:

Doctora Sugeich del Mar Meléndez Rhenals

Codirector:

Doctor Álvaro Javier Burgos Cárdenas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Medicina Interna
Bogotá D.C., Colombia
2023

(Dedicatoria)

A mis padres que en este transitar han sido mi motor, mi sostén y mi baluarte. A Marcela, por su compañía y amor incondicional y a la Universidad Nacional de Colombia que me abrió sus puertas y me permitió, una vez más, completar un sueño.

Declaración de obra original


Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Sebastian Salinas Mendoza

18/09/2023

Agradecimientos

Al Doctor Álvaro Javier Burgos Cárdenas, médico internista del Hospital Universitario Nacional, profesor asociado de la Universidad Nacional de Colombia. Por su invaluable contribución, acompañamiento permanente en la construcción del trabajo de grado, análisis estadístico y enseñanza

A la Doctora Sugeich del Mar Meléndez Rhenals, médica internista del Hospital Universitario Nacional por su compañía y tutoría durante el desarrollo del trabajo de grado.

Al Doctor Jaime Hernández, médico internista, profesor asociado de la Universidad Nacional; por haber participado como par evaluador de este trabajo.

Resumen

Dímero d y ultrasonografía de miembros inferiores como factores pronósticos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar recurrente: revisión sistemática y metaanálisis

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una afección crónica y recurrente. Si bien la anticoagulación es efectiva, conlleva un alto riesgo de complicaciones. La duración óptima de esta terapia sigue siendo desconocida. Objetivo: Evaluar el uso del D-dímero y la ecografía de miembros inferiores como estrategias pronósticas para la recurrencia de la ETV. Se realizó una búsqueda el 28 de mayo de 2022 en las bases de datos de Medline, EMBASE y Cochrane. (PROSPERO CRD42022341082) Se incluyeron estudios de cohorte, estudios de casos y controles, y ensayos clínicos. La búsqueda inicial arrojó 4027 títulos y resúmenes. Después de eliminar 705 duplicados y revisar 3262 títulos y resúmenes, finalmente se incluyeron 43 artículos que proporcionaban información sobre el D-dímero y/o la ecografía de miembros inferiores como factores pronósticos. Encontramos que la persistencia de Trombosis residual y Dímero d Anormal se asociaron con mayor riesgo de ETV recurrente (OR1.49, 95%IC 1.17 a 1.90), (OR 2.25, 95% IC 1.85 a 2.74; 6008 participantes I²= 25%, intervalos predictivos 1.36 a 3.71), respectivamente. Sin embargo no hay certeza sobre el valor pronóstico y por ende de su utilidad clínica (HR : 2.63 0.94 a 7.34 I²: 86% 6 estudios). Esta revisión sistemática informa con muy baja calidad de la evidencia de que el resultado anormal del dímero D o de la trombosis residual en la ecografía se asocia con un mayor riesgo de TVP recurrente; sin embargo, existe incertidumbre sobre su valor pronóstico y aplicación clínica.

Palabras clave: Dímero D, ultrasonografía de miembros inferiores, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar

Abstract

D-dimer and lower limb ultrasound as prognostic factors for recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis.

Venous thromboembolic disease (VTE) is a chronic and recurrent condition. While anticoagulation is effective, it carries a high risk of complications. The optimal duration of this therapy remains unknown.

Objective: To evaluate the use of D-dimer and lower limb ultrasonography as prognostic strategies for VTE recurrence.

A search was conducted on May 28, 2022, across the Medline, Embase, and Cochrane databases. (PROSPERO CRD42022341082)

Selection Criteria: Cohort studies, case-control studies, and clinical trials were included. Studies were independently analyzed for inclusion criteria, exclusion criteria, and risk of bias. The initial search yielded 4027 titles and abstracts. After removing 705 duplicates and reviewing 3262 titles and abstracts, 43 articles were finally included, providing information on D-dimer and/or lower limb ultrasonography as prognostic factors. Low-quality evidence suggests that the persistence of residual thrombosis measured through CUS is associated with a higher risk of recurrent DVT (OR 1.49, 95% CI 1.17 to 1.90). Abnormal D-dimer levels are also associated with a higher risk of recurrence (OR 2.25, 95% CI 1.85 to 2.74; 6,008 participants, I² = 25%, predictive intervals 1.36 to 3.71). However, there is uncertainty regarding the prognostic value and thus its clinical utility (HR: 2.63, 95% CI 0.94 to 7.34, I²: 86%, 6 studies). This systematic review informs with very low quality of the evidence that abnormal result of D-dimer or residual thrombosis in US is associated with a higher risk of recurrent DVT; however, there is uncertainty about its prognostic value and clinical application.

Keywords: D-dimer, Lower limb ultrasonography, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism, recurrence.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras.....	XV
Lista de tablas	XVII
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XVIII
Introducción	19
1. Justificación	24
2. Objetivos.....	25
2.1 Objetivo primario	25
2.2 Objetivo secundario.....	25
3. Materiales y métodos	27
3.1 Criterios de inclusión	29
3.1.1 Participantes.....	29
3.1.2 Tipos de factores pronósticos	29
3.2 Medidas de resultados	30
3.2.1 Resultado primario: Trombosis recurrente	30
3.2.2 Resultados secundarios.....	30
4. Resultados.....	31
4.1 Ultrasonografía de miembros inferiores.....	<u>380</u>
4.2 Dímero D.....	<u>381</u>
5. Discusión y conclusiones	43
5.1 Discusión	43
5.2 Conclusiones.....	45
A. Suplementario 1: Búsqueda	47
B. Suplementario 2: Artículos excluidos.....	51
C. Suplementario 3: Tablas GRADE	63
Bibliografía	64

XIV Dímero d y ultrasonografía de miembros inferiores como factores pronósticos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar recurrente: revisión sistemática y metaanálisis

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: Diagrama de flujo y PRISMA.....	33
Figura 2: Resumen evaluación de sesgo.....	34
Figura 3: Evaluación global riesgo de sesgo.....	34
Figura 4: Funnel plot de la comparación de TVR versus no TVR.....	38
Figura 5: Funnel plot Dimero D: ETV recurrente.....	40
Figura 6: Funnel plot Dimero D: Pronóstico.....	40

XVI Dímero d y ultrasonografía de miembros inferiores como factores pronósticos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar recurrente: revisión sistemática y metaanálisis

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: Características de los estudios.....	35

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>ETV</i>	Enfermedad tromboembólica venosa
<i>DD</i>	Dimero D
<i>TEP</i>	Tromboembolismo pulmonar
<i>TVP</i>	Trombosis venosa profunda
<i>TVR</i>	Trombosis venosa recurrente

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye el embolismo pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP). La ETV tiene una incidencia estimada de 0,5 a 2 por 1000 personas por año en la población general, que aumenta a 7 por 1000 en mayores de 70 años.(1) Se prevé que la prevalencia se duplique para el año 2050 debido al aumento de la expectativa de vida y a la mayor sensibilidad de los métodos diagnósticos (2). Clásicamente, los eventos trombóticos se clasifican como "provocados" y "no provocados". Se estima que del total de episodios, un 20% serán provocados, un 3% asociados a cáncer y finalmente un 50% no provocados.(3)

El riesgo de ETV aumenta con la edad, la incidencia en mayores de 70 años es 3 veces mayor que aquellos entre los 45 a 69 años, y estos últimos tienen tres veces más riesgo que aquellos entre los 20 y 44 años. Este aumento relacionado con la edad en la incidencia de ETV se debe a la carga desproporcionadamente alta de EP.(4) El EP representa una carga global significativa; después del síndrome coronario agudo y el accidente cerebrovascular, es la tercera causa más común de muerte vascular y la principal causa de muerte prevenible en pacientes hospitalizados.(5) La ETV causa entre 100.000 y 300.000 muertes al año en los Estados Unidos.(2) La tasa de letalidad de un evento de ETV es de aproximadamente el 10 % a los 30 días, que aumenta al 15 % en 3 meses, con un aumento adicional de hasta el 20 % al final del primer año.(4) La incidencia de EP varía de 29 a 78 por 100 000 personas-año; sin embargo, es probable que se presuma que es mayor porque la EP silenciosa puede desarrollarse en hasta un 40 a 50 % de los pacientes con TVP.(6) La mortalidad del EP no tratado es de aproximadamente el 30% y se reduce a menos del 1% después de un diagnóstico y tratamiento oportunos.⁷ La incidencia de TVP varía de 45 a 117 casos por 100.000 años-persona, y aproximadamente el 60% de los casos de TVP son TVP aislada, de los cuales el 80% se localiza en venas proximales.(5,7) La tasa de mortalidad de la TVP sin EP es de alrededor del 2 al 5% y es más frecuente en la TVP proximal que en la distal.(8) La alteración de la resolución del trombo venoso por tratamiento inadecuado es el principal

factor en la generación de complicaciones de la ETV: síndrome postrombótico (SPT) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPPTC).(6) La HTPPTC es una complicación rara del EP, se desarrolla en aproximadamente el 1 al 5% de los pacientes que sufren un evento agudo; su incidencia podría estar aumentando debido a la mayor utilización de estudios diagnósticos. Además, los pacientes con HTPPTC tienen antecedente de TVP y EP en hasta el 56 y el 75 % de los casos, respectivamente.(9,10) El SPT es una complicación a largo plazo de la TVP, que ocurre hasta en el 50 % de los casos; puede ser, severa en 5 a 10% de los casos, caracterizada por la formación de úlceras y dolor crónico.(11)

Según el modelo económico analizado, los costes sanitarios directos e indirectos de la TVP varían enormemente. Los costos dependen de la terapia farmacológica elegida, el seguimiento clínico, la presentación de complicaciones trombóticas o hemorrágicas y el costo de vida perdido. Para los Estados Unidos en 2014, el coste estimado de la TVP fue de 14 200 millones a 72 800 millones de dólares, y para la Unión Europea fue de 2 100 millones a 13 200 millones de euros. (12)

La tríada de la trombosis, descrita por primera vez por Virchow en 1850, propuso que una lesión endotelial, estasis venosa y/o hipercoagulabilidad eran los puntos de partida de la formación de trombos.²Actualmente, múltiples condiciones clínicas y diferentes escenarios son reconocidos como perturbadores de este equilibrio; trauma, cirugía, infección, embarazo e inmovilidad, y todos tienen un efecto sinérgico. Este mecanismo es una vía común para la fisiopatología de la EP y la TVP.(13)

Los trombos generalmente ocurren en áreas dentro de los sistemas venosos con flujo sanguíneo lento, como los senos venosos de las extremidades inferiores, las bolsas de las cúspides de las válvulas y los sitios de bifurcaciones. Los principales mecanismos para la estasis venosa son la inactividad que provoca una disminución de la perfusión venosa, falta de contracción muscular, disminución del retorno venoso y aumento de la presión venosa intravascular. Estos elementos promueven la distensión de la pared venosa y el daño endotelial, lo que provoca la activación de la vía de coagulación y fibrinólisis. Además, condiciones tales como deshidratación, policitemia vera, trombocitosis esencial y estados con fibrinógeno elevado y otras proteínas en la sangre, aumentan la viscosidad de la sangre y promueven la estasis venosa. (14).

El exceso de producción de fibrina y la reducción en la degradación de fibrina producen un estado de hipercoagulabilidad, ya sea por factores hereditarios o adquiridos.(14) Las trombofilias hereditarias pueden reducir los niveles de inhibidores de la coagulación o aumentar los niveles o la función de los actores de la coagulación. Algunas de estas trombofilias hereditarias incluyen el factor V Leiden, la mutación del gen de la protrombina, la deficiencia de antitrombina, la deficiencia de proteína C y la deficiencia de proteína S. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) es una condición protrombótica adquirida, que se asocia con ETV recurrente, y el riesgo es mayor en pacientes portadores de anticoagulantes lúpicos o anticuerpos anti- β 2 -glucoproteína I. Los factores de riesgo adquiridos para un estado de hipercoagulabilidad incluyen: cirugía, traumatismo, embarazo, malignidad, terapia con estrógenos, periparto, envejecimiento y obesidad.(4)

El daño endotelial se produce en el contexto de un traumatismo directo o indirecto sobre el revestimiento endotelial de los vasos. Las endotoxinas, las citocinas inflamatorias y la baja tensión de oxígeno pueden dañar el endotelio, liberar factores tisulares y activar la vía de coagulación intrínseca con agregación plaquetaria posterior al subendotelio; esto aumenta los niveles del complejo macromolecular del factor von Willebrand y promueve la hipercoagulabilidad local.(14) Además, a menudo se forman agregados de plaquetas en las válvulas de las venas de las extremidades inferiores, con formación de fibrina, desarrollo de un coágulo y lesión endotelial por las elastinas liberadas por los leucocitos reclutados. También se produce permeabilidad endotelial, lo que permite la activación de los sistemas de cininógeno y complemento mediado por el factor XIIa y la calicreína.(14)

El sitio más frecuente de trombosis en las venas profundas de las extremidades inferiores, principalmente las venas de la pantorrilla, seguidas de las venas femoropoplíteas e ilíacas. En muy raras ocasiones, los trombos en las venas de las extremidades superiores se asocian con un mayor factor de riesgo de ETV. En el EP, el origen más común de los émbolos son las venas profundas centrales de las extremidades inferiores (15-32% de los casos). Las venas de las extremidades superiores causan EP el 6% de las veces, y la TVP en la vena de la pantorrilla rara vez se emboliza.(4). Los émbolos viajan por el sistema venoso pasando por el corazón derecho y se alojan en el sistema arterial pulmonar, afectando la presión arterial pulmonar y el intercambio gaseoso, dando lugar a Cor pulmonale e hipoxemia. El compromiso hemodinámico es responsable del aumento de la morbimortalidad. Esta

estabilidad hemodinámica debe evaluarse primero durante el abordaje de un paciente con sospecha de TEP y, de acuerdo con la estratificación de riesgo del paciente, determinar el tratamiento con anticoagulación, considerar terapias dirigidas por catéter, trombolíticos sistémicos o intervención quirúrgica.(4) En la TVP, el tratamiento depende del sitio de la trombosis, sin embargo, la recomendación es la terapia anticoagulante durante al menos 3 meses si el paciente no tiene contraindicaciones. Durante el seguimiento se puede suspender la anticoagulación según los resultados de la ecografía venosa, el riesgo-beneficio, el cumplimiento y las preferencias del paciente.(8)

La ETV es una enfermedad crónica con tendencia a la recurrencia. Generalmente reaparece después de la suspensión del tratamiento, y en una parte no despreciable de pacientes, también puede reaparecer en presencia de una terapia adecuada. La incidencia de ETV recurrente es alta durante los primeros años posteriores al episodio índice y luego disminuye. Las condiciones de alto riesgo de recurrencia pueden estar relacionadas con el evento trombótico inicial o con las características del paciente.(15) La suspensión de la terapia anticoagulante después del primer evento de trombosis no provocada puede provocar una recurrencia trombótica en el 10% de los pacientes dentro del primer año, el 25% dentro de los cinco años y el 36% dentro de los diez años. De estas recurrencias, el 4% será fatal.(16) La recurrencia de ETV también depende de si el primer ETV se trató de manera efectiva.(17). En el estudio de Pandroni et al, la tasa de recurrencia de ETV fue del 23% en un grupo de pacientes seguidos durante 10 años tras suspender la anticoagulación, en los que la tasa de incidencia acumulada fue del 52,6% para casos idiopáticos y del 22,5% para casos secundarios. En pacientes con TVP no provocada y recurrencia de ETV no provocada, es probable que tengan factores de riesgo intrínsecos no estudiados después del primer episodio. En consecuencia, se recomienda la anticoagulación a largo plazo o secundaria en estos grupos.(18). Otros factores juegan un papel en el riesgo de recurrencia, incluida la ubicación inicial del trombo, la presencia de factores de riesgo temporales y el género. El riesgo a diez años en los hombres es del 41%, mientras que en las mujeres es del 29%.(16)

El dímero D es un producto de la degradación de la fibrina por la plasmina. Es un marcador sensible de trombosis, utilizado en la práctica clínica para descartar tromboembolismo pulmonar. Sus valores aumentan con la edad y otras condiciones como el cáncer, el embarazo y la inflamación, lo que limita su valor predictivo. Hay tres tipos de ensayos, ensayos semicuantitativos de aglutinación de sangre entera (con

resultados positivos o negativos). Prueba cuantitativa (ensayos de aglutinación en látex e inmunosorbente ligado a enzimas) y ensayos de inmunofluorescencia (no estrictamente comparables debido a la metodología y el uso de diferentes anticuerpos monoclonales).(19)

La ecografía de venas profundas juega un papel principal en el diagnóstico de TVP; esta herramienta diagnóstica se puede incorporar a diferentes escenarios clínicos con fortalezas y limitaciones. A través de los principios físicos y las propiedades reflectantes de los tejidos, la ultrasonografía (US) produce una imagen bidimensional en tiempo real de estructuras internas con capacidades para visualizar y medir el flujo sanguíneo utilizando diferentes técnicas (modo B, modo M, dúplex).(20) Los criterios utilizados para diagnosticar ETV varían según los protocolos utilizados. Estos protocolos pueden limitarse a la TVP de la pantorrilla y la ultrasonografía de compresión enfocada (CUS) o usar protocolos de US más completos que también evalúan el flujo a través del Doppler.(21) El mejor hallazgo ecográfico, cuando se dispone de imágenes basales, es una anomalía en un segmento previamente normal del vaso.(22) Otros criterios propuestos incluyen nueva trombosis en un área de cicatrización o aumento de tamaño de una vena comprimida > 4 mm; sin embargo, el uso de estos métodos conlleva varias limitaciones.(23)

El dímero D y la ecografía han sido ampliamente estudiados como herramientas de diagnóstico de ETV. De igual forma, algunos ensayos están evaluando la utilidad pronóstica de estos exámenes, con la intención de evaluar el riesgo de recurrencia una vez que los pacientes suspenden su terapia anticoagulante o predecir la relación riesgo-beneficio. El dímero D refleja el grado de coagulación y fibrinólisis; y se asocia a su vez con estados de hipercoagulabilidad.(24) Se puede seguir fácilmente a lo largo del tiempo, lo que permite su uso como herramienta diagnóstica y de utilidad pronóstica para ayudar en la decisión de continuar o extender la terapia,(25) así como predecir el riesgo de recurrencia de ETV. (24) Sin embargo, existe evidencia controvertida debido a la confiabilidad entre lectores o los resultados cualitativos del dímero D. (26,27).

La ecografía no solo se usa para hacer el diagnóstico de TVP, sino también para permitirnos conocer la anatomía de los vasos sanguíneos, el flujo sanguíneo, la función de la válvula y las características del trombo. Por lo tanto, la ecografía proporciona información sobre los cambios en la anatomía de los vasos, la recanalización del flujo, la

modificación del tamaño, la longitud o la extensión del trombo en respuesta a la terapia después del primer episodio de TVP. En breve, los EE. UU. permiten a los médicos caracterizar la lesión inicial, determinar el riesgo de recurrencia y evaluar la necesidad de ampliar el tratamiento.(28)

1. Justificación

El tiempo óptimo de duración de la anticoagulación posterior a un primer evento de ETV no provocado aún es incierta. Los anticoagulantes son muy efectivos para prevenir y tratar la ETV; sin embargo, afectan la calidad de vida de los pacientes, aumentan los costos de atención médica y conllevan un riesgo significativo de sangrado. Se han intentado múltiples enfoques para estratificar el riesgo individualizado, incluidos biomarcadores, escalas de predicción clínica y ecografía de compresión. Actualmente, los resultados son contradictorios y poco concluyentes.

Por lo tanto, se necesita una revisión exhaustiva y síntesis de la evidencia clínica publicada para detectar herramientas que puedan ayudar a guiar el juicio clínico y detectar aquellos pacientes que podrían beneficiarse de tratamientos más prolongados, al mismo tiempo que identifica a los pacientes con menor riesgo en los que podría justificarse acortar la duración del tratamiento.

2. Objetivos

2.1 Objetivo primario

Sintetizar la evidencia actual sobre el dímero D y la ecografía venosa como factores pronósticos y predictivos de ETV recurrente en pacientes que recibieron tratamiento anticoagulación durante al menos tres meses.

2.2 Objetivo secundario

Explorar las fuentes de heterogeneidad para identificar el impacto de las diferencias entre los participantes, los resultados, el seguimiento y el diseño de los estudios.

Evaluar el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia extraída de cada uno de los artículos.

3. Materiales y métodos

La presente revisión sistemática fue desarrollada y publicada de acuerdo con las recomendaciones de la Colaboración Cochrane. El protocolo preespecificado de esta publicación fue registrado y publicado en PROSPERO en Octubre 2020. (ID: CRD42022341082, disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/export_details_pdf.php).

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en MEDLINE, EMBASE y The Cochrane Library hasta 28 de mayo de 2022. La estrategia de búsqueda aplicada en cada base utilizó una combinación de 'subjct heading terms' y palabras libres relacionadas a ETV, TEP, TVP, Dímero D y CUS, la búsqueda detallada se presenta en el Apéndice 1. No se limitó la búsqueda por idioma, fecha de publicación o localización geográfica

Dos revisores (S.S.M y A.J.B.C) realizaron un proceso de selección independiente por título y resumen de los estudios obtenidos utilizando la herramienta Ryann en su versión libre y las discrepancias fueron resueltas a través de discusión o por evaluación de un tercero (S.M.M).

Los resultados de búsqueda fueron gestionados utilizando Ryann en su versión libre. Se eliminaron los registros de los mismos estudios y se revisó el texto completo de los estudios relevantes. Dos autores (S.S.M y A.J.B.C) evaluaron de manera independiente todos los títulos, resúmenes y textos completos de los registros para su inclusión, y extrajeron la información de los estudios elegibles. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión. La información recopilada incluyó características del estudio, metodología, entorno, descripciones de los participantes (TVP, TEP, Sangrado mayor, duración anticoagulación, Dímero D o US); detalles de la intervención y comparación (Dímero D y/o US, tipo de medición utilizada, definición de CUS positivo/negativo); y resultados

Evaluamos el riesgo de sesgo de cada estudio individual usando la herramienta QUIPS (Quality In Prognosis Studies) 30 la cual consiste de seis dominios: analizando fuente de información, desgaste, selección de participantes, confusores, estrategia pronóstica y reporte de datos. El juicio fue hecho en consenso de dos revisores (S.S.M y A.J.B.C).

Para los datos dicotómicos, los resultados se presentan como una razón de momios (OR) resumida con intervalos de confianza del 95% (IC). La heterogeneidad estadística se evaluó utilizando I² y los valores de la prueba χ^2 e intervalos predictivos; se consideró que existía una heterogeneidad sustancial cuando I² era mayor al 40% y cuando se encontraba un valor de p bajo, menor de 0,10, en la prueba χ^2 . Se utilizó un metaanálisis de efectos aleatorios para producir un resumen general porque, clínicamente, se esperaba cierto grado de heterogeneidad entre los estudios.

El metaanálisis representa el efecto combinado de los datos brutos cuando no estaban disponibles estimaciones de efecto ajustadas. Para metaanálisis de más de 10 estudios, se planificó una evaluación de asimetría del gráfico de embudo y la implementación de una prueba formal para explorar el sesgo de publicación. De lo contrario, se realizó un análisis exploratorio a través de la inspección visual. Se planificaron análisis de subgrupos según el momento de medición (6 meses antes, 6 meses después o en el momento de la anticoagulación).

Se utilizó GRADEpro (Grupo de Trabajo GRADE, Universidad McMaster, ON, Canadá) para preparar las "Tablas de Resumen de Hallazgos". La metodología GRADE evalúa la calidad general del conjunto de evidencia para cada resultado según el riesgo de sesgo, la consistencia del efecto, la imprecisión, la directividad y los criterios de sesgo de publicación (Suplementario 3)

Para valorar la capacidad pronóstica evaluamos la asociación entre el factor y la evolución del desenlace. Por otro lado, para la capacidad predictiva, evaluamos el término de interacción entre el factor y el tratamiento. Para este caso, consideraremos el tratamiento con anticoagulación prolongada, durante un mínimo de seis meses.

3.1 Criterios de inclusión

Incluimos estudios pronósticos que evaluaron el dímero D y la ecografía venosa como factores pronósticos o predictivos de trombosis recurrente.

3.1.1 Participantes

Se incluyeron estudios con pacientes adultos (> 18 años) con diagnóstico de TVP o EP que recibieron terapia anticoagulante y tuvieron al menos una medición documentada de dímero D y/o ecografía venosa (CUS o examen ultrasonográfico completo) en cualquier momento desde el inicio de la terapia anticoagulante y hasta seis meses después. El diagnóstico de TVP o TEP fue objetivamente confirmado por un método imagenológico en todos los estudios.

Excluimos todos los estudios que incluyeron pacientes con cáncer, trombosis en sitios inusuales como circulación venosa abdominal, trombosis arterial y sistema nervioso central. Asimismo, se rechazamos las investigaciones que incluyan pacientes que no completaron al menos tres meses de anticoagulación o aquellas que incluyan pacientes que tuvieran indicación de terapia indefinida

3.1.2 Tipos de factores pronósticos

Se hizo un análisis de la medida del Dímero-D a través de los diversos métodos de detección disponibles (ELISA, aglutinación en látex, inmunoturbidimetría) y el uso de US de vena profunda (CUS o examen de ultrasonografía completo) analizando flujo de recanalización, reflujo venoso, modificación del tamaño, longitud o extensión del trombo. Evaluamos los factores pronósticos como variable continua o categórica, según el punto de corte de laboratorio o los puntos de cortes determinados en cada estudio

Analizamos todas las asociaciones no ajustadas entre los factores pronósticos y el resultado. Teniendo en cuenta medidas cualitativas y cuantitativas, se realizaron análisis multivariantes y se ajustarán factores clave, como edad, sexo, diagnóstico de TVP o TEP, tratamiento anticoagulante elegido (HBPM, ACO, AVK), tiempo de anticoagulación, métodos de D- Detección de dímeros, tipo de método de diagnóstico para TVP recurrente (CUS, Doppler, extensión de trombo) profesionales que realizan la ecografía

3.2 Medidas de resultados

3.2.1 Resultado primario: Trombosis recurrente

Incluimos estudios con confirmación imagenológica de la recurrencia, la definición de trombosis recurrente fue dejada a criterio de los autores.

3.2.2 Resultados secundarios

- Mortalidad por embolismo pulmonar
- Hipertensión pulmonar crónica
- Síndrome posttrombótico

4. Resultados

La búsqueda en bases de datos arrojó en total 3900 artículos y obtuvieron 14 de otras fuentes, después de tamizar duplicados se analizaron 3245 artículos y se seleccionaron 244 en texto completo para la revisión. Cuarenta y tres cumplieron los criterios de inclusión(29–71), se excluyeron 179, 23 estudios quedaron pendiente por clasificar; 31 estudios se incluyeron en el metaanálisis, 9 se analizaron a través de OR o tiempo al evento, y 4 en síntesis narrativa (**Figura 1**). Ver tabla de estudios excluidos en la tabla **Suplementario 1**.

De los estudios seleccionados se obtuvieron 9 ensayos clínicos(32,33,37,38,42,51,56,60,61) 27 cohortes prospectivas(31,34–36,39–41,43–48,52–55,57–59,63–65,68,70–72), 6 cohortes retrospectivas(29,49,62,66,69,73) y 1 estudio de casos y controles(67) para un total de 22252 pacientes mayores de 18 años con un primer evento de TEP o TVP, los estudios seleccionaron pacientes provenientes de China,(29,69) UK,(31,32,42,43,67) Australia,(33,40,62,71) Italia,(34–37,51–53,55–58,61)Francia,(38) España,(41) Canadá,(42–45,47,59,60) USA,(42–45,60) Tailandia,(46) Brasil,(48,49) Polonia,(50,70) Argentina,(54) Irán,(63) países bajos,(64,65,67) Suiza,(66) y Rusia.(68). Ocho estudios estudiaron el Dímero D y el US(34,35,41,43,48,49,53,54,58), 28 solo dímero D(29,31–33,36,38–40,44–47,51,52,59,60,62–73) y 7 estudios únicamente US (31,37,42,55–57,61). Veintisiete estudiaron pacientes con TVP o TEP(31,32,34,36,37,39–46,51–53,58–60,62,65–68,71–73), 12 con TVP(33,35,47–49,54–57,61,63,64) y 4 exclusivamente pacientes con TEP(29,38,69,70). (Tabla 1)

En los estudios de dímero D se utilizaron diferentes técnicas para su medición: 10 estudios utilizaron ensayos basados en Inmunoturbidimetría,(29,38,48,49,52,53,60,62,71,73) 12 por ELISA,(34,35,38–40,46,52,59,63,66,67,70) dos por látex(31,52,67) y seis por

inmunoquimiluminografía,(32,36,43–45,51) y otros en los cuales no se especificó la técnica de medición.(41,54,58,64,65,68,69,72) En tres estudios se evaluó el dímero D usando técnicas distintas: ELISA e inmunoturbidimetría,(38) ELISA y látex,(67) ELISA, látex e inmunoturbidimetría(52) (Tabla 1)

El análisis del resultado se realizó de manera diferente; ocho estudios utilizaron el dímero D como variable continua (38,48,59,62,65,69–71), 14 estudios dicotomizaron el resultado de acuerdo con el corte de laboratorio(30–32,34,35,40,46,49,50,53,60,63,64,68) o según el punto de corte ajustado para edad y sexo(44,52,66). Cuatro Estudios utilizaron pruebas cualitativas con reporte positivo o negativo(41,43,45,51)

Los estudios de US utilizaron CUS para definir la presencia de TVR (Trombosis venosa residual) utilizando diferentes definiciones de TVR, algunos lo categorizaron como ausente o presente(33,42,61) , , otros utilizaron la definición de TVR propuesta por el grupo de Prandoni (TVR cuando al CUS en plano transversal el diámetro de la vena es mayor de > 4mm)(34,35,37,55–58) , otros usaron una definición propia(53), en un estudio se utilizó GSM(Grayscale median analyses)(48) y en dos no se especificó la forma de medición.(41,54)

Dos revisores realizaron un proceso de selección independiente utilizando la herramienta Ryann y las discrepancias fueron resueltas a través de discusión o por evaluación de un tercero. Se utilizó la herramienta QUIPS (Quality In Prognosis Studies)(74) para análisis de sesgo, analizando fuente de información, desgaste, selección de participantes, confusores, estrategia pronóstica y reporte de datos (Figura 2 y 3)

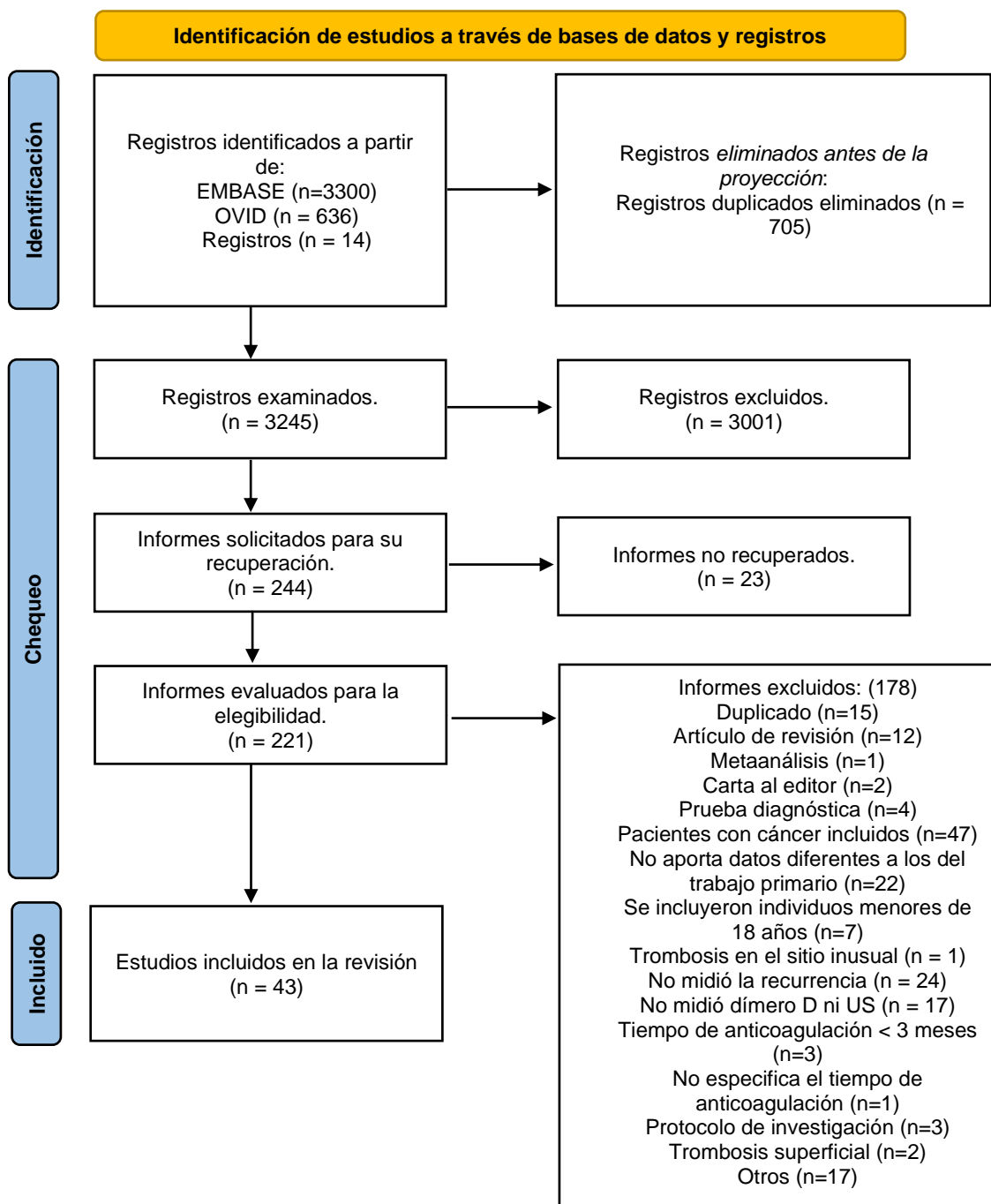


Figura 1: Diagrama de flujo PRISMA para revisiones sistemáticas y metaanálisis

Study	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	D6
An, 2020	+	+	+	+	+	+
Avnery, 2019	×	+	-	×	+	+
Baglin, 2008	×	×	+	-	-	+
Bradbury, 2019	+	+	+	+	+	+
Brighton, 2017	×	-	-	×	×	+
Cosmi, 2005	+	+	+	+	+	×
Cosmi, 2008	+	+	+	-	-	+
Cosmi, 2010	-	+	-	+	-	+
Cosmi, 2010b	+	+	+	+	+	+
Eichenger, 2003	+	-	+	+	+	+
Eichinger, 2008	+	+	+	+	+	+
Eichinger, 2010	+	+	+	+	+	+
Franco-Moreno, 2016	+	+	×	-	×	+
Kearon, 1999	-	+	×	-	×	+
Kearon, 2015	-	+	+	+	+	+
Kearon, 2016	+	+	+	-	×	+
Kearon, 2019	+	+	+	+	+	+
Kijrattanakul, 2015	+	+	-	+	+	+
Legal, 2011	+	+	-	+	×	+
Mazetto, 2014	-	+	+	-	×	+
Mazetto, 2018	+	+	+	+	+	+
Mrozinska, 2018	+	+	+	-	+	+
Palareti, 2006	+	+	+	+	+	+
Palareti, 2014	+	+	-	+	+	+
Poi, 2008	-	-	+	+	+	+
Posadas-Martínez, 2021	-	+	+	+	+	+
Prandoni, 2002	+	+	+	-	×	+
Prandoni, 2009	×	+	×	-	×	+
Prandoni, 2015	+	+	+	+	+	+
Prandoni, 2017	+	+	+	+	+	+
Rodger, 2008	+	+	+	+	+	+
Shrivastava, 2006	+	+	+	-	-	+
Siragusa, 2008	-	+	+	+	×	+
Steinbrecher, 2021	+	+	+	+	+	+
Tamizifar, 2014	-	+	+	+	+	+
TenCatehoek, 2011	×	×	-	×	×	×
Timp, 2019	+	+	+	+	+	+
Tritschler, 2017	+	×	-	+	-	+
Vanhyckamavlieg, 2015	+	-	-	×	×	-
Vorobyeva, 2019	-	+	+	-	×	-
Yang, 2020	-	+	-	+	+	+
Zabczyk, 2017	-	+	×	-	×	+

Domains:
D1: Bias due to participation.
D2: Bias due to attrition.
D3: Bias due to prognostic factor measurement.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to confounding.
D6: Bias in statistical analysis and reporting.

Judgement
● High
● Moderate
● Low

Figura 2: Resumen del riesgo de sesgos dominios

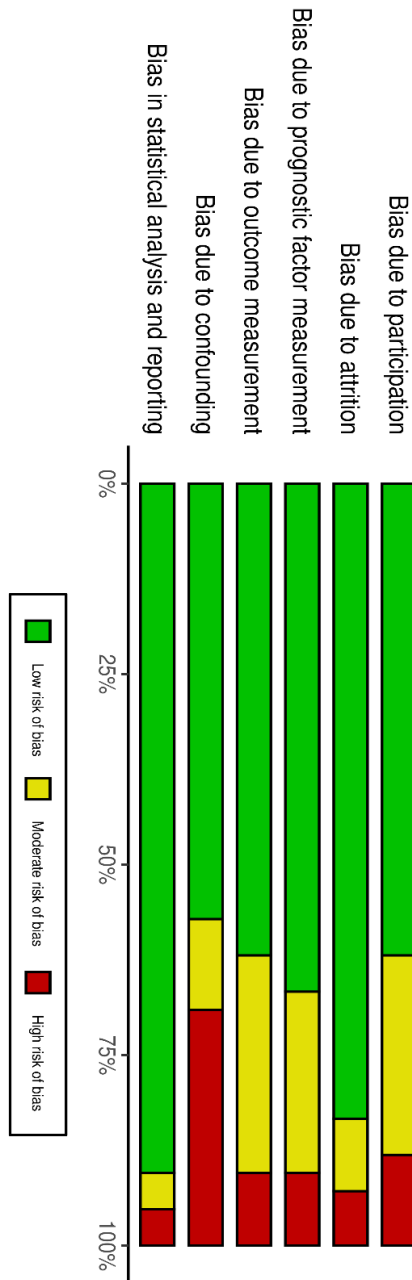


Figura 3: Riesgo de sesgo general

Identificador	Tipo Estudio	Población	Periodo	Tamaño	% Mujeres	Edad	Dimero D/US	TEP/TVP	Duración anticoagulación	Medición del Desenlace	
An,2020(29)	Cohorte retrospectiva	China	2013	150	61%	66	Dimero D	TEP	3-6 meses	Inmunoturbidimetría	Variable continua (normal 0-550 µg/L)
Avnery,2019(30)	Cohorte retrospectiva	Registro internacional	2001-2008	460	59%	55	Dimero D	TEP/TVP	6-12 meses	Inmunoturbidimetría	Dicotomizado (corte de laboratorio)
Baglin,2008(31)	Cohorte prospectiva	UK	2001-2003	272	48%	65	US	TEP/TVP	6-12 meses	Latex	Dicotomizado (Corte 500 ng/mL)
Bradbury,2019(32)	Ensayo clínico	UK	2011-2015	281	67.4%	62	Dimero D	TEP/TVP	3-6 meses	Inmunocromatografía	Dicotomizado (Corte ≥0.5 µg/ml)
Brighton,2017(33)	Ensayo clínico	Australia, Nueva Zelanda	2003-2011	822	45%	54	Dimero D	TVP	6-24 meses	CUS	TVR ausente o presente, no define criterio
Cosmi,2005(34)	Cohorte prospectiva	Italia	1995-2004	479			Dimero D y US	TEP/TVP		ELISA	Dicotomizado (above 500 ng/ml) TVR de acuerdo al grupo de Prandoni et al
Cosmi,2008(35)	Cohorte prospectiva	Italia	1995-2004	336	40%	71	Dimero D y US	TVP	6-12 meses	ELISA	Dicotomizado (above 500 ng/ml) TVR de acuerdo al grupo de Prandoni et al
Cosmi,2010(36)	Cohorte prospectiva	Italia	2005-2008	335	45.6%	62	Dimero D	TEP/TVP	6-12 meses	Inmunocromatografía	Normal vs anormal (cualitativo)
Cosmi,2010_2(37)	Ensayo clínico	Italia	2002-2005	619	66%	66	US	TEP/TVP	3 meses	CUS	Definición TVR según Prandoni et al
Couturaud,2015(38)	Ensayo clínico	Francia	2007-2012	374	50%	58	Dimero D	TEP	6-18 meses	ELISA/Inmunoturbidimetría	Variable continua
Eichenger,2003(39)	Cohorte prospectiva	Austria	1999-2002	175			Dimero D	TEP/TVP		ELISA	Cuartiles (<250,250-500,500-750,>750)
Eichinger,2008(71)	Cohorte prospectiva	Austria	1992-2005	861	44%	47	Dimero D	TEP/TVP	6-12 meses	Inmunoturbidimetría	Variable continua D-dimer (per doubling)
Eichinger,2010(40)	Cohorte prospectiva	Austria	1992-2008	929	40%	54	Dimero D	TEP/TVP	6-12 meses	ELISA	Dicotomizado (Corte ≥0.5 mg/L)
Franco-Moreno 2016(41)	Cohorte prospectiva	España	2004-2013	398	45%	61	Dimero D y US	TEP/TVP	6-12 meses	no especifica	Normal vs anormal (cualitativo)
Kearon,1999(42)	Ensayo clínico	Canada, UK, US	1994-1997	204	40%	59	US	TEP/TVP	3-6 meses	CUS	Definición TVR según Prandoni et al
Kearon,2015(43)	Cohorte prospectiva	Canada, USA, UK, Irlanda	2008-2012	410	43%	51	Dimero D y US	TEP/TVP	3- meses	Inmunocromatografía	Normal vs anormal (cualitativo)

36 Dímero d y ultrasonografía de miembros inferiores como factores pronósticos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar recurrente: revisión sistemática y metaanálisis

Kearon,2016(44)	Cohorte prospectiva	Canada, USA, UK,	-	285	43%	50	Dímero D	TEP/TVP	3-7 meses	Inmuncromatografía	Normal vs anormal (cualitativo)
Kearon,2019(45)	Cohorte prospectiva	Canada, USA	2008-2012	293	43%	51	Dímero D	TEP/TVP	3-6 meses	Inmuncromatografía	Normal vs anormal (cualitativo)
Kijrattanakul,2015(46)	Cohorte prospectiva	Tailandia	2013-2014	42	60%	53	Dímero D	TEP/TVP	3-6 meses	ELISA	Dicotomizado (D-dimer \geq 500 ng/mL)
Legal,2011(47)	Cohorte prospectiva	Canadá	2001-2006	452	49%	53%	Dímero D	TVP	6-12 meses	CUS	Normal – anormal – inadecuado (no específica)
Mazetto,2014(48)	Cohorte prospectiva	Brasil	No descrito	52	-	-	Dímero D y US	TVP	-	Inmunoturbidimetría	Variable continua
Mazetto,2018(49)	Cohorte retrospectiva	Brasil	2009-2011	56	62%	45	Dímero D y US	TVP	3 meses	Inmunoturbidimetría	Dicotomizado (Corte 630ng/mL)
Mrozinska,2018(50)	Cohorte prospectiva	Polonia	2008-2010	368	100%	44	Dímero D	TEP/TVP	>12 meses	no específica	Dicotomizado (Corte >250 ng/ml)
Palareti,2006(51)	Ensayo clínico	Italia	2002-2005	627	66%	66	Dímero D	TEP/TVP	3 meses	Inmuncromatografía	Normal vs anormal (Cualitativo)
Palareti,2014(52)	Cohorte prospectiva	Italia	2008-2011	1057	44%	66	Dímero D	TEP/TVP	3-6 meses	ELISA	Corte (Edad, sexo, técnica medicion)
Poli2008(53)	Cohorte prospectiva	Italia	1996-2006	280	46%	62	Dímero D y US	TEP/TVP	3-6 meses	Inmunoturbidimetría	Dicotomizado (<250 mcg/L) / RVO diámetro transverso >2mm o trombo >40% del área compresible
Posadas-Martínez 2021(54)	Cohorte prospectiva	Argentina	2015-2019	303	73%	80	Dímero D y US	TVP	6 -12 meses	CUS	No descrito
Prandoni,2002(55)	Cohorte prospectiva	Italia	1993-1996	313	44.4%	59	US	TVP	3 meses	CUS	TVR de acuerdo al grupo de Prandoni et al
Prandoni2009(56)	Ensayo clínico	Italia	1999-2006	538	-	-	US	TVP	6-12 meses	CUS	TVR de acuerdo al grupo de Prandoni et al
Prandoni,2015(57)	Cohorte prospectiva	Italia	2003-2009	869	48%	63	US	TVP	3-6 meses	CUS	TVR de acuerdo al grupo de Prandoni et al
Prandoni,2017(58)	Cohorte prospectiva	Italia	2010-201	620	44%	61	Dímero D y US	TEP/TVP	3-6 meses	no específica	Dicotomizado (250 and 500 μ g/ml) TVR de acuerdo al grupo de Prandoni et al
Rodger,2008(59)	Cohorte prospectiva	Canadá	2001-2006	665	49%	53	Dímero D	TEP/TVP	3-6 meses	ELISA	Variable continua

Shrivastava,2006(60)	Ensayo clínico	USA, Canada, Suiza	1999-2002	508	47%	56	Dimero D	TEP/TVP	3-6 meses	Inmunoturbidimetria	Dicotomizado (>500 ng/ mL)
Siragusa,2008(61)	Ensayo clínico	Italia	1999-2005	258	47%	57	US	TVP	3-6 meses	CUS	TVR en caso de persistencia de trombo en dos exámenes consecutivos.
Steinbrecher,2021(62)	Cohorte retrospectiva	Austria	1998-2008	556	57%	47	Dimero D	TEP/TVP	3 meses	Inmunoturbidimetria	Variable continua,D-dimer were log-base-2-transformed due to their skewed distribution.
Tamizifar,2014(63)	Cohorte prospectiva	Iran	2011-2012	68	50%	50	Dimero D	TVP	6-12 meses	ELISA	Dicotomizado (500 ng/ml)
TenCatehoek,2011(64)	Cohorte prospectiva	Países bajos	-	333	53%		Dimero D	TVP	3-6 meses	no especifica	Dicotomizado (500 ng/ml)
Timp,2019(65)	Cohorte prospectiva	Países bajos	1999-2004	4956	55%	48	Dimero D	TEP/TVP	3-6 meses	no especifica	Variable continua, logaritmo natural Dimero D
Tritschler,2017(66)	Cohorte retrospectiva	Suiza	2009-2013	157	41%	74	Dimero D	TEP/TVP	6-12 meses	ELISA	Dicotomizado (500 ng/ml)
vanhylckamavlieg2015(67)	Casos y controles	UK y países bajos	2003-2008	626	48%	53	Dimero D	TEP/TVP	3-6 meses	ELISA/Latex	Dicotomizado (500 ng/mL y 230 ng/mL)
Vorobyeva,2019(68)	Cohorte prospectiva	Rusia	-	112	68%	54	Dimero D	TEP/TVP		no especifica	Dicotomizado (0.5 mcg/mL)
Yang,2020(69)	Cohorte retrospectiva	China	2007-2018	597	46%	61	Dimero D	TEP	3-6 meses	no especifica	Variable continua, Log D-dimer (cut-off value =3.436)
Zabczyk,2016(70)	Cohorte prospectiva	Polonia	2009-2012	156	47%	44	Dimero D	TEP	6-12 meses	ELISA	Variable continua,

Tabla 1: Característica de los estudios.

CUS: compresive ultrasound, ELISA: enzyme-linked immunoassay, GSM: Grayscale median analyses, TVR: Residual Vein thrombosis TVR: Prandoni et al (TVR cuando al CUS en plano transverso el diámetro de la vena es mayor de > 4mm)

4.1 Ultrasonografía de miembros inferiores

De los 14 estudios que encontrados en la búsqueda(34,35,37,41–43,48,49,53,55–58) incluimos 11 en el metaanálisis(33,34,37,42,47–49,53,57,59,61) Baja calidad de la evidencia sugiere que la trombosis residual medida a través de ultrasonografía de miembros inferiores posterior a un evento tromboótico se asocia con mayor riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa (OR 1.49, 95% IC 1.17 a 1.90; 3653 participantes I2> 58%, intervalos predictivos 0.86 a 2.58). Parece ser que el tiempo de medición modifica la asociación con el desenlace (Chi2=12.10, df=2 (p<0.01)).

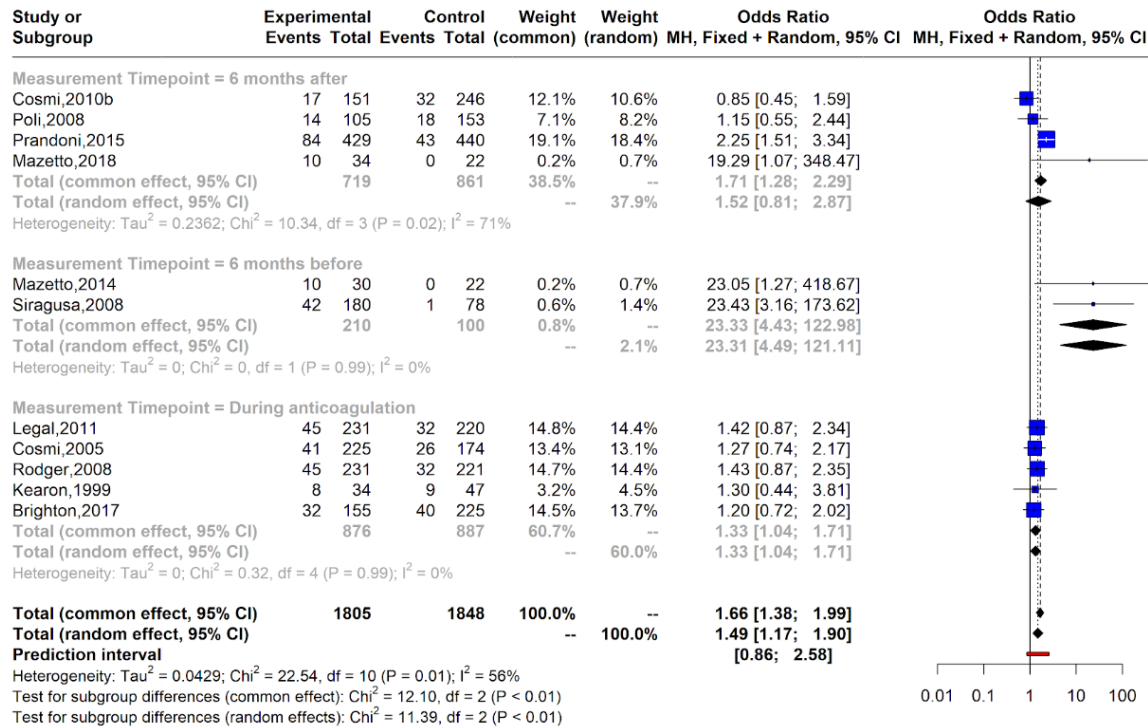


Figura 4 Funnel plot de la comparación de TVR versus no TVR. Resultado: ETV recurrente

4.2 Dimero D

Baja calidad de la evidencia parece sugerir que el dimero D medido en durante o después de la terapia, se asocia con un mayor riesgo de tener recurrencia. metaanálisis(31,34–36,39,44,46,49–53,59,60,63,66,67,71) (OR 2.25, 95% IC 1.85 a 2.74; 6008 participantes I2= 25%, intervalos predictivos 1.36 a 3.71). (Figura 5)

Evidencia de muy baja calidad sugiere que no hay certeza sobre el valor pronóstico del dímero D con respecto al tiempo al evento de la recurrencia (HR: 2.63 0.94 a 7.34 I2: 86% 6 estudios). La categoría de referencia es el dímero D elevado (Figura 6)

El análisis de subgrupo, el estudio de Couturaoud et al se describió que no hay diferencias en el efecto de la intervención entre el tratamiento prolongado con Warfarina versus placebo, entre los pacientes con dímero mayor 250 mg/dl y menor a 250 mg (Dímero D \geq 250 0.25(0.07 a 0.89) Dímero D < 250 0.20 (0.06 a 0.71), la interacción p: 0.79)(38)

El dímero D cuando es ajustado por otras covariables como el género la localización del a TVP, la presencia de gestación el uso de ACOS, cirugía, proteína C reactiva, proteína C y S, fibrinógeno, factor V y X, (HR 0.26 0.05 a 0.47), cuando al modelo se ingresa el factor de Leiden, se produce la siguiente relación (Coeficiente de regresión 0.24 0.04 a 0.44)(65)

El análisis de subgrupo, indico que no hay diferentes en el efecto de la intervención entre el tratamiento prolongado con Warfarina versus placebo, entre los pacientes con dímero mayor 250 mg/dl y menor a 250 mg (Dímero D \geq 250 0.25(0.07 a 0.89)(66)

Por otro lado, el estudio de Posada-Martínez et al(54) encontró si bien las concentraciones de Dímero D fueron más altas en el grupo con mayor recurrencia (618 vs 415 ng/mL) esta diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 1 95% IC 0.99 a 1.1).

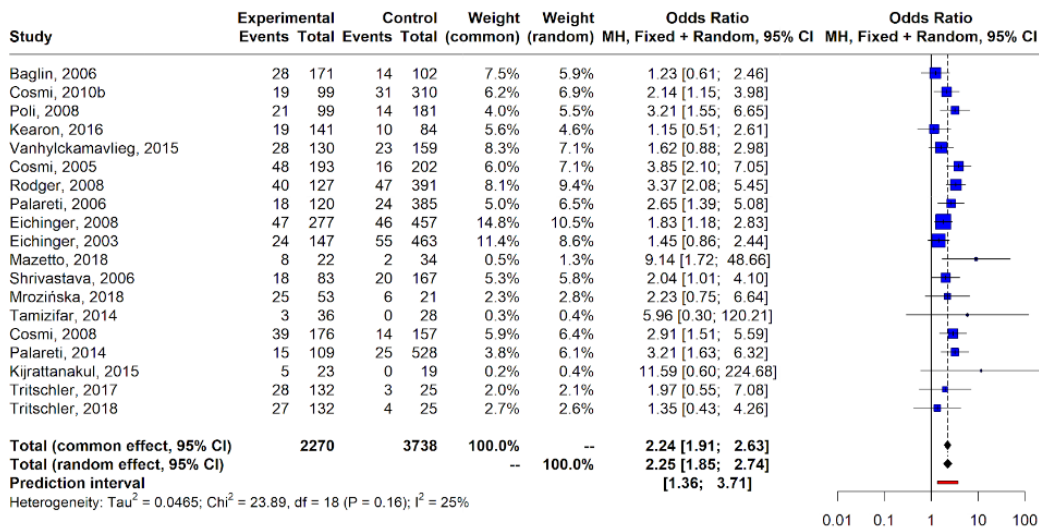


Figura 5 Funnel plot de Dimero D normal vs anormal. Resultado: ETV recurrente

Además, encontramos que evidencia de muy baja calidad sugiere que no hay certeza sobre el valor pronostico del dimero D con respecto al tiempo al evento de la recurrencia (HR: 2,63; IC del 95%: 1,23 a 5,61; I2: 86%, 6 estudios) La categoría de referencia es el dimero D elevado (Figura 6).

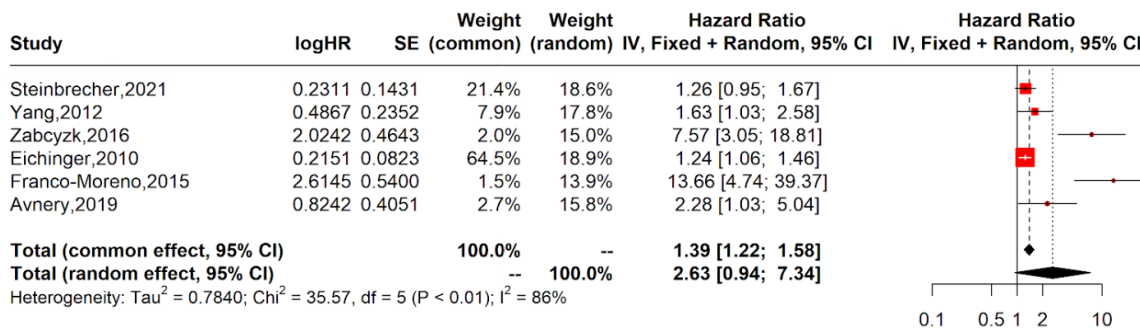


Figura 6 Funnel plot for D dimer normal vs anormal: Pronostico ETV recurrente

Análisis de sensibilidad

No se realizó análisis de sensibilidad por baja calidad de los estudios

Síntesis narrativa

En el estudio de Couturaoud et al se describió que no hay diferencias en el efecto de la intervención entre el tratamiento prolongado con Warfarina versus placebo, entre los pacientes con dimero mayor 250 mg/dl y menor a 250 mg (Dimero D \geq 250 0.25(0.07 a 0.89) Dimero D < 250 0.20 (0.06 a 0.71), la interacción p: 0.79)(38)

Cuando el valor de dimero D es ajustado por otras covariables como el género la localización de la TVP, la presencia de gestación, el uso de ACOS, cirugía, proteína C reactiva, proteína C y S, fibrinógeno, factor V y X, (HR 0.26 0.05 a 0.47), y cuando al modelo se ingresa el factor de Leiden, se produce la siguiente relación (0.24 0.04 a 0.44)(65)

El análisis de subgrupo, indico que no hay diferentes en el efecto de la intervención entre el tratamiento prolongado con Warfarina versus placebo, entre los pacientes con dimero mayor 250 mg/dl y menor a 250 mg (Dimero D \geq 250 0.25(0.07 a 0.89)(66)

Por otro lado, el estudio de Posada-Martinez et al encontró si bien las concentraciones de Dimero D fueron más altas en el grupo con mayor recurrencia (618 vs 415 ng/mL) esta diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 1 95% IC 0.99 a 1.1).(54)

5. Discusión y conclusiones

5.1 Discusión

La enfermedad tromboembólica representa una condición frecuente con alta carga de morbimortalidad; es a su vez una entidad crónica con alto riesgo de recurrencia. A pesar de que la anticoagulación es una estrategia efectiva representa alto riesgo de complicaciones y afectación de la calidad de vida. Por eso en la búsqueda de alternativas que permitan caracterizar los individuos con mayor riesgo de recurrencia el Dimero-D y la US, dos herramientas comúnmente usadas en el algoritmo diagnóstico de la ETV, han llamado la atención de los investigadores en búsqueda de su utilidad en el seguimiento de los pacientes y determinantes pronósticos.

En el presente metaanálisis encontramos 8 estudios que analizaron Dimero D y US, 28 Dimero D y 7 estudios analizaron solo US. Hallamos que tener posterior al primer episodio de ETV y recibir terapia de anticoagulación tener un Dimero D anormal o hallar TVR posterior a un evento de ETV se asocia con mayor riesgo de enfermedad tromboembólica recurrente, encontrando en el análisis por subgrupos que el tiempo de medición modifica el efecto. Sin embargo, en el análisis del Dimero D y la US como factores pronósticos encontramos que su utilidad es incierta.

Se han desarrollado diferentes escores (DASH, HERDOO2) en un intento de mejorar la caracterización de pacientes e individualizar aquellos candidatos para una terapia extendida de anticoagulación, sin embargo, a pesar de su amplia investigación su utilidad en la práctica clínica parecer ser limitada(50,75). Los resultados del estudio de Palareti et al(51) permiten concluir que pese que el dimero D positivo se asocia con mayor riesgo de recurrencia (HR 5.36, P 0.007) el principal determinante del efecto es la presencia de anticoagulación (DD normal sin anticoagulación vs DD anormal con anticoagulación HR 2.17 P 0.21). Lo anterior soporta nuestro hallazgo de la utilidad del DD como factor predictivo (R 2.25, 95% IC 1.85 a 2.74; 6008 participantes I²= 25%, intervalos predictivos 1.36 a 3.71) y su pobre rendimiento como factor pronóstico ((HR: 2.63 0.94 a 7.34 I²: 86% 6 estudios).

El presente estudio es el primero de nuestro conocimiento que analiza la evidencia disponible del Dímero D y la US como factores pronósticos y predictivos de ETV recurrente, siguiendo una metodología distinta a una revisión de pruebas diagnósticas, los datos encontrados resultan de utilidad porque se sintetiza la evidencia a acerca de la utilidad de estas herramientas principalmente conocidas por su rol en el algoritmo diagnóstico, ahora analizadas como estrategias predictivas y de pronóstico. Los datos presentados sugieren que, pese a que la positividad del dímero D y la presencia de TVR se asoció con mayor riesgo de recurrencia, la utilidad de estas pruebas como herramientas pronosticas y su utilidad para definir cambios en la terapia de anticoagulación presenta limitaciones.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones, la primera es que pese de realizar una búsqueda exhaustiva, no fue posible revisar el texto completo de un número significativo de estudios seleccionados inicialmente por título y resumen, debido a la fecha de publicación y pese a que escribimos correo a los autores no obtuvimos respuesta. Segundo, la heterogeneidad entre los estudios fue significativa. Tercero, debemos considerar las diferentes técnicas de medición, puntos de cohorte, diferentes definiciones de TVR y sus tiempos de medición no fue homogénea.

Con base en los resultados de este estudio nosotros sugerimos que el Dímero D y la TVR se asocian con mayor riesgo de recurrencia; sin embargo, su utilidad como factores pronósticos es incierta, por lo tanto, la duración de la anticoagulación no deberá basarse en el resultado de estas variables; deberá realizar un balance entre el riesgo de recurrencia y de sangrado en caso de extender la anticoagulación

5.2 Conclusiones

La medición de Dímero D anormal y la presencia de TVR posterior a un evento trombótico se asoció con mayor riesgo de ETV recurrente, sin embargo, el análisis de Dímero D indica que su utilidad pronóstica es limitada. El presente sugiere que es el Dímero D y la presencia de TVR son herramientas con limitada capacidad pronóstica por lo tanto la decisión de continuar o suspender la anticoagulación no debería basarse en el resultado. Hacen falta estudios que permitan homogeneizar el tiempo y tipo de medición de estos factores para mejorar su precisión y su vez ayuden a caracterizar mejor la población en riesgo y servir de ayuda para la decisión del tiempo de anticoagulación.

A. Suplementario 1: Búsqueda

Ovid MEDLINE(R) ALL / PubMed(R) <1946 to Present>

1	exp Fibrin Fibrinogen Degradation Products/	9876
2	(d adj2 dimer).ti,ab.	13827
3	(fibrin* adj3 degrada*).ti,ab.	4694
4	(fibrin* adj3 fragment*).ti,ab.	1217
5	1 or 2 or 3 or 4	20933
6	exp Ultrasonography/	473181
7	Echotomograp*.ti,ab.	761
8	Echogra*.ti,ab.	10386
9	Sonography*.ti,ab.	33256
10	Ultraso*.ti,ab.	417358
11	doppler.ti,ab.	108660
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	725632
13	exp Venous Thrombosis/	58196
14	exp Pulmonary Embolism/	41906
15	(pulmonar* adj5 (embolism or t?romboembolism)).ti,ab.	41989
16	(veno* adj5 (t?rombo* or embolism)).ti,ab.	61104
17	14 or 15	59350
18	recurren*.ti,ab.	617911
19	Validat\$.mp. or Predict\$.ti. or Rule\$.mp. or (Predict\$ and (Outcome\$ or Risk\$ or Model\$)).mp. or ((History or Variable\$ or Criteria or Scor\$ or Characteristic\$ or Finding\$ or Factor\$) and (Predict\$ or Model\$ or Decision\$ or Identif\$ or Prognos\$)).mp. or (Decision\$.mp. and ((Model\$ or Clinical\$).mp. or Logistic Models/)) or (Prognostic and (History or Variable\$ or Criteria or Scor\$ or Characteristic\$ or Finding\$ or Factor\$ or Model\$)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	5586230
20	5 or 12744662	
21	13 or 14 or 15 or 16	138935
22	18 and 21	11234
23	20 and 22	1653
24	19 and 23	636

Embase

Session Results

No. Query Results	Results	Date
#47. #19 AND #46	3,300	28 May 2022
#46. #44 OR #45	14,898,936	28 May 2022
#45. (therap* OR treatment*) AND (guid* OR focus* OR direct* OR point* OR head*)	3,172,533	28 May 2022
#44. #33 OR #43	13,209,646	28 May 2022
#43. #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	1,346,665	28 May 2022
#42. 'multivariable':ti,ab	213,275	28 May 2022
#41. 'algorithm':ab,ti	289,854	28 May 2022
#40. 'indices':ab,ti	225,147	28 May 2022
#39. 'calibration':ab,ti	104,161	28 May 2022
#38. 'area under the curve' OR 'auc'	288,782	28 May 2022
#37. 'c statistic*' OR 'c-statistic*'	14,557	28 May 2022
#36. 'discriminate':ab,ti	88,693	28 May 2022
#35. 'roc curve'/exp	172,953	28 May 2022
#34. 'stratification':ab,ti	128,865	28 May 2022
#33. #25 OR #28 OR #29 OR #32	12,760,419	28 May 2022
#32. #24 AND #31	6,228,344	28 May 2022
#31. #25 OR #30	12,311,612	28 May 2022
#30. #26 OR #27	1,167,446	28 May 2022
#29. #20 OR #21 OR #22	3,570,266	28 May 2022
#28. prognostic AND (history OR variable* OR criteria OR scor* OR characteristic* OR finding* OR factor* OR model*)	438,615	28 May 2022
#27. 'logistic models'/exp	637,215	28 May 2022
#26. decision* AND (model* OR clinical*)	555,811	28 May 2022
#25. predict* OR model* OR decision* OR identif* OR prognos*	12,196,484	28 May 2022
#24. history OR variable* OR criteria OR scor* OR characteristic* OR finding* OR factor*	13,736,622	28 May 2022
#23. predict* AND (outcome* OR risk* OR model*)	1,643,423	28 May 2022
#22. rule*	241,985	28 May 2022
#21. predict*	2,619,882	28 May 2022
#20. validat*	1,008,601	28 May 2022
#19. #12 AND #18	5,598	28 May 2022
#18. #16 AND #17	27,175	28 May 2022
#17. recurren*	1,179,669	28 May 2022
#16. #13 OR #14 OR #15	233,176	28 May 2022
#15. veno* NEAR/5 (t?rombo* OR embolism)	112,775	28 May 2022
#14. pulmonar* NEAR/5 (embolism OR t?romboembolism)	70,634	28 May 2022
#13. 'venous thromboembolism'/exp	185,537	28 May 2022
#12. #5 OR #11	1,413,385	28 May 2022
#11. #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1,377,781	28 May 2022
#10. 'doppler':ab,ti	161,943	28 May 2022
#9. ultraso*	784,861	28 May 2022
#8. echogra*	423,216	28 May 2022

#7. sonograph*	86,107	28 May 2022
#6. 'echography'/exp	953,848	28 May 2022
#5. #1 OR #2 OR #3 OR #4	44,319	28 May 2022
#4. fibrin* NEAR/3 fragment*	2,545	28 May 2022
#3. fibrin* NEAR/3 degradation*	9,073	28 May 2022
#2. 'd dimer':ab,ti	23,166	28 May 2022
#1. 'd dimer'/exp	33,287	28 May 2022

B. Suplementario 2: Artículos excluidos

Predictive value of D dimer in recurrent venous thromboembolism	PENDIENTE	
Elevated D-dimer level predicts recurrent VTE	PENDIENTE	
Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis?	PENDIENTE	
Ultrasonography may help guide decisions to discontinue anticoagulation therapy for deep venous thrombosis	PENDIENTE	
D-dimer can predict risk of recurrent venous thromboembolism regardless of patient age, timing of testing, or characteristics of assay	PENDIENTE	
Prospective study to identify risk factors for post thrombotic syndrome and evaluate role of compression ultrasound sonography to decide discontinuation of anticoagulant	PENDIENTE	
Lower levels of circulating endothelial progenitor cells are associated with increased recurrence after unprovoked venous thrombosis	PENDIENTE	
A trial to determine if withholding anticoagulation is not worse than standard anticoagulation therapy in the treatment of blood clots in the lungs	PENDIENTE	
D-dimer Levels During and After Anticoagulation in Patients With a Previous Venous Thromboembolism: Effects on the Risk of Recurrence	PENDIENTE	
Residual Vein Thrombosis and the Optimal Duration of Low Molecular Weight Heparin in Cancer Patients With Deep Vein Thrombosis	PENDIENTE	
Residual Vein Thrombosis Establishes the Optimal Duration of Oral Anticoagulants	PENDIENTE	
Extended anticoagulation for thrombosis patients showing an activated coagulation system as detected by a simple blood test	PENDIENTE	
Clinical Decision Rule A Clinical Decision Rule to Identify Patients With "Unprovoked" Venous Thromboembolism Who Can Discontinue Anticoagulants After 6 Months of Treatment	PENDIENTE	

D-dimer testing to assess the individual risk of venous thromboembolic recurrence in non-elderly patients of both genders: follow the rules!.	PENDIENTE	
Risk factors for residual thrombotic occlusion after proximal deep vein thrombosis of the legs.	PENDIENTE	
[Independent predictors of deep vein thrombosis (results of prospective 18 months study)].	PENDIENTE	
D-dimer levels < 250 ng/mL after oral anticoagulation predicted a low risk for recurrent venous thromboembolism.	PENDIENTE	
The association of D-dimer levels with clinical outcomes in patients presenting with acute pulmonary embolism.	PENDIENTE	
[High negative predictive value for recurrence of venous thromboembolism with d-dimer carried out three months after the suspension of treatment with oral anticoagulants in patients over 60].	PENDIENTE	
Risk of deep vein thrombosis recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed during oral anticoagulation.	PENDIENTE	
Potential use of D-dimer measurement in patients treated with oral anticoagulant for a venous thromboembolic episode.	PENDIENTE	
Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zurich study).	PENDIENTE	
Different cut-off values of quantitative D-dimer (DD) assays to establish duration of oral anticoagulation treatment (OAT) after venous thromboembolism (VTE)	No	(no aporta datos diferentes al PROLONG 2)
Association of D-Dimer test at hospital discharge with recurrent venous thromboembolism events in patients with acute pulmonary embolism	No	po de anticoagula
Risk of recurrent venous thrombosis associated with elevated D-dimer levels	No	(no aporta datos diferente del VTE)
Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with a first episode of unprovoked pulmonary embolism: A pre-specified subgroup analysis from the padis pe randomized trial	No	(no aporta datos diferentes al PADISPE)
D-dimer and comorbidities as risk factors for recurrence after a first episode of venous thromboembolism in the extended follow-up of the prolong study	No	(no aporta datos diferentes al PROLONG 1)
The REVERSE I and II studies: Impact of using. Men continue and HERDOO2 clinical decision rule to guide anticoagulant therapy in patients with first unprovoked venous thromboembolism	No	(no aporta datos diferentes al REVERSE)
High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study.	No	mación diferente a

Optimal duration of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: Where to go?	No	Artículo de revisión
Can anticoagulant treatment be tailored with biomarkers in patients with venous thromboembolism?	No	Artículo de revisión
Value of D-dimer testing to decide duration of anticoagulation after deep vein thrombosis: Not yet	No	Artículo de revisión
Value of D-dimer testing to decide duration of anticoagulation after deep vein thrombosis: Yes	No	Artículo de revisión
Thrombosis: Duration of anticoagulation after VTE: guided by ultrasound?	No	Artículo de revisión
Thrombosis: A new scoring system for simple risk prediction in patients with unprovoked venous thromboembolism	No	Artículo de revisión
Editorial comment: D-dimer to guide long-term anticoagulant treatment duration - Have we gotten anywhere?	No	Artículo de revisión
Prolonged anticoagulation in VTE with direct oral anticoagulants: Towards an individual analysis of net clinical benefit?	No	Artículo de revisión
Duration of anticoagulant treatment for unprovoked deep-vein thrombosis - is prolonged long enough?	No	Artículo de revisión
D-dimer testing after anticoagulant discontinuation to predict recurrent venous thromboembolism	No	Artículo de revisión
d-Dimer testing to predict recurrence risk in venous thromboembolism: looking for a useful threshold: a rebuttal.	No	Artículo de revisión
Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH).	No	Artículo de revisión
D-dimer to predict thrombosis recurrence after unprovoked venous thromboembolism: Effect of patient-and D-dimer-related factors on recurrence prediction	No	Artículo metaanálisis
Utility of a recurrence prediction tool (DASH score) at a single centre after unprovoked venous thromboembolism: patient uptake of the tool and short term risks of stopping anticoagulation.	No	Carta al editor
Identifying patients at risk of recurrent venous thromboembolism.	No	Carta al editor
To describe D-Dimer levels in patients receiving direct oral anticoagulants with and without suspected recurrence of venous thromboembolism	No	Dimero D como diagnóstico
D-dimer is useful in the assessment of suspected recurrent venous thromboembolism in patients on rivaroxaban or apixaban	No	Dimero D como diagnóstico
Combined D-dimer and clinical probability are useful for exclusion of recurrent deep venous thrombosis.	No	Dimero D como diagnóstico
Risk prediction of recurrent venous thrombosis; where are we now and what can we add?	No	duplicado

Risk factor for the prediction of recurrent venous thromboembolism	No	duplicado
Influence of chronic heart failure on the risk of deep vein thrombosis recurrence, hemorrhagic complications and D-dimer level during anticoagulant therapy in patients with venous thromboembolism	No	duplicado
Residual vein thrombosis as a strong predictor of recurrent thromboembolism and post-thrombotic syndrome: A prospective cohort study	No	duplicado
D-dimer to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism (VTE) who have anticoagulants stopped at 3-7 months or have treatment continued indefinitely: A multicentre management study	No	duplicado
D-dimer testing during anticoagulant therapy should be used to indicate patients who need extended anticoagulant therapy	No	duplicado
Fibrin clot phenotype in patients with pulmonary embolism: Association with recurrent venous thromboembolism following discontinuation of anticoagulant therapy	No	duplicado
Predicting recurrence in elderly patients with unprovoked venous thromboembolism: Prospective validation of the updated Vienna Prediction Model	No	duplicado
D-dimer level after one month of initial anticoagulant therapy determines the efficacy of long-term warfarin therapy	No	duplicado
Increased D-Dimer levels and residual venous thrombosis are associated with late recurrence of deep venous thrombosis	No	duplicado
Predictors of recurrence of venous thromboembolic disease after suspension of anticoagulation	No	duplicado
Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism.	No	duplicado
Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial.	No	duplicado
The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: An observational cohort study	No	duplicado
Impact of Asymptomatic Pulmonary Embolism on the Long-Term Prognosis of Patients with Deep Venous Thrombosis.	No	duplicado
Retrospective review of D-dimer testing for venous thrombosis recurrence risk stratification: is this a useful test in the real world?.	No	Incluyó menores de 18
The risk of ipsilateral versus contralateral recurrent deep vein thrombosis in the leg	No	Incluyó menores de 18
Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months	No	Incluyó menores de 18

The Duration of Oral Anticoagulant Therapy after a Second Episode of Venous Thromboembolism	No	Incluyó menores de 18
A Comparison of Six Weeks with Six Months of Oral Anticoagulant Therapy after a First Episode of Venous Thromboembolism	No	Incluyó menores de 18
A prospective study of quantitative D-dimer and endogenous thrombin potential measurements in individuals stopping oral anticoagulants for acute venous thromboembolism; role in predicting risk of recurrent thrombotic events	No	Incluyó menores de 18
Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism	No	Incluyó menores de 18
Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: A prospective cohort study.	No	Incluyó pacientes con cáncer
A high Gas6 level in plasma predicts venous thromboembolism recurrence, major bleeding and mortality in the elderly: a prospective multicenter study	No	Incluyó pacientes con cáncer
Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: Predictive role of d-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy	No	Incluyó pacientes con cáncer
Prognostic value of D-dimer in patients with venous thromboembolism	No	Incluyó pacientes con cáncer
Tissue factor (TF) as predictor of recurrent venous thromboembolism (VTE): risk factor and biomarker analysis from the catch trial of treatment of cancer-associated VTE with tinzaparin or warfarin	No	Incluyó pacientes con cáncer
Brain natriuretic peptide, troponin and D-dimer levels in relation to long-term functional outcome after a first episode of pulmonary embolism: Results from the E.L.O.P.E. study	No	Incluyó pacientes con cáncer
Outpatient treatment for PE: Risk factors for mortality, recurrent VTE and pulmonary hypertension at 6 months	No	Incluyó pacientes con cáncer
Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism	No	Incluyó pacientes con cáncer
Erratum: Risk of venous thromboembolism recurrence: High negative predictive value of D-dimer performed after oral. Anticoagulation is stopped (Thromb Haemost (2002) 87 (7-12))	No	Incluyó pacientes con cáncer
The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: Prospective cohort study	No	Incluyó pacientes con cáncer
Acute reactives and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: Clinical and evolution outcomes	No	Incluyó pacientes con cáncer
High D-dimer levels at presentation in patients with venous thromboembolism is a marker of adverse clinical outcomes	No	Incluyó pacientes con cáncer
Does D-dimer predict recurrence of venous thromboembolism in elderly patients?	No	Incluyó pacientes con cáncer

Clinical profile of patients with proximal deep venous thrombosis patients-a prospective observational study from a tertiary care hospital in North India	No	Incluyó pacientes con cáncer
Recurrent deep vein thrombosis after the first venous thromboembolism event: A single-institution experience	No	Incluyó pacientes con cáncer
Pulmonary embolism: Association between deep vein thrombosis, clinical profile and long-term outcome	No	Incluyó pacientes con cáncer
Deep Venous Thrombosis Recurrence and Its Predictors at Selected Tertiary Hospitals in Ethiopia: A Prospective Cohort Study	No	Incluyó pacientes con cáncer
Long-term outcomes in patients with pulmonary embolism: results from a longitudinal cohort study	No	Incluyó pacientes con cáncer
A significant decrease in D-dimer concentration within one month of anticoagulation therapy as a predictor of both complete recanalization and risk of recurrence after initial pulmonary embolism	No	Incluyó pacientes con cáncer
Joint analysis of D-dimer, N-terminal pro b-type natriuretic peptide, and cardiac troponin I on predicting acute pulmonary embolism relapse and mortality	No	Incluyó pacientes con cáncer
Elevated plasma D-dimer levels are associated with risk of future incident venous thromboembolism	No	Incluyó pacientes con cáncer
Ethiological, Clinical and Therapeutic Prognostic Factors for the Evolution of Deep Vein Thrombosis Followed-Up by Serial Venous Doppler Ultrasound	No	Incluyó pacientes con cáncer
Principal Component Analysis on Recurrent Venous Thromboembolism.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Treatment Decision-Making of Secondary Prevention After Venous Thromboembolism: Data From the Real-Life START2-POST-VTE Register.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Predicting Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Deep-Vein Thrombosis: Development and Internal Validation of a Potential New Prediction Model (Continu-8).	No	Incluyó pacientes con cáncer
Risk factors for recurrence in deep vein thrombosis patients following a tailored anticoagulant treatment incorporating residual vein obstruction.	No	Incluyó pacientes con cáncer
D-Dimer Levels and Vitamin K Antagonist Therapy in Deep Vein Thrombosis of the Legs.	No	Incluyó pacientes con cáncer
OSA Is a Risk Factor for Recurrent VTE.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Predictive Value of Mean Platelet Volume for Pulmonary Embolism Recurrence.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Presence and degree of residual venous obstruction on serial duplex imaging is associated with increased risk of recurrence and progression of infrainguinal lower extremity deep venous	No	Incluyó pacientes con cáncer

thrombosis.		
Prospective study of natural history of deep vein thrombosis: early predictors of poor late outcomes.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Management and outcomes of axial isolated distal deep vein thrombosis at North Shore Hospital, New Zealand: a retrospective audit.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study.	No	Incluyó pacientes con cáncer
D-dimer and residual vein obstruction as risk factors for recurrence during and after anticoagulation withdrawal in patients with a first episode of provoked deep-vein thrombosis.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism at hospital discharge in patients with acute pulmonary embolism.	No	Incluyó pacientes con cáncer
[Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameters].	No	Incluyó pacientes con cáncer
Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Posttreatment ultrasound-detected residual venous thrombosis: a risk factor for recurrent venous thromboembolism and mortality.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis?.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Evolution of deep venous thrombosis: a 2-year follow-up using duplex ultrasound scan and strain-gauge plethysmography.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Predictors of residual venous obstruction after deep vein thrombosis of the lower limbs: a prospective cohort study.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Prospective assessment of the natural history of positive D-dimer results in persons with acute venous thromboembolism (DVT or PE).	No	Incluyó pacientes con cáncer
Propagation, rethrombosis and new thrombus formation after acute deep venous thrombosis.	No	Incluyó pacientes con cáncer
D-Dimer Levels and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism	No	Incluyó pacientes con cáncer
Tissue Factor As a Predictor of Recurrent Venous Thromboembolism in Malignancy: Biomarker Analyses of the CATCH Trial	No	Incluyó pacientes con cáncer

Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis.	No	Incluyó pacientes con cáncer
Assessment of d-dimer value at first venous thromboembolism and risk of recurrence	No	tes con trombosis
Elevated Gas6 plasma level as a predictor of venous thromboembolism recurrence and mortality in a prospective multicenter cohort of elderly patients with venous thromboembolism	No	No aporta datos diferentes
Risk assessment model to predict recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism	No	No aporta datos diferentes
External validation and updating of the Vienna Prediction Model for recurrent venous thromboembolism using a pooled individual patient data database	No	No aporta datos diferentes
External validation of the dash prediction model: The trip (thrombosis research Italian partnership) collaboration	No	No aporta datos diferentes
Predicting recurrent venous thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis: External validation of a prediction model	No	No aporta datos diferentes
The effect of an age-adjusted D-dimer on prediction of venous thromboembolism recurrence	No	No aporta datos diferentes
Comorbidities, alone and in combination with D-dimer, as risk factors for recurrence after a first episode of unprovoked venous thromboembolism in the extended follow-up of the PROLONG study.	No	No aporta datos diferentes
Risk factors of recurrent venous thromboembolism in patients with a first episode of unprovoked pulmonary embolism: Results from the PADIS PE multicenter, double-blind, randomized trial	No	No aporta datos diferentes
Use of D-dimer testing to determine duration of anticoagulation, risk of cardiovascular events and occult cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism: The extended follow-up of the PROLONG study	No	No aporta datos diferentes
Patients with high levels of circulating endothelial progenitor cells (EPC) following at least three months of anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism (VTE) are at low risk of recurrent VTE—Results from the ExACT randomised controlled trial.	No	No aporta datos diferentes
Long-term risk of recurrent venous thromboembolism after a first contraceptive-related event: Data from REVERSE cohort study	No	No aporta datos diferentes
Abnormal Protac-induced coagulation inhibition chromogenic assay results are associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism	No	No aporta datos diferentes
D-dimer testing to determine duration of anticoagulation and risk of occult cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism: the extended follow-up of the PROLONG study	No	No aporta datos diferentes

D-dimer: A useful tool in gauging optimal duration of oral anticoagulant therapy?	No	No aporta datos diferentes
D-dimer testing, with gender-specific cutoff levels, is of value to assess the individual risk of venous thromboembolic recurrence in non-elderly patients of both genders: a post hoc analysis of the DULCIS study.	No	No aporta datos diferentes
The negative predictive value of D-dimer on the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with multiple previous events: a prospective cohort study (the PROLONG PLUS study).	No	No aporta datos diferentes
D-dimer, FVIII and thrombotic burden in the acute phase of deep vein thrombosis in relation to the risk of post-thrombotic syndrome	No	No estudió recurrencia
Management of Secondary Prevention in Venous Thromboembolism: Use of Reduced Doses of Rivaroxaban and Apixaban in Extended Therapy	No	no evaluó recurrencia
D-dimer levels during and after anticoagulation withdrawal in patients with venous thromboembolism treated with non-vitamin K anticoagulants.	No	No evaluó recurrencia
Does age-adjusted D-Dimer have a role in assessment of VTE recurrence rates?.	No	No evaluó recurrencia
Assessment of coexisting deep vein thrombosis for risk stratification of acute pulmonary embolism.	No	No evaluó recurrencia
"HERDOO2" clinical decision rule to guide duration of anticoagulation in women with unprovoked venous thromboembolism. Can I use any d-Dimer?.	No	No evaluó recurrencia
Age and gender specific cut-off values to improve the performance of D-dimer assays to predict the risk of venous thromboembolism recurrence.	No	no evaluó recurrencia
Circulating tissue factor positive microparticles in patients with acute recurrent deep venous thrombosis.	No	No evaluó recurrencia
Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism: prevalence, risk factors, and clinical significance.	No	No evaluó recurrencia
D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry.	No	No evaluó recurrencia
Markers of plasma coagulation and fibrinolysis after acute deep venous thrombosis.	No	No evaluó recurrencia
Natural history of proximal deep vein thrombosis assessed by duplex ultrasound.	No	No evaluó recurrencia
The post-thrombotic syndrome in young women: retrospective evaluation of prognostic factors.	No	No evaluó recurrencia
[Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae of deep venous thromboses in patients with low risk (Zurich Study)].	No	no evaluó recurrencia
Increased factor VIII levels in patients treated for venous thrombosis	No	No evaluó recurrencia

The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women.	No	No evaluó recurrencia
Soluble p-selectin, D-dimer, and high-sensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb.	No	No evaluó recurrencia
Prothrombotic plasma fibrin clot phenotype is predictive of recurrent venous thromboembolism following discontinuation of anticoagulant therapy	No	No evaluó recurrencia
Prognostic value of elevated D-Dimer level after 1 month of anticoagulant therapy in patients with venous thromboembolism: Results of the 10-year follow-up	No	No evaluó recurrencia
More positive D-dimer during anticoagulation with doacs and early after their discontinuation when compared with anticoagulation with vitamin K antagonist (VKA): A case-control study in patients with venous thromboembolism (VTE)	No	No evaluó recurrencia
Repeated serial D-dimer (DD) measurement after anticoagulation therapy (AT) withdrawal to identify patients (PTS) at risk for venous thromboembolism (VTE) recurrence	No	No evaluó recurrencia
Factors influencing the length of anticoagulant therapy in thromboembolic disease	No	No evaluó recurrencia
Correlation between D-dimer and the persistence of residual thrombosis on ultrasound doppler at the end of anticoagulant treatment in deep vein thrombosis	No	No evaluó recurrencia
High plasma levels of factor VIII and factor IX increased the incidence of recurrent VTE	No	No evaluó recurrencia
Prediction of recurrent venous thromboembolism by the activated partial thromboplastin time	No	No medición de US o Dímero D
Relevance of age as a risk factor for recurrence after first venous thromboembolic event in women	No	no medicion Dímero D o US
Risk of recurrence of venous thromboembolism assessment following discontinuation of initial treatment of anticoagulation	No	no medicion Dímero D o US
Risk factors for recurrence after the first venous thromboembolic event in women	No	no medicion Dímero D o US
Measurement of fVIII levels over time in consecutive patients after deep vein thrombosis	No	no mide dímero d o ecografía
Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism	No	no midio dímero D o ecografía
High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism	No	no midio el dímero d o ecografía
Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study	No	No midio el dímero d o ecografía

An impaired protein S/TFPI pathway is a strong and independent risk factor for recurrent venous thromboembolism in patients with first unprovoked deep vein thrombosis	No	no reporta diimero d o ecografia
Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism	No	no reporta diimero d o ecografia
Dash score for prediction of recurrent venous thromboembolism: Updated long-term outcomes from a singlecentre	No	no reporta dimero d o ecografia
Identification of Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism and a Low Risk of Recurrence Estimated By the Vienna Prediction Model: A Prospective Cohort Management Study	No	no reporta dimero d o ecografia
Long-term anticoagulation decisions in men over 50 years old following a first unprovoked venous thrombosis is not aided by the DASH score	No	no reporta dimero d o ecografia
Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data.	No	no reporta dimero D o US
Utility of the dash score after unprovoked venous thromboembolism: Single centre study and long-term patient outcomes	No	no reporto dimero d o ecografia
Predicting recurrence after unprovoked venous thromboembolism: Comparison of DASH, HERDOO2, and vienna score in the same cohort of patients	No	no reporto dimero d o ecografia
Optimal duration and dose intensity of the anticoagulation therapy with doacs in venous thromboembolism: Retrospective, cohort study real choice	No	no reportó dimero d o ecografia
Is there any clinical or biological difference that distinguishes recurrence from non-recurrence after idiopathic PE?	No	no recibieron antic
Use of age adjusted d-dimer monitoring to assist the withdrawal of anticoagulation following unprovoked pulmonary embolism	No	no recibieron antic
Risk for Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Subsegmental Pulmonary Embolism Managed Without Anticoagulation A Multicenter Prospective Cohort Study	No	no recibieron antic
ExACT: Extended anticoagulation treatment for VTE: A randomised trial	No	protocolo
Trial Protocol: a randomised controlled trial of extended anticoagulation treatment versus routine anticoagulation treatment for the prevention of recurrent VTE and post thrombotic syndrome in patients being treated for a first episode of unprovoked VTE (The ExACT Study).	No	protocolo
Deep vein thrombosis resolution, recurrence and post-thrombotic syndrome: A prospective observational study protocol	No	Protocolo
The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis.	no	Prueba diagnostica

D-dimer can predict the risk of recurrent venous thromboembolism but not of superficial vein thrombosis after A first episode of idiopathic venous thromboembolism	No	cia de trombosis s
Increased risk for recurrent thromboembolic events during the first three months in patients with superficial vein thrombosis treated with tinzaparin	No	Trombosis venosa superficial
D-dimer testing, thrombophilia screening and recurrences in patients with venous thromboembolism: A 6-year follow-up	No	
Risk stratification of recurrent venous thromboembolism	No	
The use of the REVERSE study clinical prediction rule for risk stratification after initial anticoagulation results in decreased recurrences in patients with idiopathic venous thromboembolism	No	
Negative D-dimer not sufficient to stop anticoagulation in men	No	
Anticoagulation quality and the risk of recurrence of venous thromboembolism [3]	No	
Presence of residual venous thrombus at warfarin withdrawal: A predictor for recurrence after a first episode of symptomatic provoked proximal deep venous thrombosis in an Asian population?	No	
Evaluation of Venous Thromboembolism Recurrence Scores in an Unprovoked Pulmonary Embolism Population: A Post-hoc Analysis of the PADIS-PE trial	No	
Factor XI and recurrent venous thrombosis: an observational cohort study.	No	
D-dimer at venous thrombosis diagnosis is associated with risk of recurrence.	No	
Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study.	No	
External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study.	No	
D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model.	No	
Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study.	No	
Prospective evaluation of the clinical deterioration in post-thrombotic limbs.	No	
Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial	No	

A. Suplementario 3: Tablas GRADE

Question: Comparación de negative CUS and positive CUS in individuals , measured during or after treatment, who received or receive anticoagulation therapy to forecast the risk of recurrence after stopping therapy

Setting: Eventos de la población

Bibliography:

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CUS negative	Cus positive	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Rate of tromboembolic recurrence after stop anticoagulation (follow-up: range 6 months to 128 months)												
11	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^b	233/1848 (12.6%)	348/1805 (19.3%)	OR 1.49 (1.17 to 1.90)	7 more per 100 (from 3 more to 12 more)	⊕○○○ Very low	

CI: confidence interval; OR: odds ratio

Explanations

- a. We degraded the quality of evidence for serious considerations in risk of bias. Four studies had high risk due to participation, three due to attrition, one due to outcome measurement
- b. We see in an asymmetric funnel plot, with small studies effect

Tabla S1: Comparación GRADE de CUS negativa y CUS positiva en individuos, medida durante o después del tratamiento, en quienes recibieron tratamiento anticoagulante para determinar el riesgo de recurrencia después suspender el tratamiento.

Question: Comparación de elevated D-dimer serum level and normal or low dimer serum level in individuals , measured during or after treatment, who received or receive anticoagulation therapy to forecast the risk of recurrence after stopping therapy

Setting: Eventos de la población

Bibliography:

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	normal or low D-dimer	Elevated D-dimer	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Rate of tromboembolic recurrence after stop anticoagulation (follow-up: range 6 months to 128 months)												
19	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected ^b	341/2270 (15.0%)	443/2318 (19.1%)	OR 2.28 (1.93 to 2.67)	16 more per 100 (from 12 more to 20 more)	⊕○○○ Very low	
Time to the first recurrence after stop anticoagulation (follow-up: range 6 months to 128 months; assessed with: Time to event the first recurrence)												
6	non-randomised studies	serious ^c	serious ^d	not serious	very serious ^e	none	1726 participants	1270 participants	HR 2.63 (1.23 to 5.61) [Time to the first recurrence after stop anticoagulation]	24 more per 100 (from 4 more to 50 more)	⊕○○○ Very low	
							-	19.0%		24 more per 100 (from 4 more to 50 more)		

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OR: odds ratio

Explanations

- a. We degraded the quality of evidence for serious considerations in risk of bias. Four studies had high risk due to participation, three due to attrition, one due to outcome measurement
- b. We detected an asymmetric funnel plot with small studies effects
- c. We degraded the quality of evidence for serious considerations in risk of bias. One study had high risk due to participation, two high risk for prognosis factor measurement and one due to outcome measurement
- d. We degraded the evidence in one level for inconsistency. The subgroup analysis showed as an heterogeneity source the type of measurement of the prognosis factor, dichotomous or continuous, however the dichotomous group has an elevated inconsistency.
- e. We degraded the evidence in two levels for imprecision. The confidence intervals were established between 1.23 to 5.61, showing a small to a big effect.

Tabla S2: Comparación GRADE de los niveles séricos elevados de dímero D y los niveles séricos de dímero normales o bajos, medidos durante o después del tratamiento, en quienes tratamiento anticoagulante para pronosticar el riesgo de recurrencia después de suspender el tratamiento

Bibliografía

1. Stevens H, Peter K, Tran H, McFadyen J. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism: Current challenges and future opportunities. *J Clin Med*. 2020;9(5).
2. Parakh RS, Sabath DE. Venous Thromboembolism: Role of the Clinical Laboratory in Diagnosis and Management. Vol. 3, *The journal of applied laboratory medicine*. 2019.
3. Serhal M, Barnes GD. Venous thromboembolism: A clinician update. *Vascular Medicine (United Kingdom)*. 2019;24(2).
4. Turetz M, Sideris AT, Friedman OA, Tripathi N, Horowitz JM. Epidemiology, Pathophysiology, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(2).
5. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1).
6. Winter MP, Scherthaner GH, Lang IM. Chronic complications of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(8).
7. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Vol. 39, *European Heart Journal*. 2018.

8. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: A joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Vol. 39, *European Heart Journal*. 2018.
9. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A distinct disease entity. Vol. 24, *European Respiratory Review*. 2015.
10. Medrek S, Safdar Z. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Mechanisms. Vol. 12, *Methodist DeBakey cardiovascular journal*. 2016.
11. Liederman Z, Chan N, Bhagirath V. Current challenges in diagnosis of venous thromboembolism. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. 2020.
12. Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. Vol. 137, *Thrombosis Research*. 2016.
13. Cross MB, Boettner F. Pathophysiology of Venous Thromboembolic Disease. *Seminars in Arthroplasty JSES*. 2009;20(4).
14. Cross MB, Boettner F. Pathophysiology of Venous Thromboembolic Disease. *Seminars in Arthroplasty JSES*. 2009;20(4).
15. Palareti G. Recurrent Venous Thromboembolism: What Is the Risk and How to Prevent It. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012.
16. 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. *The BMJ*. 2019;366.
17. Palareti G. Recurrent Venous Thromboembolism: What Is the Risk and How to Prevent It. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012.
18. Fahrni J, Husmann M, Gretener SB, Keo HH. Assessing the risk of recurrent venous thromboembolism – A practical approach. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11.
19. Steinbrecher O, Šinkovec H, Eischer L, Kyrle PA, Eichinger S. D-dimer levels over time after anticoagulation and the association with recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2021;197.

20. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Vol. 129, *Annals of Internal Medicine*. 1998.
21. Tan M, Huisman M V. High percentage of non-diagnostic compression ultrasonography results and the diagnosis of ipsilateral recurrent proximal deep vein thrombosis: Reply to a rebuttal. Vol. 9, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011.
22. Hamadah A, Alwasaidi T, Le Gal G, Carrier M, Wells PS, Scarvelis D, et al. Baseline imaging after therapy for unprovoked venous thromboembolism: A randomized controlled comparison of baseline imaging for diagnosis of suspected recurrence. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(12).
23. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis. *Circulation*. 2018;137(14).
24. Steinbrecher O, Šinkovec H, Eischer L, Kyrle PA, Eichinger S. D-dimer levels over time after anticoagulation and the association with recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2021;197.
25. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. d -Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy . *New England Journal of Medicine*. 2006;355(17).
26. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008;179(5).
27. Kearon C, Spencer FA, O’Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-Dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;162(1).
28. Young L, Ockelford P, Milne D, Rolfe-Vyson V, Mckelvie S, Harper P. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. Vol. 4, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006.
29. An J, Sun B, Ji Y, Zhang Z, Zhai Z, Wang C. d-dimer is a predictor of clot resolution in patients with pulmonary thromboembolism: A retrospective cohort study. *Clinical Respiratory Journal*. 2020 Jun 1;14(6):549–56.
30. 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;287:32–41.

31. Baglin T, Palmer CR, Luddington R, Baglin C. Unprovoked recurrent venous thrombosis: Prediction by D-dimer and clinical risk factors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Apr;6(4):577–82.
32. Bradbury C, Fletcher K, Sun Y, Heneghan C, Gardiner C, Roalfe A, et al. A randomised controlled trial of extended anticoagulation treatment versus standard treatment for the prevention of recurrent venous thromboembolism (VTE) and post-thrombotic syndrome in patients being treated for a first episode of unprovoked VTE (the ExACT study). *Br J Haematol*. 2020 Mar 1;188(6):962–75.
33. Brighton T, Bosco A, Robedo K, Mister R, Hague W, Kirby A, et al. PB 400 | Residual Vein Thrombus Does Not Predict for Recurrent Vein Thrombosis in the ASPIRE Study.
34. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2005 Nov;94(5):969–74.
35. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Favaretto E, Palareti G. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Res*. 2008;122(5):610–7.
36. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: The PROLONG II prospective study. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):481–8.
37. Cosmi B, Legnani C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Residual Venous Obstruction, alone and in Combination with D-Dimer, as a Risk Factor for Recurrence after Anticoagulation Withdrawal following a First Idiopathic Deep Vein Thrombosis in the Prolong Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010 Mar;39(3):356–65.
38. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jago P, Duhamel E, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(1):31–40.
39. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-Dimer Levels and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
40. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: The vienna prediction model. *Circulation*. 2010 Apr;121(14):1630–6.

41. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, Martín Díaz RM, Madroñal Cerezo E, De Ancos Aracil CL, et al. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med.* 2016 Apr 1;29:59–64.
42. Kearon C, Gent M, Hrish J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparasion fo three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 1999;340(12):901–7.
43. Kearon C, Spencer FA, O’Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-Dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6;162(1):27–34.
44. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA, et al. D-dimer levels and recurrence in patients with unprovoked VTE and a negative qualitative D-dimer test after treatment. *Thromb Res.* 2016 Oct 1;146:119–25.
45. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Schulman S, Stevens SM, Shah V, et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; A cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2019 Jul 1;17(7):1144–52.
46. Kijrattanakul P, Thippayanuruksakul P, Akkawat B, Rojnuckarin P. Recurrences after stopping anticoagulant therapy in Thai patients with non cancer-related venousthromboembolism. 2015.
47. Le Gal G, Carrier M, Kovacs MJ, Betancourt MT, Kahn SR, Wells PS, et al. Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode: Data from the REVERSE cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2011 Jun;9(6):1126–32.
48. Mazetto BM, Orsi FL de A, Silveira SAF, Zapponi KCS, Colella MP, de Paula EV, et al. Lower Echogenicity of the Residual Venous Thrombosis at Ultrasound Examination Is Associated to Recurrent Thrombosis Events. *Blood.* 2014 Dec 6;124(21):4251–4251.
49. Mazetto BM, Orsi FLA, Silveira SAF, Bittar LF, Flores-Nascimento MMC, Zapponi KCS, et al. Residual Vein Thrombosis Echogenicity Is Associated to the Risk of DVT Recurrence: A Cohort Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2018 Apr 1;24(3):477–82.
50. Mrozińska S, Cieslik J, Broniatowska E, Undas A. Unfavorably altered plasma clot properties in women with a HERDOO2 score equal to or greater than 2 and

- prediction of recurrent venous thromboembolism. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(10):572–9.
51. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Lorio A, et al. D-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. *New England Journal Of Medicine*. 2006;355:1780–9.
 52. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, Ghirarduzzi A, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: A management study. *Blood*. 2014 Jul 10;124(2):196–203.
 53. Poli D, Antonucci E, Ciuti G, Abbate R, Prisco D. Combination of D-dimer, F1+2 and residual vein obstruction as predictors of VTE recurrence in patients with first VTE episode after OAT withdrawal [4]. Vol. 6, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008. p. 708–10.
 54. Posadas-Martínez ML, Torres Gómez F, Mezzarobba D, Schutz N, Ruberto J, Dovasio F, et al. Predictores de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa post suspensión de anticoagulación: estudio de cohorte prospectiva. *Medwave*. 2021 Dec 28;21(11):e8504.
 55. Prandoni P, Anthonie ;, Lensing WA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, et al. Residual Venous Thrombosis as a Predictive Factor of Recurrent Venous Thromboembolism Background: The optimum duration of anticoagulant therapy [Internet]. 2002. Available from: www.annals.org
 56. Prandoni P, Prins MH, Lensing AWA. Residual Thrombosis on Ultrasonography to Guide the Duration of Anticoagulation in Patients With Deep Venous Thrombosis: A Randomized Trial. *J Vasc Surg* [Internet]. 2009 Oct;50(4):960. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074152140901667X>
 57. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Pesavento R, Piccioli A, Sartori MT, et al. The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(2):133–40.
 58. Prandoni P. OC 25.4 | Residual Vein Thrombosis and Serial D-Dimer for the Long-term Management of Patients with Deep Venous Thrombosis Background: The optimal long-term strategy for preventing recurrent.
 59. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2008 Aug 26;179(5):417–26.

60. Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bounameaux H, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4:1208–14.
61. 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. 2008;
62. Steinbrecher O, Šinkovec H, Eischer L, Kyrle PA, Eichinger S. D-dimer levels over time after anticoagulation and the association with recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2021 Jan 1;197:160–4.
63. Tamizifar B, Oghab P, Esfahani MA. The prediction role of D-dimer in recurrence of venous thromboembolism 1-year after anticoagulation discontinuing following idiopathic deep vein thrombosis. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2014.
64. ten Cate-Hoek A, Erkens P, Hamulyak K, Verhezen P, ten Cate H. Is the predictive quality of D-dimer for the recurrence of thrombosis time dependent? *International Society on Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(2):1–970.
65. Timp JF, Braekkan SK, Lijfering WM, Van Hylckama Vlieg A, Hansen JB, Rosendaal FR, et al. Prediction of recurrent venous thrombosis in all patients with a first venous thrombotic event: The Leiden Thrombosis Recurrence Risk Prediction model (L-TRRiP). *PLoS Med*. 2019;16(10).
66. Tritschler T, Limacher A, Méan M, Rodondi N, Aujesky D. Usefulness of D-Dimer Testing in Predicting Recurrence in Elderly Patients with Unprovoked Venous Thromboembolism. *American Journal of Medicine*. 2017 Oct 1;130(10):1221–4.
67. van Hylckama Vlieg A, Baglin CA, Luddington R, Macdonald S, Rosendaal FR, Baglin TP. The risk of a first and a recurrent venous thrombosis associated with an elevated D-dimer level and an elevated thrombin potential: Results of the THE-VTE study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015 Sep 1;13(9):1642–52.
68. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Panchenko EP, Titaeva E V, Karabasheva MB, Yarovoy SY, et al. Elevated D-dimer level after 1 month anticoagulant therapy as a predictor for adverse outcomes in patients with venous thromboembolism: 10-year follow-up results [Internet]. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/Supplement_1/ehz746.0531/5596100

69. Yang YL, Yuan P, Wang CY, Pudasaini B, Li Y, Yu YZ, et al. Variable predictors of acute pulmonary embolism recurrence with duration of follow-up. *J Thorac Dis.* 2020 Mar 1;12(3):403–13.
70. Zabczyk M, Plens K, Wojtowicz W, Undas A. Prothrombotic fibrin clot phenotype is associated with recurrent pulmonary embolism after discontinuation of anticoagulant therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Feb 1;37(2):365–73.
71. Eichinger S, Hron G, Kollars M, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by endogenous thrombin potential and D-dimer. *Clin Chem.* 2008 Dec 1;54(12):2042–8.
72. Mronzinska S, Cieslik J, Broniatowska E, Undas A. Unfavorably altered plasma clot properties in women with a HERDOO2 score equal to or greater than 2 and prediction of recurrent venous thromboembolism. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(10):572–9.
73. 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 Jan 1;287(1):32–41.
74. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 2006;144(6).
75. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2017 Oct 1;15(10):1963–70.