

Predictores de uso de anticoagulantes orales directos en tromboembolia pulmonar aguda

Predictors of use of direct oral anticoagulants in acute pulmonary embolism

Belén Barrionuevo¹, Cristhian E. Scatularo^{2*}, Melisa Antonioli³, Ezequiel Lerech⁴, Ludmila Morcos⁵, Maico I. Bernal⁶, Ignacio M. Cigalini⁷ y Ezequiel J. Zaidel⁸

¹Servicio de Cardiología, Hospital Lagomaggiore, Mendoza; ²Servicio de Cardiología, Sanatorio de la Trinidad de Palermo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ³Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ⁴Servicio de Cardiología, Hospital Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ⁵Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Mendoza, Mendoza; ⁶Servicio de Cardiología, Hospital Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ⁷Servicio de Cardiología Intervencionista y Tratamientos Endovasculares, Hospital Privado de Rosario, Rosario; ⁸Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Resumen

Introducción: En la última década los anticoagulantes orales directos (ACOD) se incorporaron como herramienta para la anticoagulación en pacientes con tromboembolia pulmonar (TEP) aguda. Aunque tienen un mejor perfil farmacológico que los antagonistas de la vitamina K (AVK), el uso de estos fármacos no es masivo. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el uso de ACOD en pacientes con TEP aguda y detectar determinantes de su indicación. **Metodología:** Análisis preespecificado del registro CONAREC XX que incorporó pacientes con TEP aguda en 64 centros de Argentina. Se realizó un análisis para detectar predictores de prescripción de ACOD al alta. **Resultados:** Se analizaron 579 pacientes que recibieron anticoagulación al alta hospitalaria: el 60% recibió AVK, el 21% heparinas y el 19% ACOD (de ellos, un 49% rivaroxabán, un 34% apixabán y un 17% dabigatrán). Los pacientes que recibieron ACOD tenían TEP de menor gravedad, menor riesgo de hemorragia y menos complicaciones intrahospitalarias. En el seguimiento a 30 días no hubo diferencias en mortalidad por todas las causas o sangrados. La cobertura de salud por un seguro social (odds ratio [OR]: 7.45; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.74-31.9; $p < 0.01$) o por cobertura privada (OR: 10.5; IC 95%: 2.4-45.9; $p < 0.01$) fueron predictores independientes de la prescripción de ACOD al alta, y el antecedente de insuficiencia cardíaca (OR: 0.19; IC 95%: 0.04-0.84; $p = 0.028$) y de enfermedad oncológica (OR: 0.49; IC 95%: 0.27-0.89; $p = 0.02$) fueron predictores de no prescribirlos. **Conclusiones:** Uno de cada cinco supervivientes de TEP aguda recibió ACOD al egreso hospitalario en Argentina, y esto fue determinado por variables clínicas y económicas

Palabras clave: Anticoagulantes directos. Tromboembolia pulmonar. Registro. Anticoagulación. Argentina.

Abstract

Introduction: In the last decade, direct oral anticoagulants (DOACs) have been incorporated as an anticoagulation tool in patients with acute pulmonary thromboembolism (PTE). Although they have a better pharmacological profile than vitamin K antagonists (VKA), the use of these drugs is not massive. The objective of this study was to evaluate the use of DOACs in

Correspondencia:

*Cristhian E. Scatularo
E-mail: conarecoficial@gmail.com

Fecha de recepción: 31-01-2022
Fecha de aceptación: 22-02-2022
DOI: 10.24875/ACM.22000038

Disponible en internet: 20-10-2022
Arch Cardiol Mex. 2022;92(4):454-460
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2022 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

patients with acute PE and to detect determinants of its use. **Methodology:** Prespecified analysis of the CONAREC XX registry that included patients with acute PE in 64 centers in Argentina. An analysis was performed to detect predictors of DOAC prescription at discharge. **Results:** 579 patients who received anticoagulation at hospital discharge were analyzed: 60% received VKA, 21% heparin and 19% DOAC (of them, 49% Rivaroxaban, 34% Apixaban, and 17% Dabigatran). Patients receiving DOACs had less severe PE, lower risk of bleeding, and fewer in-hospital complications. At 30-day follow-up, there were no differences in all-cause mortality or bleeding. Health coverage by social insurance (OR 7.45, CI 95% 1.74-31.9, $p < 0.01$) or by private coverage (OR 10.5, CI 95% 2.4-45.9, $p < 0.01$) were independent predictors of DOAC prescription at discharge, and history of heart failure (OR 0.19, 95% CI: 0.04-0.84, $p = 0.028$) and oncological disease (OR 0.49, 95% CI 0.27-0.89; $p = 0.02$) were predictors not prescribe them. **Conclusions:** One in five survivors of acute PE received DOACs at hospital discharge in Argentina, and this was determined by clinical and economic variables.

Keywords: Direct oral anticoagulants. Pulmonary embolism. Registry. Anticoagulation. Argentina.

Introducción

En la última década los anticoagulantes orales directos (ACOD) se incorporaron como alternativa de anticoagulación en pacientes con tromboembolia pulmonar (TEP) aguda¹⁻³. Aunque tienen un mejor perfil farmacológico que los antagonistas de la vitamina K (AVK), el uso de estos fármacos no es masivo¹⁻³.

La importancia de la anticoagulación tras una TEP aguda es completar el tratamiento del episodio agudo y prevenir la recurrencia tromboembólica a largo plazo¹. Los AVK han sido los únicos anticoagulantes orales utilizados durante más de 50 años, pero su eficacia incompleta, variabilidad interindividual y ajuste de dosis frecuente mediante vigilancia del rango internacional normalizado, así como interacciones con otros fármacos y alimentos, hacen a esta intervención una labor dificultosa y que lleva muchas veces al fracaso terapéutico². Los ACOD constituyen una opción de tratamiento con una eficacia comparable con los AVK, un mejor perfil de seguridad en TEP aguda y con francas ventajas prácticas a la hora de su implementación y control³. De esta manera, representan una opción terapéutica con beneficio clínico para estos pacientes.

El presente análisis tuvo como objetivo evaluar la prevalencia del uso de ACOD al alta hospitalaria en pacientes con TEP aguda en la República Argentina y detectar los factores predictores de su indicación.

Métodos

Se realizó un análisis preespecificado del registro «Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina, CONAREC XX» y los resultados globales de dicho registro, así como de análisis secundarios, fueron previamente publicados⁴⁻⁶. En breve, se trató de un estudio observacional que incluyó en forma prospectiva

pacientes con episodio de TEP aguda internados en 64 centros con residencia de cardiología afiliados al Consejo Argentino de Residentes de Cardiología (CONAREC), independientemente de si esta fuera la causa de internación o surgiera como complicación de hospitalización por otra causa. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de TEP aguda confirmado por métodos de imagen y hospitalizados en unidad coronaria, unidad de terapia intensiva o sala de internación general, entre octubre de 2016 y noviembre de 2017. No se emitieron algoritmos de diagnóstico o guías para la atención de pacientes a los centros participantes⁴. Los miembros del comité de investigadores, expertos colaboradores y centros participantes junto con sus responsables se encuentran detallados dentro del material suplementario (Tablas suplementarias 1 y 2)⁴. Un comité independiente realizó una auditoría cruzada al 20% de los centros seleccionados al azar, en donde se cotejaron variables aleatorias de la información remitida con la de las historias clínicas de las instituciones⁴.

Para estratificar el riesgo de muerte por TEP de los pacientes se utilizó la clasificación sugerida por la *European Society of Cardiology* (ESC)⁷, el *Pulmonary Embolism Severity Score* (PESI)^{8,9} y el PESI simplificado (sPESI)¹⁰. Asimismo, se utilizaron los puntajes RIETE¹¹ y HAS-BLED¹² para determinar el riesgo de sangrado. El análisis de los puntajes de riesgo fue realizado en forma independiente y ciega por el investigador principal a partir de las variables que los componen. Se consideró la clasificación del *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC)¹³ para definir los sangrados. El protocolo del estudio, las diferentes definiciones utilizadas y el consentimiento informado han sido publicadas con anterioridad¹⁴. A partir de esta cohorte, se realizó un análisis para describir la tasa de prescripción de ACOD al alta y detectar los factores predictores de su indicación.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron con media y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos, dependiendo de su distribución. Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes. Para las comparaciones entre grupos se utilizó el test de Student o el test de suma de rangos de Wilcoxon, según correspondiese. Las comparaciones entre proporciones se realizaron mediante el test de chi cuadrada o el test exacto de Fisher, dependiendo de la frecuencia de valores esperados. Se realizaron modelos univariantes y multivariantes para evaluar predictores de prescripción de ACOD. Se asumió un error alfa del 5% para establecer la significación estadística. Se utilizó el programa estadístico Epi Info 7.2.

Resultados

La cohorte prospectiva incluyó 684 pacientes de 75 centros académicos distribuidos en 16 provincias del país internados por TEP aguda confirmada. El promedio de edad fue de 64 años (± 17) y el 57% era de sexo femenino. El 17.5% presentó antecedente de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), el 33.9% de síndrome procoagulante, el 23.98% de cirugía reciente y el 21.9% de neoplasia. La mediana del puntaje PESI fue de 83 (47-112), siendo el 40.8% ($n = 280$) de los pacientes en categoría de riesgo bajo/muy bajo, el 25.9% ($n = 178$) de riesgo intermedio y el restante 33% ($n = 226$) de riesgo alto/muy alto. Según la escala sPESI, el 26.1% fue catalogado como de riesgo bajo. Las características basales de la población evaluada se resumen en la [tabla 1](#). La mortalidad hospitalaria global fue del 12%, siendo la principal causa la atribuida a la propia TEP (51%), seguida de otras causas no cardiovasculares (30%), causas cardiovasculares (16%) y sangrado (4%).

De 601 pacientes que fueron dados de alta, 579 presentaban tratamiento anticoagulante (96%): 348 pacientes (60%) recibieron AVK, 123 (21%) heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y 108 (19%) ACOD (49% rivaroxabán, 34% apixabán y 17% dabigatrán) ([Figura 1](#)). Los pacientes que recibieron ACOD al alta habían tenido menos complicaciones intrahospitalarias (insuficiencia cardíaca, infecciones o hemorragias), mientras que en el seguimiento a 30 días no se hallaron diferencias significativas en la tasa de mortalidad por cualquier causa ni en los sangrados ([Tabla 2](#)). En el análisis multivariante, la cobertura de salud por un seguro social (*odds ratio* [OR]: 7.45; intervalo de confianza del

95% [IC 95%]: 1.74-31.9; $p < 0.01$ comparado con sujetos del sistema público de salud) o por cobertura prepago de salud (OR: 10.5; IC 95%: 2.4-45.9; $p < 0.01$ comparado con sujetos del sistema público de salud) fueron predictores independientes de la prescripción de ACOD al alta, mientras que el antecedente de insuficiencia cardíaca (OR: 0.19; IC 95%: 0.04-0.84; $p = 0.028$) y de enfermedad oncológica (OR: 0.49; IC 95%: 0.27-0.89; $p = 0.02$) fueron predictores de no prescripción de ACOD ([Tabla 3](#)).

Discusión

Uno de los principales hallazgos del presente análisis es la baja tasa de indicación de ACOD al egreso institucional en pacientes con TEP aguda, alrededor de uno de cada cinco pacientes en Argentina al momento de la inclusión de casos en esta cohorte. Asimismo, la cobertura médica prepago o por parte de seguros médicos es un predictor independiente de la indicación de ACOD en estos pacientes, mientras que el antecedente de insuficiencia cardíaca o enfermedad oncológica activa se relacionan inversamente con dicha conducta terapéutica. Analizaremos dichos resultados obtenidos de esta cohorte del año 2017 a la luz de la evidencia actual sobre ACOD en pacientes internados por TEP aguda.

La anticoagulación en la TEP aguda tiene el objetivo de interrumpir la progresión de los fenómenos trombóticos y prevenir recurrencia a largo plazo, y está indicada por al menos tres meses posteriores al evento agudo^{1,2}, evaluando la necesidad de anticoagulación prolongada según el riesgo de recurrencia de TEP en cada caso, en función del factor desencadenante de esta y del riesgo de hemorragia del paciente¹⁵.

Según la cohorte multicéntrica del registro CONAREC XX realizada en Argentina en 2017, los AVK continúan siendo los anticoagulantes más indicados al alta, pese al demostrado beneficio de los ACOD en términos de menor recurrencia tromboembólica y tasa de hemorragias¹⁻³. En el caso de uso de AVK, el determinante de eficacia más importante es alcanzar el rango terapéutico, desde el egreso hospitalario y en el seguimiento ambulatorio, lo que requiere controles seriados por parte del médico tratante teniendo en cuenta la variabilidad interindividual de cada paciente en cuanto a la respuesta a los AVK¹⁶.

Por el contrario, los ACOD han demostrado ser beneficiosos por su farmacocinética predecible, lo que hace posible su administración en dosis fijas sin requerir monitorización del nivel de anticoagulación¹⁷,

Tabla 1. Características basales de la población

Variable	ACOD	AVK	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	51 (47.2%)	196 (41.6%)	-	-	0.29
Edad	64.3 ± 17.6	63.3 ± 16.6	-	-	0.61
Cobertura médica (seguridad social o privado)	106 (98.1%)	402 (85.4%)	9.1	(2.2-37.7)	0.01
Diabetes <i>mellitus</i>	11 (10.2%)	72 (15.3%)	-	-	0.17
Insuficiencia cardíaca	2 (1.9%)	55 (11.7%)	0.14	(0.03-0.59)	0.01
ACV o AIT	7 (6.5%)	20 (4.2%)	-	-	0.32
Enfermedad renal crónica	2 (1.9%)	34 (7.3%)	0.24	(0.06-1.03)	0.06
Enfermedad oncológica	16 (14.8%)	127 (27%)	0.47	(0.27-0.83)	0.01
Hospitalización reciente	86 (79.6%)	349 (74.6%)	1.94	(1.17-3.21)	0.01
Anticoagulación previa	3 (2.8%)	44 (9.3%)	0.28	(0.08-0.91)	0.03
Puntaje sPESI	1 ± 1.12	1.28 ± 1.11	0.78	(0.64-0.96)	0.02
Puntaje RIETE	1.71 ± 1.17	2.05 ± 1.33	0.81	(0.68-0.97)	0.02
Hematocrito	38.9 ± 5.2	37.3 ± 0.7	-	-	0.1
Creatinina	0.98 ± 0.47	1 ± 0.5	-	-	0.37
Troponina elevada*	53 (62.4%)	21 (64.8%)	-	-	0.67
NT-proBNP elevado*	24 (75%)	87 (85.3%)	-	-	0.18
Dilatación del VD [†]	33 (33.7%)	166 (39.1%)	-	-	0.32
Disfunción del VD [‡]	23 (25%)	140 (33.3%)	-	-	0.12

ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; BNP: péptido natriurético cerebral; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; sPESI: *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*; VD: ventrículo derecho.

*Se consideran valores elevados si son mayores al valor máximo normal reportado por el laboratorio del centro que incluye al paciente en el protocolo⁴.

[†]Se considera dilatación del VD si su diámetro a nivel basal es mayor a 42 mm⁴.

[‡]Se considera disfunción del VD si el TAPSE es menor o igual a 16 mm⁴.

Tabla 2. Tratamientos adicionales y evolución a 30 días

Variable	ACOD	AVK	OR	IC 95%	p
Filtro de vena cava inferior	1 (0.9%)	32 (6.9%)	0.13	(0.02-0.94)	0.02
Tratamiento de reperfusión	8 (7.40%)	56 (11.9%)	-	-	0.18
Terapia endovascular	2 (11%)	6 (25%)	-	-	0.26
Muerte por cualquier causa	1 (11.1%)	10 (21.3%)	-	-	0.48
Sangrado	0 (0%)	8 (17%)	-	-	0.18

ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

demostrado en ensayos clínicos con dabigatrán¹⁸, rivaroxabán¹⁹ y apixabán²⁰, los tres fármacos disponibles en Argentina. En cuanto al perfil de seguridad, presentan menor incidencia de sangrado mayor, lo que puede ser atribuido a su efecto anticoagulante más

estable^{21,22}. Desde el punto de vista farmacocinético, los ACOD pueden ser considerados incluso en pacientes con tasa de depuración de creatinina de hasta 30 ml/min, bajo peso o adultos mayores, con una adecuada corrección de dosis¹⁻³, lo que amplía este

Tabla 3. Análisis multivariante de predictores de uso de anticoagulantes orales directos (ACOD)

Variable	OR	IC 95%	p
Cobertura médica por seguro social*	7.45	1.74-31.9	< 0.01
Cobertura médica por seguro privado*	10.5	2.4-45.9	< 0.01
Antecedente de insuficiencia cardíaca	0.19	0.04-0.84	0.028
Antecedente de enfermedad oncológica	0.49	0.27-0.89	0.02

*Comparado con sistema público de salud.
IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

beneficio a algunas subpoblaciones clásicamente tratadas con AVK.

Aunque en esta cohorte de pacientes internados con TEP aguda realizada durante el año 2017 se detectó una baja utilización de los ACOD al egreso institucional, debemos destacar sin embargo que su aprobación en Argentina por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) se efectuó en el año 2014 para el rivaroxabán y el dabigatrán y en el año 2016 para el apixabán, por lo que la utilización masiva en la práctica diaria se efectivizó en años posteriores²³⁻²⁵. Asimismo, desconocemos la causa de las diferencias existentes en la tasa de utilización de los diferentes ACOD en Argentina en esta cohorte, aunque la aprobación más tardía del apixabán por la ANMAT podría justificar en parte esta diferencia.

Dentro de esta cohorte, los pacientes que presentaban mayor cantidad de comorbilidades o enfermedades sistémicas, como insuficiencia cardíaca y patología oncológica activa de base, presentaron menor uso de ACOD, siendo de hecho predictores independientes de su no indicación. Con respecto a la insuficiencia cardíaca, no pareciera haber razones basadas en ensayos clínicos aleatorizados que contraindiquen su uso, excepto que presente contraindicaciones formales concomitantes¹⁻³. Por otra parte, en cuanto a la enfermedad oncológica activa, si bien clásicamente se recomendó la utilización de HBPM y eventualmente AVK a largo plazo, el estudio Caravaggio demostró que el uso de apixabán no fue inferior al de dalteparina subcutánea en estos casos en términos de recurrencia de TEP otrombosis venosa profunda, especialmente ante carcinomas de órgano sólido como colon y mama, sin exceso en el riesgo de sangrado mayor²⁶. El

estudio Hokusai evidenció asimismo que el edoxabán tiene el mismo beneficio clínico neto que la dalteparina en punto finales similares en pacientes con diferentes tipos de neoplasias, aunque sopesado por un mayor riesgo de sangrado en quienes presenten lesiones neoplásicas gastrointestinales²⁷. En el estudio SELECT D, el rivaroxabán se asoció a menor recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y mayor riesgo de sangrado no mayor pero clínicamente relevante comparado con dalteparina en pacientes con cáncer activo²⁸. Cabe destacar que al momento de la inclusión de pacientes en este registro los estudios anteriormente mencionados no se habían publicado, además de la latencia inherente al procesamiento de la evidencia científica que involucra la confección de las guías de práctica clínica efectuadas por las principales sociedades de cardiología del mundo. Independientemente de ello, en la actualidad la insuficiencia cardíaca y la enfermedad oncológica activa no deberían ser contraindicaciones de la indicación de ACOD en forma sistemática, sino que hay que evaluar siempre su factibilidad y eficacia en cada caso individual.

En pacientes con TEP de alto riesgo no hay grandes estudios que avalen su uso en internación tras la reperfusión pulmonar, momento en el cual existe alto riesgo de sangrado producto del efecto de fibrinolíticos o de la heparina requerida durante la reperfusión pulmonar invasiva¹⁻³. Por el contrario, no existen contraindicaciones para su uso al momento del alta, estando el paciente estable hemodinámicamente y alejado de la reperfusión¹⁻³. En este sentido, no hemos detectado diferencias significativas en la utilización de las diferentes estrategias de reperfusión pulmonar entre quienes recibieron ACOD o AVK al alta.

La prescripción y adherencia a los ACOD en Argentina se relaciona con el alto costo de estos fármacos y el contexto económico actual, especialmente si se considera que esta patología se asocia con alta tasa de recurrencia, mortalidad e impacto en la economía sanitaria²⁹. En nuestro estudio, uno de los predictores de mayor relevancia para la utilización de ACOD al egreso hospitalario fue la presencia de cobertura de salud por seguridad social o privada, de manera que el factor económico relacionado con el costo de la medicación no es un tema menor en el tratamiento global de pacientes con TEP aguda en Argentina. En el registro CONAREC XX⁴ no se incorporó la estratificación de ingresos económicos de los pacientes, aunque bajo la hipótesis de que los sujetos con cobertura médica prepago tienen mayores ingresos que los pacientes con cobertura médica de seguridad social, y estos a su vez

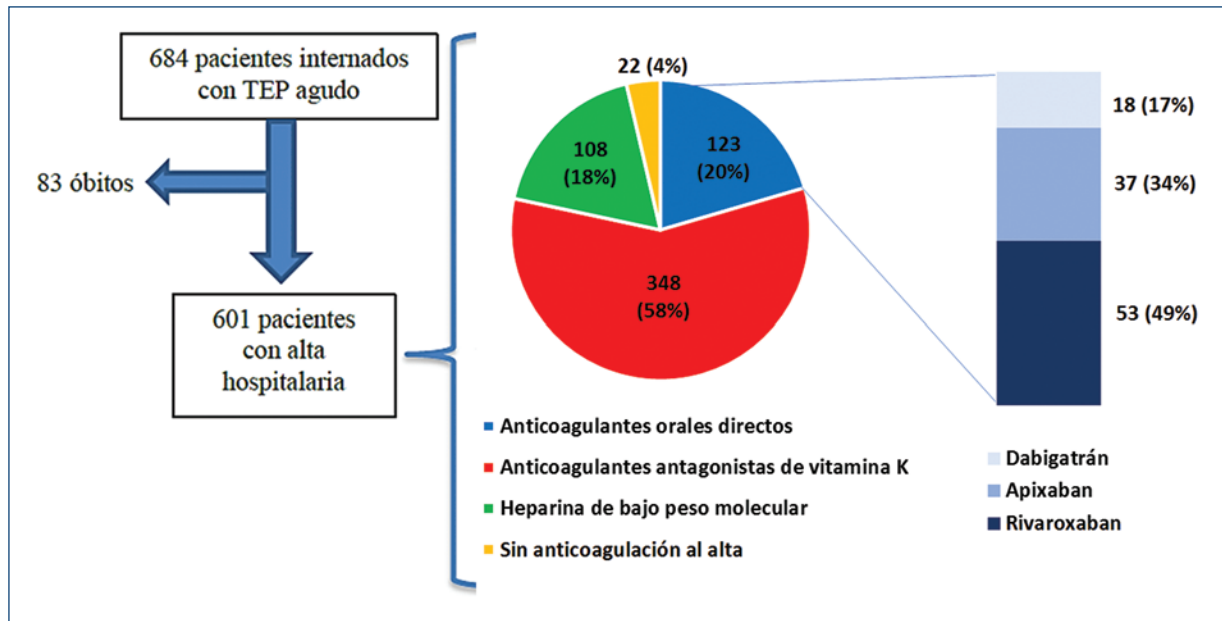


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el análisis y anticoagulación al egreso. TEP: tromboembolia pulmonar agudo.

mayores ingresos que los que reciben atención en el sistema público, inferimos que el costo directo pagado por los pacientes y su cobertura médica influye en la decisión de la prescripción de estos fármacos.

En relación con ello, sin embargo, existen estudios de costo-efectividad que demuestran que la ausencia de necesidad de controles seriados de la eficacia de los ACOD y la reducción en las internaciones por eventos trombóticos o hemorrágicos reducirían el costo global anual tanto para el paciente como para el sistema de salud en comparación con los AVK en el seguimiento a largo plazo, tanto en el tratamiento de pacientes con TEP aguda como con otras patologías como fibrilación auricular²⁹⁻³³.

Como limitaciones principales debemos mencionar que la inclusión de pacientes internados en centros con residencia de cardiología afiliados a CONAREC puede no ser representativa de la población general de Argentina, al restringir la participación a centros académicos de moderada-alta complejidad: que solo uno de cada cinco sujetos en centros académicos reciba ACOD al egreso podría ser una señal que la real tasa de uso sea mucho menor. Asimismo, no se aportaron datos de pacientes con TEP de bajo riesgo no hospitalizados, y que probablemente sean anticoagulados inmediatamente con ACOD desde los departamentos de emergencias. Sin embargo, destacamos la importancia de este registro en Argentina al tratarse del mayor registro prospectivo del país, incluyendo pacientes con diagnóstico confirmado de TEP aguda

en un gran número de centros, y el único registro de estas características que contó con auditoría externa, lo cual valida aún más estos hallazgos.

Conclusión

Uno de cada cinco supervivientes de un evento de TEP aguda recibió ACOD al egreso hospitalario en Argentina, y esto fue determinado por variables clínicas, como la insuficiencia cardíaca o la presencia de neoplasia activa, pero principalmente por la disponibilidad de cobertura médica y la capacidad económica de los pacientes.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han

realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en *Archivos de Cardiología de México online* (10.24875/ACM.22000038). Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del autor. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

1. Área de Consensos de la Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de enfermedad tromboembólica aguda. *Rev Argent Cardiol*. 2016;84:74-91.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
3. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-75.
4. Cigalini IM, Igoñikof DB, Scatularo CE, Jáuregui JC, Bernal MI, Aboy JM, et al. Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina. Registro CONAREC XX. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87:137-45.
5. Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini IM, Jáuregui JC, Bernal MI, Bonorino JM, et al. External validation of prognostic scores for in-hospital and 30-day mortality in patients with pulmonary embolism in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(5):462-72.
6. Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini IM, Jáuregui JC, Bernal MI, Bonorino JM, et al.; Argentine Council of Cardiology Residents, Argentina. The addition of echocardiographic parameters to PESI risk score improves mortality prediction in patients with acute pulmonary embolism: PESI-Echo score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(3):250-7.
7. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-80.
8. Aujesky D, Obrosky D, Ra S, Auble T, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041-6.
9. Donzé J, Le Gal G, Fine M, Roy P, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):943-8.
10. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo J, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):1383-9.
11. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto J, Todolí J, Samperiz A, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100(1):26-31.
12. Kooiman J, van Hagen N, Iglesias del Sol A, Planken E, Lip G, van der Meer F, et al. The HAS-BLED score identifies patients with acute venous thromboembolism at high risk of major bleeding complications during the first six months of anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2015;10(4):E0122520.
13. Mehran R, Rao S, Bhatt D, Gibson C, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47.
14. Cigalini I, Jáuregui J, Ortego J, Aboy J, Cornejo D, Scatularo C, et al. Tromboembolismo de pulmón en la República Argentina. Registro CONAREC XX Protocolo. *Revista del Consejo Argentino de Residentes de Cardiología*. 2018;146:0244-5.
15. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, et al.; PADIS-PE Investigators. 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.
16. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):187-205.
17. Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br J Haematol*. 2016;172(3):315-36.
18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
19. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al.; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
20. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
21. Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):320-8.
22. Castelli LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5133.
23. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Disposición número 5083 [Internet]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 27 de enero de 2014 [último acceso: 05/01/2022]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2014/Dispo_0764-14.pdf
24. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Disposición número 5083 [Internet]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 16 de julio de 2014 [último acceso: 05/01/2022]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2014/Dispo_5083-14.pdf
25. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Disposición número 5083 [Internet]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 28 de enero de 2016 [último acceso: 05/01/2022]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2016/Dispo_0862-16.pdf
26. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al.; Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607.
27. Mulder FL, van Es N, Kraaijpoel N, Di Nisio M, Carrier M, Duggal A, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thromb Res*. 2020;191:156-9.
28. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23.
29. Al Mukdad M, Al-Badriyeh D, Elewa HF. Cost-effectiveness evaluations among the direct oral anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolism: Systematic review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619849103.
30. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, et al. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ Open*. 2015;5(6):e007758.
31. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017;359:j5058.
32. Su Z, Zhang H, He W, Ma J, Zeng J, Jiang X. Meta-analysis of the efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with warfarin in Latin American patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(18):e19542.
33. Zaidel EJ, Leng X, Adeoye AM, Hakim F, Karmacharya B, Katbeh A, et al. Inclusion in the World Health Organization Model List of Essential Medicines of non-vitamin K anticoagulants for treatment of non-valvular atrial fibrillation: A step towards reducing the burden of cardiovascular morbidity and mortality. *Glob Heart*. 2020;15(1):52.