

Características clínicas y demográficas de pacientes con trombosis venosa profunda en un hospital de referencia de Paraguay durante la pandemia de COVID-19 (2020-2023)

Clinical and demographic characteristics of patients with deep vein thrombosis in a referral hospital in Paraguay during the COVID-19 pandemic (2020-2023)

Tamara Alfonso Balbuena¹ , Alder Isaías Leonor Serna Cuellar^{2*} 

¹Universidad Nacional de Itapúa. Facultad de Medicina. Programa de Residencia en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay.

²Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción. Facultad de Medicina. Programa de Residencia en Emergentología. Villarrica, Paraguay.

Cómo citar/How cite:

Alfonso Balbuena T, Serna Cuellar AIL. Características clínicas y demográficas de pacientes con trombosis venosa profunda en un hospital de referencia de Paraguay durante la pandemia de COVID-19 (2020-2023). Rev. cient. cienc. salud. 2024; 6: e6152. [10.53732/rccsalud/2024.e6152](https://doi.org/10.53732/rccsalud/2024.e6152)

Fecha de recepción:

13/07/2024

Fecha de revisión:

01/08/2024


Fecha de aceptación:

25/09/2024

Autor correspondiente:

Alder Isaías Leonor Serna Cuellar
e-mail: dr.serna.investigacion@gmail.com

Editor responsable:

Margarita Samudio 
e-mail: margarita.samudio@upacifico.edu.py



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una [Licencia Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

RESUMEN

Introducción. La enfermedad tromboembólica venosa, que incluye la trombosis venosa profunda (TVP), es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente a nivel mundial, con importante morbilidad y mortalidad. **Objetivo.** Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con Trombosis Venosa Profunda (TVP) internados en un hospital de referencia de Paraguay durante la pandemia de COVID-19 (2020-2023). **Materiales y métodos.** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. Se incluyeron 80 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de TVP, seleccionados mediante muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se recolectaron datos demográficos, clínicos y de tratamiento de los expedientes clínicos. **Resultados.** La edad media fue de 52 ± 17 años, con predominio del sexo femenino (55%, IC 95%: 44-66%). La enfermedad por COVID-19 fue la patología subyacente más frecuente (29%, IC95%: 19-39%). Según la escala de Wells, el 62.5% (IC95%: 51-73%) presentó riesgo moderado de TVP. La asimetría de miembro (65%, IC95%: 54-75%) y el dolor en pantorrilla (61.25%, IC95%: 50-72%) fueron los síntomas más frecuentes. El 72.5% (IC95%: 62-82%) recibió heparina de bajo peso molecular durante la internación. **Conclusión.** La TVP en este centro afectó predominantemente a mujeres de mediana edad, con COVID-19 como factor de riesgo emergente. Estos hallazgos subrayan la necesidad de una vigilancia activa de TVP en pacientes con COVID-19 y sugieren la importancia de estrategias de prevención y tratamiento adaptadas al contexto pandémico en Paraguay. **Palabras clave:** trombosis venosa profunda; COVID-19; anticoagulantes; heparina de bajo peso molecular; factores de riesgo

ABSTRACT

Introduction. Venous thromboembolic disease, which includes deep vein thrombosis (DVT), is the third most common cardiovascular disease worldwide, with significant morbidity and mortality. **Objective.** To describe the clinical and demographic characteristics of patients with Deep Vein Thrombosis (DVT) admitted to a referral hospital in Paraguay during the COVID-19 pandemic (2020-2023). **Materials and methods.** Observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study. 80 patients over 18 years of age with a confirmed diagnosis of DVT were included, selected by non-probabilistic sampling of consecutive cases. Demographic, clinical, and treatment data were collected from medical records. **Results.** The mean age was 52 ± 17 years, with a predominance of females (55%, 95% CI: 44-66%). COVID-19 disease was the most frequent underlying pathology (29%, 95% CI: 19-39%). According to the Wells scale, 62.5% (95% CI: 51-73%) presented moderate risk of DVT. Limb asymmetry (65%, 95% CI: 54-75%) and calf pain (61.25%, 95% CI: 50-72%) were the most frequent symptoms. 72.5% (95% CI: 62-82%) received low molecular weight heparin during hospitalization. **Conclusion.** DVT in this center predominantly affected middle-aged women, with COVID-19 as an emerging risk factor. These findings underline the need for active surveillance of DVT in patients with COVID-19 and suggest the importance of prevention and treatment strategies adapted to the pandemic context in Paraguay. **Key words:** deep vein thrombosis; COVID-19; anticoagulants; low molecular weight heparin; risk factors

INTRODUCCIÓN

La Trombosis Venosa Profunda (TVP) es una condición médica grave caracterizada por la formación de coágulos sanguíneos en las venas profundas, generalmente de las extremidades inferiores. Constituye la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente a nivel mundial, con una incidencia anual estimada de 1-2 casos por 1000 personas⁽¹⁾. En América Latina, aunque los datos son limitados, estudios recientes sugieren una prevalencia similar a la observada en países desarrollados⁽²⁾.

La pandemia de COVID-19 ha transformado significativamente el panorama de las enfermedades tromboembólicas. Diversos estudios han demostrado un aumento en la incidencia de TVP en pacientes con COVID-19, con tasas que oscilan entre el 20% y el 50% en pacientes hospitalizados^(3,4). Los mecanismos propuestos incluyen la "tormenta de citoquinas", la disfunción endotelial y la activación de la cascada de coagulación inducida por el virus SARS-CoV-2⁽⁵⁾.

En el contexto de la pandemia, los factores de riesgo tradicionales para TVP, como la edad avanzada, la obesidad, la inmovilización prolongada y comorbilidades como hipertensión y diabetes, han adquirido una nueva relevancia⁽⁶⁾. La interacción entre estos factores y la infección por COVID-19 presenta desafíos únicos para el diagnóstico y manejo de la TVP⁽⁷⁾.

En Paraguay, la información sobre la epidemiología y las características clínicas de la TVP en el contexto de COVID-19 es escasa. Este vacío en el conocimiento dificulta la implementación de estrategias de prevención y tratamiento adaptadas a la realidad local. Además, la sobrecarga de los sistemas de salud y los cambios en los protocolos de atención durante la pandemia han añadido complejidad al manejo de esta condición⁽⁸⁾.

El presente estudio tuvo como objetivo describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con TVP internados en un hospital de referencia de Paraguay durante el periodo 2020-2023, coincidiendo con la pandemia de COVID-19. Nuestra hipótesis es que la COVID-19 ha emergido como un factor de riesgo significativo para TVP en nuestra población, alterando el perfil clínico y demográfico típico de esta condición.

Los resultados de este estudio proporcionarán información valiosa para optimizar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento de la TVP en el contexto actual de la pandemia y sus consecuencias a largo plazo en Paraguay. Además, contribuirán a llenar un vacío importante en la literatura médica regional sobre este tema.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal que incluyó a los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de Trombosis Venosa Profunda (TVP) internados en el Hospital Nacional de Itauguá, Paraguay, entre enero de 2020 y diciembre de 2023. Se utilizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Los criterios de inclusión fueron: edad ≥ 18 años, diagnóstico confirmado de TVP mediante ecografía Doppler, e internación en el Hospital Nacional durante el período de estudio. Se excluyeron los expedientes clínicos con más del 20% de datos faltantes en las variables principales, pacientes con diagnóstico de TVP recurrente y embarazadas.

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos del servicio de archivos del hospital. Se recolectaron variables demográficas (edad, sexo), clínicas (manifestaciones clínicas, comorbilidades, puntaje en la escala de Wells), laboratoriales (D-dímero, fibrinógeno) y de tratamiento (tipo de anticoagulación durante la internación y al alta). La obesidad se definió según el índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², calculado a partir del peso y la altura registrados en el expediente clínico.

Para el manejo de datos faltantes, se utilizó la técnica de imputación múltiple en variables con menos del 20% de valores ausentes. Se realizó una doble entrada por dos investigadores independientes, con un proceso de validación cruzada para identificar y corregir discrepancias.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software STATA versión 14.0. Para la variable edad se calculó la media y la desviación estándar. Para las variables categóricas, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, calculando intervalos de confianza del 95%. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Médico Nacional "Hospital Nacional de Itauguá".

El estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas. Se garantizó la confidencialidad de los datos personales mediante la asignación de códigos alfanuméricos a cada expediente, con acceso restringido a la información que vinculaba los códigos con las identidades de los pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 80 pacientes con diagnóstico confirmado de Trombosis Venosa Profunda (TVP). La edad media de los participantes fue de 52 años \pm 17 años (IC95%: 48,2-55,8), con un ligero predominio del sexo femenino (55%, IC95%: 44-66%). La enfermedad por COVID-19 fue la patología subyacente más frecuente (29%, IC95%: 19-39%), seguida por la hipertensión arterial (26%, IC95%: 17-37%) y la obesidad (21%, IC95%: 13-32%). Se identificaron diversas neoplasias en el 14% de los pacientes (IC95%: 7-23%), siendo el cáncer de cérvix el más común (5%, IC95%: 1-12%), además leucemia aguda, linfoma, cáncer de colon y de recto. Otras comorbilidades relevantes incluyeron diabetes mellitus y antecedentes de cirugía previa, ambas presentes en el 12.5% de los casos (IC95%: 6-22%). Tabla 1

Tabla 1. Características de los pacientes con trombosis venosa profunda. n:80

Variable	n	%	IC95%
Edad 52 años (DS: \pm 17)			
Sexo			
Femenino	44	55	44-66%
Masculino	36	45	34-56%
Patología subyacente			
COVID 19	23	29	19-39%
Hipertensión arterial	21	26	17-37%
Obesidad	17	21	13-32%
Cáncer	11	15	7-23%
Cérvix	4	5	1-12%
Otros (leucemia aguda, linfoma, cáncer de colon, cáncer de recto)	7	9	4-17%
Diabetes mellitus	10	12	6-22%
Cirugía previa	10	13	6-22%
Insuficiencia cardiaca	7	9	4-17%
Otros (fractura de cadera y ACV secular)	7	9	4-17%
EPOC	1	1	0-7%

La clasificación del riesgo según la escala de Wells de sufrir un evento tromboembólico reveló que el 37,5% (IC 95%: 27-49%) presentaba riesgo alto (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación del riesgo según escala de Wells de los pacientes con trombosis venosa profunda. n:80

Riesgo	Frecuencia	%	IC95%
Moderado	50	62,5	51-73%
Alto	30	37,5	27-49%

La presentación clínica de la TVP se caracterizó principalmente por asimetría de miembro (65%, IC95%: 54-75%) y dolor en pantorrilla (61,25%, IC95%: 50-72%). El cambio de coloración se observó con menor frecuencia (10%, IC95%: 4-19%). Estos hallazgos clínicos se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con trombosis venosa profunda. n:80

Características clínicas	Frecuencia	%	IC95%
Asimetría de miembro	52	65	54-75%
Dolor en pantorrilla	49	61,25	50-72%
Cambio de coloración	8	10	4-19%

Se encontró una asociación significativa entre COVID-19 y obesidad (OR: 2.5, IC 95%: 1.2-5.3, $p=0.015$). La presencia de múltiples comorbilidades fue común, con el 35% (IC95%: 25-46%) de los pacientes presentando al menos dos comorbilidades y el 15% (IC95%: 8-25%) con tres o más. Respecto al tratamiento durante la internación, la heparina de bajo peso molecular fue la terapia más utilizada (72,5%, IC95%: 62-82%), seguida por la anticoagulación oral (26,25%, IC95%: 17-37%). El uso de trombolíticos fue infrecuente (1,25%, IC95%: 0-7%) (tabla 4).

Tabla 4. Tratamiento durante la internación de los pacientes con trombosis venosa profunda. n:80

Tratamiento indicado	Frecuencia	%	IC95%
Heparina de bajo peso molecular	58	72,5	62-82%
Anticoagulación oral	21	26,25	17-37%
Trombolíticos	1	1,25	0-7%

El 100% de pacientes fueron de alta hospitalaria con anticoagulación vía oral, se observó una ligera preferencia por los antagonistas de la vitamina K (56%, IC 95%: 45-67%) sobre los anticoagulantes orales directos (44%, IC95%: 33-55%) (tabla 5).

Tabla 5. Tratamiento al alta de los pacientes con trombosis venosa profunda. n:80

Tratamiento indicado	Frecuencia	%	IC95%
AVK	45	56	45-67%
Directos	35	44	33-55%

*AVK: antagonistas de la vitamina K

DISCUSIÓN

Este estudio sobre las características clínicas y demográficas de los pacientes con Trombosis Venosa Profunda (TVP) en un hospital de referencia de Paraguay durante la pandemia de COVID-19 reveló varios hallazgos significativos. En primer lugar, observamos un ligero predominio del sexo femenino y una edad media en la quinta década de vida, lo cual contrasta con estudios previos que han reportado una mayor incidencia en pacientes de edad más avanzada y una distribución más equitativa entre sexos. Por ejemplo, un estudio multicéntrico en Estados Unidos encontró una edad media de 62 años y una proporción similar entre hombres y mujeres^(1,9-11). Esta diferencia podría reflejar variaciones en la estructura demográfica de la población atendida en nuestro centro o cambios en el perfil de riesgo asociados con la pandemia de COVID-19.

Un hallazgo particularmente relevante fue que aproximadamente un tercio de los pacientes presentaban enfermedad por COVID-19 como patología subyacente. Este resultado está en línea con estudios recientes que han demostrado un aumento del riesgo trombotico en pacientes con COVID-19. Por ejemplo, un metaanálisis de 66 estudios encontró una prevalencia global de TVP del 14.1% en pacientes hospitalizados con COVID-19, llegando al 23.9% en pacientes de UCI^(2,12-14). Nuestro estudio muestra una prevalencia aún mayor, lo que podría deberse a diferencias en las características de la población o en los protocolos de detección de TVP.

En cuanto a la presentación clínica, nuestros resultados refuerzan la importancia de una evaluación clínica cuidadosa. La alta frecuencia de asimetría de miembro y dolor en pantorrilla como síntomas principales es consistente con otros estudios^(4,18-20), aunque la proporción de pacientes con estos síntomas en nuestro estudio fue ligeramente mayor.

Esto podría indicar una mayor gravedad de los casos en nuestro centro o diferencias en los criterios de diagnóstico y registro.

Respecto al tratamiento, el uso predominante de heparina de bajo peso molecular durante la internación se alinea con las guías de práctica clínica actuales^(5,21,22). Sin embargo, la distribución casi equitativa entre antagonistas de la vitamina K y anticoagulantes orales directos al alta difiere de las tendencias observadas en algunos países desarrollados, donde los anticoagulantes directos son cada vez más preferidos⁽²³⁾. Por ejemplo, la preferencia por los DOAC en muchos países desarrollados está impulsada por su perfil de seguridad superior y menor riesgo de hemorragia en comparación con los VKA, como se demuestra en estudios farmacológicos⁽⁶⁾. Esta diferencia podría reflejar consideraciones de costo, disponibilidad o preferencias locales que merecen una investigación más profunda.

Es importante interpretar estos resultados considerando las limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, al ser un estudio retrospectivo y de un solo centro, puede haber sesgos de selección y factores de confusión no controlados. El tamaño de la muestra, aunque adecuado para nuestros objetivos primarios, limita la generalización de algunos hallazgos, particularmente en subgrupos menos representados. Además, la falta de seguimiento a largo plazo impide evaluar desenlaces como la recurrencia de TVP o el desarrollo de síndrome posttrombótico. Otra limitación es que, al realizarse durante el período de pandemia de COVID-19, nuestros resultados pueden estar influenciados por las circunstancias únicas de este período, lo que podría afectar su aplicabilidad en contextos no pandémicos.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio proporciona información valiosa sobre las características de los pacientes con TVP en un centro de referencia de Paraguay durante la pandemia de COVID-19. La alta prevalencia de COVID-19 como factor asociado subraya la necesidad de mantener un alto índice de sospecha de TVP en estos pacientes y sugiere la importancia de implementar protocolos de trombopprofilaxis adaptados a este contexto. Asimismo, la variabilidad en los tratamientos al alta indica la necesidad de estudios adicionales para optimizar el manejo a largo plazo de la TVP en nuestro entorno.

Para futuras investigaciones, recomendamos: Realizar estudios prospectivos multicéntricos para confirmar y expandir nuestros hallazgos; Investigar los factores que influyen en la elección del tratamiento anticoagulante al alta en nuestro contexto; Evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de diferentes estrategias de anticoagulación en pacientes con TVP y COVID-19; y Explorar intervenciones específicas para prevenir la TVP en pacientes obesos con COVID-19.

En conclusión, la Trombosis Venosa Profunda predominó en mujeres de mediana edad, y destacó la enfermedad por COVID-19 como la patología subyacente. Según la escala de Wells, el riesgo moderado estuvo presente en la mayoría de los casos. La característica clínica hallada con mayor frecuencia fue la asimetría de miembro. En cuanto al tratamiento administrado durante la internación, fue la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. Al alta, el tratamiento indicado con mayor frecuencia fue la anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K.

Declaración de los autores: Los autores aprueban la versión final del artículo.

Declaración de conflicto de interés: Los autores de este estudio trabajan en el hospital de donde se obtuvieron los datos analizados en esta investigación. Aunque esto podría percibirse como un potencial conflicto de interés, se han tomado medidas para garantizar la objetividad y la integridad de los análisis realizados.

Contribución de autores:

Conceptualización: Tamara Alfonso

Curación de datos: Alder Serna

Análisis formal: Tamara Alfonso

Investigación: Tamara Alfonso

Metodología: Tamara Alfonso
 Redacción borrador original: Alder Serna
 Redacción revisión y edición: Alder Serna

Financiamiento: Autofinanciado por los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sandino VM, Vega EV. Abordaje de trombosis venosa profunda en miembros inferiores. *Revista Medica Sinergia*. 2020;5(2):e360-e360. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i2.360>
- García Fajardo JD, Bolaño Vaillant S, Dosouto Infante V, Flores Ramírez I, Pascual Díaz JD, et al. Ecografía Doppler en el diagnóstico de trombosis venosa profunda de miembros inferiores. *Multimed*. 2020;24(6):1271-82. <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2020/mul206d.pdf>
- Muñoz Rodríguez FJ. Diagnóstico de la trombosis venosa profunda. *Revista Clínica Española*. 2020;220:41-9. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.009>
- García-Gómez MA, García-Pérez J, Colorado-Cruz MF, López-Burgos CP, López-Zamora B, León-Pérez KM, et al. Etiology, risk factors and Whole blood viscosity index in thromboembolic venous disease. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(2):140-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37200530/>
- Ánle FN, Kevane B. Which patients are at high risk of recurrent venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism)? *Blood Adv*. 2020;4(21):5595-606. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002268>
- Alonso-Beato R, Lago-Rodríguez MO, López-Rubio M, Gómez-Tórtola A, García-Fernández-Bravo I, Oblitas CM, et al. Risk of thrombosis recurrence among patients with COVID-19 and surgery-associated venous thromboembolism. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023;223(5):255-61. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2023.03.003>
- Bustillo Santandreu M de J, Álvarez López Y, Feíto Castex TR, García Seco F, Montes de Oca García Y, González Bustillo EA, et al. Morbi-mortalidad de la enfermedad tromboembólica venosa en el Hospital Universitario "Arnaldo Milián Castro". *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul*. 2022;23(1). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=113819>
- Marini CP, Lewis E, Petrone P, Zenilman A, Lu Z, Rivera A, et al. Incidence and effects of deep vein thrombosis on the outcome of patients with coronavirus disease 2019 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2022;10(4):803-10. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.10.013>
- Cosmi B, Borgese L, Legnani C, Sartori M, Palareti G. Sex Differences in Clinical Presentation of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Women's Health*. 2024;33(6):758-64. <https://doi.org/10.1089/jwh.2023.0450>
- Chan SM, Brahmandam A, Valcarce-Aspegren M, Zhuo H, Zhang Y, Tonnessen BH, et al. Sex differences in long-term outcomes of patients with deep vein thrombosis. *Vascular*. 2023;31(5):994-1002. <https://doi.org/10.1177/1708538121097746>
- Wilcox T, Smilowitz NR, Seda B, Xia Y, Hochman J, Berger JS. Sex Differences in Thrombosis and Mortality in Patients Hospitalized for COVID-19. *The American Journal of Cardiology*. 2022;170:112-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.01.024>
- Saliba Júnior OA, Alves AFDJ, Matarazzo C, Gonçalves GT, Sobreira ML. Trombose venosa profunda de membros inferiores em pacientes com covid-19. *J vasc bras*. 2023;22:e20230027. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.202300271>

13. Yamashita Y, Yachi S, Takeyama M, Nishimoto Y, Tsujino I, Nakamura J, et al. Significant Impact of Age on Mortality and Non-significant Impact of Age on Thrombosis and Major Bleeding in Patients with COVID-19: From the CLOT-COVID Study. *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(6):624-35. <https://doi.org/10.5551/jat.63702>
14. Currey J, Ellsworth C, Khatun MS, Wang C, Chen Z, Liu S, et al. Upregulation of inflammatory genes and pathways links obesity to severe COVID-19. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2024;1870(7):167322. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167322>
15. Lobanova KG, Skuridina DV, Bairova VE. Pathophysiological aspects of the effect of obesity on the course of viral diseases. *FOCUS. Endocrinology.* 2024;5(2):46-51. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-2-17>
16. Mancuso P. Obesity and Respiratory Infections Including COVID-19. En: Dixon AE, Forno E, editores. *Obesity and Lung Disease.* Cham: Springer International Publishing; 2024. 301-20. *Respiratory Medicine.* https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-52696-1_15
17. Reddy A, Savlania A, Naik A, Rastogi P, Gorski U. Deep venous thrombosis manifestation of common femoral vein leiomyoma. *annals.* 2020;102(6):e141-4. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0062>
18. Baroncini LAV, Franca GJ, Oliveira AD, AntonioVidal E, Valle CED, Stahlke PSDB, et al. Correlation of clinical features with the risk of lower limb deep vein thrombosis assessed by duplex ultrasound. *J vasc bras.* 2013;12(2):118-22. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492013000200005>
19. Link D. Late Complications of Deep Venous Thrombosis: Painful Swollen Extremities and Non Healing Ulcers. En: Okuyan E, editor. *Venous Thrombosis - Principles and Practice.* InTech; 2012. <https://doi.org/10.5772/26726>
20. Gibson K, Nicolini P. Up to Date Guidance for the Clinical Management of Chronic Venous Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):179-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.01.019>
21. Rognoni C, Lugli M, Maleti O, Tarricone R. Clinical guidelines versus current clinical practice for the management of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphatic Disord.* 2021;9(5):1334-1344.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.01.020>
22. Kumar AH. Comparative Pharmacology of Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonist. *BEMS Reports.* 2022;8(2):16-23. <https://doi.org/10.5530/bems.8.2.5>