

Incorporación del análisis genético ampliado a la evaluación del riesgo de tromboembolismo venoso y abortos espontáneos de repetición

Informes de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Incorporación del análisis genético ampliado a la evaluación del riesgo de tromboembolismo venoso y abortos espontáneos de repetición

Informes de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Incorporación del análisis genético ampliado a la evaluación del riesgo de tromboembolismo venoso y abortos espontáneos de repetición / Silvia Vázquez Fernández del Pozo, Nuria Fernández Mosteirín, Olga Gavín Sebastián, Sebastián Menao Guillén, Juan Ignacio Martín Sánchez - Madrid: Ministerio de Sanidad. Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) - 112 p.; 24 cm (Colección: Informes, estudios e investigación (Serie: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. IACS)

NIPO: 133-23-070-1

ISBN: 978-84-09-53432-6

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_24

1. Tromboembolismo venoso. 2. Abortos espontáneos de repetición. 3. Modelos de predicción diagnóstica.

I. Aragón. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). II. España. Ministerio de Sanidad.

Edición: 2023

Edita: Ministerio de Sanidad

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

NIPO: 133-23-070-1

ISBN: 978-84-09-53432-6

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_24

Maquetación: ARPIrelieve, S.A.

Este documento ha sido realizado por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Para citar este informe:

Vázquez Fernández del Pozo S, Fernández Mosteirín N, Gavin Sebastian O, Menao Guillén S, Martín Sánchez JI. Incorporación del análisis genético ampliado a la evaluación del riesgo de tromboembolismo venoso y abortos espontáneos de repetición. Ministerio de Sanidad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2023. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: IACS



Índice

Índice de tablas	9
Autoría y colaboraciones	11
Resumen	17
Resumen en lenguaje sencillo	23
Summary	25
Plain language summary	31
Abreviaturas	33
Glosario	35
Introducción	41
1. Concepto de enfermedad tromboembólica venosa	41
2. Epidemiología: incidencia, mortalidad, riesgo de recurrencia del tromboembolismo venoso	42
3. Patogenia del tromboembolismo venoso	42
4. Diagnóstico	43
5. Etiología: factores de riesgo del tromboembolismo venoso	44
6. Clasificación del tromboembolismo venoso en función de la etiología	45
7. Determinación del riesgo de recurrencia del tromboembolismo venoso. Estratificación de riesgo, modelos predictivos	46
Objetivos	51
Alcance del informe	51
Metodología	53
1. Pregunta de investigación	53
2. Criterios de selección de estudios	54
3. Búsqueda bibliográfica	55
4. Selección de estudios	56
5. Extracción de datos	57
6. Evaluación de la calidad de los estudios	58

Resultados	61
1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	61
2. Resultados sobre eficacia, efectividad y seguridad del modelo diagnóstico	61
2.1. Evaluación de modelos predictivos de diagnóstico sobre clasificación del riesgo de TEV en población con cáncer	62
2.2. Evaluación de modelos predictivos de diagnóstico sobre clasificación del riesgo de TEV en población general	69
2.3. Evaluación de modelos predictivos de diagnóstico sobre clasificación del riesgo de TEV o AER durante la gestación, en mujeres en edad fértil	75
3. Evaluación económica de ThromboinCode en población general	78
Discusión	81
Conclusiones	87
Futuras líneas de investigación	88
Bibliografía	89
Anexos	95
Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica	95
Anexo 2. Diagrama de flujo de estudios seleccionados	98
Anexo 3. Tabla de estudios excluidos y motivo de exclusión	99
Anexo 4: Herramienta para el cálculo del índice de reclasificación neta y de la utilidad clínica incremental de los modelos de predicción diagnóstica	100
Anexo 5. Síntesis de evidencia de los estudios sobre modelos predictivos de riesgo de TEV en población con cáncer	105
Anexo 6. Evaluación de la calidad de modelos predictivos diagnósticos seleccionados con la herramienta PROBAST	106
Anexo 7. Síntesis de evidencia de los estudios sobre modelos predictivos de riesgo de TEV en población general	108
Anexo 8. Síntesis de evidencia del estudio sobre modelos predictivos de diagnóstico sobre clasificación del riesgo de TEV o AER durante la gestación, en mujeres en edad fértil	110
Anexo 9. Síntesis de evidencia del estudio de evaluación económica	111

Índice de tablas

Tabla 1.	Modelos predictivos diagnósticos para la clasificación del riesgo de recurrencia de TEVnp	47
Tabla 2.	Thrombo in Code®. Variantes genéticas incluidas en el modelo y sinonimia	49
Tabla 3.	Variantes genéticas incluidas en los modelos predictivos diagnósticos en población con cáncer	63
Tabla 4.	Resumen de los resultados PROBAST para los nuevos modelos desarrollados o validados en estudios de pacientes con cáncer	65
Tabla 5.	Resultados comparados del AUC para los modelos de predicción diagnóstica en pacientes con cáncer	66
Tabla 6.	Resultados del rendimiento incremental de los nuevos modelos en personas con cáncer	67
Tabla 7.	Variantes clínicas y genéticas incluidas en los modelos de predicción diagnóstica en población general	70
Tabla 8.	Resumen de los resultados PROBAST para los nuevos modelos desarrollados o validados en población general	72
Tabla 9.	Resultados comparados del AUC para los modelos de predicción diagnóstica en población general	73
Tabla 10.	Resultados del rendimiento incremental de los nuevos modelos en población general	74
Tabla 11.	Variantes clínicas y genéticas incluidas en los modelos de predicción diagnóstica de AER en mujeres en edad fértil a partir de ThromboinCode (TiC, Ferrer inCode, Barcelona, España)	76
Tabla 12.	Resultados del rendimiento incremental de los nuevos modelos en mujeres en edad fértil con antecedentes de AER	78

Autoría y Colaboraciones

Autoría

Silvia Vázquez Fernández del Pozo. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Nuria Fernández Mosteirín. Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Olga Gavín Sebastián. Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Sebastián Menao Guillén. Bioquímico. Especialista en Bioquímica Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Juan Ignacio Martín Sánchez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Documentalista

Montserrat Salas Valero, documentalista. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Apoyo Administrativo

María Esther García Pomar. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Sofía Julián Ullate. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Revisión externa

José Manuel Calvo Villas. Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Declaración de Intereses

Todos los profesionales que han participado en este informe de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada. Los revisores externos del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Agradecimientos

Los autores de este informe quieren expresar su agradecimiento por su inestimable contribución en el asesoramiento estadístico para la estimación del Índice de Reclasificación Neto (NRI) de los modelos diagnósticos de predicción de riesgo evaluados y comparados en este informe a:

- **Daniel Bordonaba Bosque.** Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Resumen

Título: Incorporación del análisis genético ampliado a la evaluación del riesgo de tromboembolismo venoso y abortos espontáneos de repetición.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) que engloba al tromboembolismo venoso (TEV) y la enfermedad venosa crónica (EVC), es un proceso grave y potencialmente mortal, cuyas principales manifestaciones clínicas son la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP). Se considera que la TEV es la principal causa de mortalidad hospitalaria prevenible y la tasa de recurrencia de TEV a los 5 años post-evento se sitúa entre el 20% y 30%. Entre los factores de riesgo para el desarrollo del TEV, destacar: la edad, inmovilización prolongada, antecedentes de ETV, consumo de ACO, embarazo, puerperio, presencia de neoplasia, antecedente de cirugía general u ortopédica, presencia de mutaciones de FVL y protrombina (PT). Thrombo in Code® se presenta como un algoritmo clínico-genético para clasificar a las personas por su riesgo de desarrollar un evento de TEV y/o abortos espontáneos de repetición (AER). Este informe evalúa la capacidad discriminativa y de reclasificación de esta tecnología de diagnóstico “in vitro”.

Objetivos

Evaluar la precisión de la herramienta clínico genética Thrombo inCode® para la identificación y clasificación de personas de alto riesgo de TEV y/o AER, su capacidad para modificar las decisiones terapéuticas adoptadas en función de la clasificación individual de riesgo establecida por esta herramienta y valorar su eficiencia en el SNS.

Material y Métodos

Revisión sistemática de la evidencia científica que evalúa Thrombo inCode®. Se consultó Pubmed, Embase, The Cochrane Library, y CRD Database, web de la Red Española de Tecnologías Sanitarias y Prestacio-

nes del Sistema Nacional de Salud (RedETS) y la base de datos de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA). Se realizó una búsqueda activa de estudios clínicos registrados sobre Thrombo inCode® en ClinicalTrials.gov, International Standard Randomised Controlled Trial Number registry, International Clinical Trials Registry Platform y EU Clinical Trials Register. Se ha estimado la capacidad discriminativa, de reclasificación y utilidad clínica de los nuevos modelos frente a los antiguos mediante el área bajo la curva (AUC), el índice de reclasificación neta (NRI) y la utilidad clínica incremental (Δ UC), respectivamente. Para valorar la calidad metodológica de los estudios incluidos y el riesgo de sesgo, se empleó la herramienta PROBAST. Para la evaluación económica la herramienta de la lectura crítica (FLC 3.0) de OSTEBA.

Resultados

De un total de 318 referencias, se incluyó un total de 8 estudios, 7 de ellos sobre modelos predictivos diagnósticos de clasificación de riesgo de TEV o AER y una evaluación económica. 4 estudios evalúan los modelos predictivos diagnósticos de riesgo de TEV en pacientes con cáncer, 2 estudios en población general y 1 analiza el modelo predictivo de riesgo de AER en mujeres de edad fértil. No se identificaron estudios que evaluaran la modificación de las decisiones terapéuticas tras la aplicación de Thrombo inCode®, ni que se asociasen con la presencia de recurrencias de TEV y/o AER o con la identificación de eventos hemorrágicos.

Valoración global del riesgo de sesgo de los modelos de predicción diagnóstica analizados es alto y el grado de incertidumbre sobre su aplicabilidad, en nuestro contexto, es bajo.

- Población con cáncer

Se evaluaron los modelos “TiC-Onco risk score”, “ONCOTHROMB score”, “Thrombo inCode (TiC)” y “TiC-LYMPHO score”. Todos muestran una mejor capacidad de discriminación (AUC) entre personas con riesgo alto o bajo de TEV, de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$), respecto al modelo antiguo de comparación (“Khorana score”, “Khorana score+CDS” y “ThroLy score”).

Sobre el NRI, en general, los modelos mejoran la clasificación de personas que desarrollan TEV en personas de alto riesgo, pero no sucede así

con las personas que no desarrollan TEV, a partir de las cuales, se incrementan los falsos positivos (salvo en uno de los estudios). La Δ UC muestra un incremento neto de las clasificaciones de verdaderos positivos entre un 3,07% y un 7,58%.

- Población general

Evidencia aportada por dos estudios caso-control. Como nuevos modelos se trabaja con el kit Thrombo inCode y con alguna variante cuantitativa de alteraciones genéticas estudiada, frente a modelos antiguos con componentes exclusivamente clínicos o con la inclusión del estudio de hasta dos alteraciones genéticas.

De las 10 comparaciones entre modelos antiguos y nuevos para la AUC, todas salvo una muestran diferencias estadísticamente significativas a favor de los nuevos modelos.

Solo uno de los estudios muestra una mejora en la reclasificación de pacientes con el nuevo modelo, tanto en personas que desarrollaron el evento como en las que no desarrollaron el evento a estudio. El segundo estudio que, compara un modelo antiguo con dos variantes genéticas frente al kit Thrombo inCode con varias modificaciones cuantitativas de gen muestra peores resultados de reclasificación de pacientes.

La Δ UC muestra para el estudio con mejores resultados de reclasificación de pacientes, un incremento neto de las clasificaciones de verdaderos positivos entre un 5,5% y un 7,1%.

- Mujeres en edad fértil y AER

Un estudio con 184 casos y 180 controles compara el nuevo modelo de predicción diagnóstica “ThromboinCode score” modificado con 8 alteraciones genéticas frente a un modelo antiguo que contiene exclusivamente factores predictores genéticos (rs1799963 -factor II, rs6025 -FVL).

La capacidad discriminativa de los nuevos modelos es superior y estadísticamente significativa respecto al modelo antiguo, pero como herramienta para reclasificar a las mujeres, ofrece una mejora en aquellas que tienen antecedentes de AER que se ve sobrepasada por el incremento de falsos positivos que va a identificar y que realmente no precisarían tratamiento profiláctico.

- Evaluación económica de ThromboinCode en población general

En población general, a partir de un modelo de árbol de decisión, realizado en población española y francesa, ThromboinCode es una opción coste-efectiva dominante en las poblaciones estudiadas.

Conclusiones

Los modelos estándar de predicción diagnóstica para clasificar a las personas como de alto o bajo riesgo de tener un evento TEV o AER se basan en componentes predictores exclusivamente clínicos como, por ejemplo, “Khorana score” y “Throly score” para personas con cáncer o modelos clínicos similares o que incluyen el análisis de, al menos, dos polimorfismos de un solo nucleótido, en población general o en mujeres con AER.

Los nuevos modelos presentan alto riesgo de sesgo, por falta de calibración, el método de selección de los factores predictores, o la incorporación de factores predictores asociados al evento a estudio.

“ThromboinCode score” o sus variantes ofrecen una mejora estadísticamente significativa en la práctica clínica, como ayuda a la clasificación diagnóstica de las personas por su riesgo de tener un nuevo evento TEV o AER.

Su implementación es efectiva y a menor coste que el modelo antiguo clínico genético con 2 polimorfismos de un solo nucleótido.

Los nuevos modelos de predicción diagnóstica analizados mejoran la identificación de verdaderos positivos (personas de riesgo alto que sí se van a beneficiar de la instauración de un tratamiento profiláctico) a expensas de incrementar el número de personas que van a ser clasificadas como falsos positivos (personas de riesgo bajo, clasificadas erróneamente como de riesgo alto, susceptibles de recibir un tratamiento que en nada les va a beneficiar y solo las expone a un riesgo de padecer eventos adversos).

Disponer de un nuevo modelo de predicción diagnóstica más eficaz, a un menor coste, pero a expensas de incrementar notablemente los falsos positivos, debe hacer que, en el proceso de toma de decisiones, el análisis del balance beneficio riesgo de la instauración de un tratamiento profiláctico adquiera aún más relevancia, teniendo en cuenta si trata de una persona con cáncer, con antecedentes de TEVnp o AER y, probablemente de mane-

ra individual, haciendo partícipe a la persona en un proceso de toma compartida de decisiones.

La incorporación de nuevos modelos de predicción diagnóstica no debe emplearse de manera rutinaria, sino en situaciones clínicas individuales en las que las características clínicas del paciente y sus antecedentes familiares hagan sospechar de un potencial beneficio tras la instauración de un tratamiento profiláctico.

En un contexto de asistencia clínica personalizada, es de gran importancia que los sistemas sanitarios dispongan de los instrumentos necesarios para poder incorporar con agilidad modelos de predicción diagnóstica y poder excluirlos con la misma agilidad por su previsible y pronta obsolescencia.

Resumen en lenguaje sencillo

La presencia de coágulos en el interior de los vasos sanguíneos es un proceso grave y potencialmente mortal, al obstaculizar el flujo normal de la sangre. La edad, una inmovilización prolongada, antecedentes previos de formación de coágulos, el uso de algunos fármacos, la presencia de un cáncer o, situaciones fisiológicas como el embarazo o tras el mismo, son condiciones que incrementan el riesgo de aparición de coágulos. En ocasiones, la formación de coágulos puede darse sin la presencia de alguna de las condiciones previas, e incluso, sin una manifestación objetiva de coágulos, como sucede en la aparición de abortos espontáneos de repetición (AER). En estos casos, puede deberse a la presencia de mutaciones en alguno de los genes que codifican las glucoproteínas de la coagulación.

Disponer de una herramienta que permita identificar a las personas de alto riesgo de desarrollar coágulos que pueden obstruir los vasos o a la mujer de alto riesgo para sufrir AER, permite instaurar un tratamiento preventivo de estos eventos no deseados. Las herramientas con las que se trabaja actualmente, en ocasiones, no consiguen identificar a todas las personas de alto riesgo, por lo que se investiga la incorporación de nuevos instrumentos de análisis genéticos, con la finalidad de reducir esta situación.

En este informe, en los tres grupos de personas analizadas (con cáncer, general y mujeres en edad fértil con AER), la incorporación de las pruebas genéticas, mejora la capacidad de la herramienta para distinguir entre personas de alto y de bajo riesgo pero, al analizar la capacidad de reclasificar a las personas con la nueva herramienta respecto a la tradicional, en el caso de aquellas a las que se les diagnostica un cáncer, las clasificadas como de alto riesgo, son mejor reclasificadas con la nueva herramienta, pero no es así entre las clasificadas como de bajo riesgo por la herramienta tradicional, que son clasificadas como de alto riesgo con la nueva, cuando para estas personas realmente no es probable que desarrollen un cuadro de obstrucción de la circulación sanguínea. En el caso de la población general, los dos estudios analizados muestran resultados de reclasificación en sentidos contrarios y en mujeres en edad fértil, con AER no se observa una mejor reclasificación (tanto para las personas de alto como de bajo riesgo).

Se incrementa la clasificación de personas que necesitan tratamiento profiláctico en caso de cáncer, al igual que en uno de los dos estudios en población general considerados, sin que fuese valorable este resultado en el segundo de los estudios, ni en el estudio en mujeres en edad fértil con AER.

En población general, la nueva herramienta evaluada se muestra más efectiva a un mejor coste.

Las pruebas científicas mostradas por los estudios analizados son de baja calidad y, teniendo presente este hecho, la incorporación de las pruebas genéticas estudiadas parece mejorar la capacidad de clasificar a las personas en personas de alto o riesgo bajo, a expensas de incrementar el número de personas que, erróneamente son clasificadas de alto riesgo sin serlo y que, por tanto, no se van a beneficiar de un tratamiento preventivo. Por ello, se considera crucial el análisis previo del balance beneficio riesgo para cada persona, así como informar a la misma para hacerla participe en el proceso de toma de decisiones compartidas.

Summary

Title: Incorporation of expanded genetic analysis to assist the assessment of venous thromboembolism risks and recurrent spontaneous miscarriages.

Introduction

Venous thromboembolism disease, which encompasses venous thromboembolism, and chronic vein disease, is a serious and potentially deadly process whose main clinical symptoms are noted in pulmonary embolism and deep vein thrombosis. It is considered that venous thromboembolism is the main cause of preventable inpatient mortality with the rate of reoccurrence of venous thromboembolism standing at between 20% and 30% at 5 years post episode. Amongst the risk factors that can entail the development of venous thromboembolism, worthy of special mention are: age, prolonged immobilisation, family history of venous thromboembolism disease, consumption of oral contraceptives, pregnancy, post-partum period, presence of neoplasia, previous cases of general or orthopaedic surgery, presence of Factor V Leiden mutations and prothrombin. Thrombo inCode® lends itself as a clinical-genetic algorithm to classify persons in line with their risk of suffering a venous thromboembolism episode and / or recurrent spontaneous miscarriages. This report appraises the discriminatory and reclassification capacity this “*in vitro*” diagnostic technology offers.

Aims

To assess the accuracy of the clinical-genetic tool named Thrombo inCode® to identify and grade persons in the high-risk category of venous thromboembolism and/or recurrent spontaneous miscarriages, its ability to modify the healthcare decisions adopted depending on the individual risk grading established by this tool and thus appraising its effectiveness in the National Health System.

Material and Methods

Systematic review of the scientific evidence on-hand for Thrombo inCode®’s assessment. Queries were made in Pubmed, Embase, The Cochrane Library,

and the CRD Database, the web for the Spanish Network of Healthcare Technologies and Services of the National Health System (RedETS) as well as the database of the International Network of Healthcare Technologies Assessment Agencies (INAHTA). An active search was performed to appraise clinical studies registered on Thrombo inCode® in ClinicalTrials.gov, the International Standard Randomised Controlled Trial Number registry, International Clinical Trials Registry Platform and EU Clinical Trials Register. The discriminative capacity, reclassification and clinical utility of the models versus former models has been estimated through the area under the curve (AUC), the net reclassification index (NRI) and incremental clinical utility (Δ UC), respectively. To evaluate the methodological capability of the studies included and the risk of bias, the tool PROBAST has been used. For the economic assessment of the tool, the critical reading (FLC 3.0) given in OSTEBA has been taken.

Findings

From a total of 318 references, a total of 8 studies were included, 7 of which dealt with predictive diagnosis models for the classification of risk of venous thromboembolism or recurrent spontaneous miscarriages and one economic assessment. 4 studies evaluate predictive diagnosis models for the risk of venous thromboembolism in patients suffering from cancer, 2 studies dealt with the population as a whole with a further one analysing the predictive model of risk of recurrent spontaneous miscarriages in women of child-bearing age. No studies were identified that assessed the modification of healthcare decisions following the application of Thrombo inCode®, not which were associated with the presence of the recurrent venous thromboembolism and / or recurrent spontaneous miscarriages or which identified haemorrhage episodes.

The overall assessment of the risk of bias in the diagnostic prediction models analysed is high, while the level of uncertainty with regard to their applicability, in the case before us, is low.

- Population with cancer

The models named “TiC-Onco risk score”, “ONCOTHROMB score”, “Thrombo inCode (TiC)” and “TiC-LYMPHO score” were assessed. All of these display an enhanced capacity to discriminate (AUC) between persons with a high or low risk of suffering from venous thromboembolism, statistically significant ($p < 0.05$), with regard to the former comparison model (“Khorana score”, “Khorana score+CDS” and “ThroLy score”).

Insomuch as the NRI, in a general sense, the models improve the grading of persons who develop venous thromboembolism from the high-risk group, yet the same does not occur with those who do not develop venous thromboembolism, leading to an increase in the number of false positives from this group (except in one of the studies). The Δ UC unearths a net increase of reclassification of genuine positives between 3.07% and 7.58%.

- General population

The evidence provided by two case-control studies: As new models, the Thrombo inCode kit has been used with certain quantitative variations of the genetic alterations under study, compared to former models with exclusively clinical components or with the inclusion of the study containing up to two genetic alterations.

Regarding the 10 comparisons between the former and new models for AUC, all except one show statistically significant differences that confirm the new models' superiority.

Only one of the studies displays an improvement of patients' regrading using the new model, both for persons who experienced an episode as well as those who did not under study. The second study, which compares a former model with two genetic variants versus Thrombo inCode kit with several quantitative modifications provides less reliable results in patients' regrading.

The Δ UC reveals better results in patients' regrading for the study, with a net increase in positive gradings of between 5.5% and 7.1%.

- Women of childbearing age and recurrent spontaneous miscarriages

A study into 184 cases and 180 controls compares the new predictive model "Thrombo inCode score" modified with 8 genetic alterations compared to the former model which contains exclusively genetic predictor factors (rs1799963 -factor II, rs6025 -FVL).

The discriminative capacity of the new models is greater and statistically significant compared to the former, yet as a tool to regrade women, it offers an improvement for those who have a history of AER, while it is seen to be overshoot due to the number of false positives that will be identified that would not require prophylactic treatment.

- Economic appraisal of Thrombo inCode in general population

For the population as a whole, based on the decision tree model, carried out on the Spanish and French population, Thrombo inCode provides a stand-out cost-effective option in the populations under study.

Conclusions

The standard prediction models to grade persons as being in high or low-risk groups of suffering a venous thromboembolism or recurrent spontaneous miscarriages episode are grounded on exclusively clinical predictor components, such as, for example, “Khorana score” and “Throly score” for persons diagnosed with cancer or clinically similar models or those which include the analysis of, at least, two polymorphisms of a sole nucleotide, for the population as a whole or women with recurrent spontaneous miscarriages.

The new models display a notable risk of bias, due to the lack of calibration, the selection method of the predictor factors or the incorporation of predictor factors associated to the event under study.

“Thrombo inCode score” or its variants offer a statistically significant improvement in clinical scenarios, as a means of aiding diagnostic grading of persons in risk of suffering a further venous thromboembolism or recurrent spontaneous miscarriages events.

Its implementation is effective and at a reduced cost that to that of the former clinical genetic model with 2 polymorphisms of a sole nucleotide.

The new models for diagnostic prediction analysed improve the identification of genuine positives (persons in high-risk groups would benefit from the implantation of prophylactic treatment) at the expense of increasing the number of persons who would be graded as false positives (low-risk groups, those wrongly graded as being high-risk, liable to receive treatment types that will be of no benefit to them and put them at risk of suffering side effects).

Introducing a more effective and reduced cost predictive model though with the downside of notably increasing the number of false positives, must mean that, as part of the decision making process, the analysis of the risk-benefit balance of prescribing a prophylactic treatment then acquires even greater relevance, taking into account if we are treating a patient with cancer, those with a history of unprovoked venous thromboembolism

or recurrent spontaneous miscarriages and, probably on an individual scale, involving the person directly in the shared decision making process.

The incorporation of new models for diagnostic prediction must not be used for routine procedures, moreover in individual clinical scenarios in which patient characteristics and family background lead us to suspect that there would be potential benefit from prescribing a prophylactic treatment.

Against the backdrop of tailor-made healthcare, it is of the utmost importance that the health systems offer the instruments necessary to be able to incorporate in a streamlined manner diagnostic prediction models and likewise be able to exclude in an equally swift way any foreseeable or expeditious obsolescence.

Summary in plain English

The presence of clots in the interior of blood vessels is a serious and potentially deadly issue, as the standard flow of blood is hampered. Ageing, prolonged periods of immobilisation, a prior history of blood clot formation, the use of certain medicines, the presence of cancer or physiological states such as pregnancy or following this, are conditions that exacerbate the risk of blood clots appearing. Occasionally, the formation of blood clots may occur without any of the previous conditions concurring, and even, when there is a lack of objective evidence of clots, as is the case in the appearance after recurrent spontaneous miscarriage. In these scenarios, it may be due to the presence of mutations of some of the genes that codify the clots' glycoproteins.

Introducing a tool that allows for persons deemed high-risk of forming blood clots that may obstruct blood vessels, or women in high-risk of suffering from recurrent spontaneous miscarriages, would permit the prescription of preventative treatment for these undesired events. The tools with which healthcare professionals currently work do not manage to identify persons in high-risk categories, and as such, research into the incorporation of new instruments for genetic analysis is underway, with the aim of reducing these scenarios.

In this report, in the three groups of persons under analysis (those with cancer, the population as a whole and women of child-bearing age with recurrent spontaneous miscarriages), the incorporation of genetic tests improves the tool's ability to distinguish between persons in high and low-risk groups, yet when set to analyse the regrading capability of persons with the new tool over the ones traditionally used, in the case of those patients who have been diagnosed with cancer, these are regraded better with the new tool, though this is not the case for those graded as being low risk with the former tool, who are now graded as high-risk with the new one. In the latter case, these would be very unlikely to develop symptoms that entail the obstruction of the blood flow. With regard to the population as a whole, the two studies analysed display findings on regrading in the opposite direction and for women of child-bearing age with recurrent spontaneous miscarriages, no improvement versus regrading is noted (both for persons in high as well as low-risk groups).

The grading of persons in need of prophylactic treatment is increased in the case of cancer sufferers, as was the case in one of the studies into the

general population taken into consideration, without this finding being appraisable in the second of the studies, nor in the study into women of child-bearing age with recurrent spontaneous miscarriages.

For the population as a whole, the new tool appraised reveals itself to be more effective at a lower cost.

The scientific tests displayed through the studies performed are of scant scientific worth, and bearing this fact in mind, the incorporation of genetic testing studied seems to improve the ability to grade persons in high or low-risk groups, though while increasing the number of persons who are wrongly graded as high-risk when this is not the case, and who therefore would not benefit from prophylactic treatment. For this reason, it is deemed crucial to perform a prior analysis of the risk – benefit balance for each person, as well as informing the latter so that they are involved in the shared decision making process.

Abreviaturas

Δ UC:	Utilidad Clínica Incremental.
ACO:	Anticonceptivos orales.
AER:	Aborto espontáneo de repetición.
AUC:	<i>Area under the receiver operating characteristic curve</i> (área bajo la curva ROC).
AVAC:	Años de vida ajustados por calidad.
BN:	Beneficio neto. Ver glosario : <i>Utilidad clínica</i> .
CPAF:	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación.
ECV:	Enfermedad cardiovascular.
EP:	Embolia pulmonar.
ESVS:	<i>European Society for Vascular Surgery</i> .
ETV:	Enfermedad tromboembólica venosa.
EVC:	Enfermedad venosa crónica.
FDA:	<i>Food & Drug Administration</i> .
FP:	Falsos positivos.
FN:	Falsos negativos.
FVL:	Factor V Leiden.
GRADE:	<i>Grading of recommendations, Assessment and Evaluation</i> .
HR:	<i>Hazard ratio</i> .
HTP:	Hipertensión pulmonar.
IC95%:	Intervalo de confianza al 95%.
IMC:	Índice de masa corporal.
INAHTA:	Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
IVC:	Insuficiencia venosa crónica.
J:	Índice de Youden.
kDa:	Kilodalton.

NRI:	<i>Net reclassification index</i> (índice de reclasificación neto).
NRIe:	Índice de reclasificación neta del modelo nuevo en el grupo <u>con</u> evento)
NRIne:	Índice de reclasificación neto del modelo nuevo en el grupo <u>sin</u> evento)
NNC:	Número necesario a cribar.
NNT:	Número necesario a tratar.
OR:	Odds ratio.
PC:	Proteína C.
PROBAST:	<i>Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool</i> (Herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo en modelos predictivos).
PS:	Proteína S.
PSN:	Polimorfismo de un solo nucleótido.
PT:	Protrombina.
PVC:	Presión venosa central.
RCEI:	Ratio coste-efectividad incremental.
RedETS:	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.
ROC:	<i>Receiver operating characteristic</i> (característica operativa del receptor).
SNS:	Sistema Nacional de Salud.
SPT:	Síndrome post-trombótico.
TEV:	Tromboembolismo venoso.
TEV _{np} :	Tromboembolismo venoso no-provocado.
TEV _p :	Tromboembolismo venoso provocado.
TiC:	ThromboinCode®.
TVI:	Trombosis venosa intracraneal.
TVP:	Trombosis venosa profunda.
VP:	Verdaderos positivos.
VN:	Verdaderos negativos.

Glosario

Calibración: La calibración de un modelo informa de la concordancia entre las predicciones del modelo desarrollado y/o validado y los resultados observados. [inglés: *calibration*]

Discriminación: capacidad de un modelo de predicción para distinguir entre individuos que tienen o no tienen (diagnóstico) o desarrollan (pronóstico) el resultado de interés. [inglés: *discrimination*]

Factor V (proacelerina): Glicoproteína plasmática termolábil de síntesis hepática que interviene como cofactor en el paso de protrombina a trombina durante el proceso de la coagulación. Presenta una semivida de 12 horas y se activa por la trombina. Cuando un coágulo es lo suficientemente grande, la proteína C activada inactiva el factor V, limitando así el crecimiento del coágulo.

Factor V Leiden (FVL): Trombofilia genética más frecuente. La presencia del FVL constituye una mutación del Factor V de la coagulación que le confiere resistencia a la acción de la proteína C activada y que se traduce en una incapacidad para detener el crecimiento del coágulo en formación. El FVL es un trastorno autosómico dominante. Una persona que ha heredado una copia de la mutación de uno de los padres (50% de factor V normal y 50% de factor V Leiden) es heterocigota; una persona que hereda dos copias, una del padre y una de la madre, es homocigota para FVL. Las personas con FVL homocigótico tienen un trastorno clínico más grave; su riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos anormales es tan elevado como 1 de 12. Para aquellas personas con FVL heterocigótico, el riesgo oscila entre 1 de 250 y 1 de 125. El riesgo para la población general es de 1 de cada 1000 personas. Aproximadamente el 5% de los individuos caucásicos se ve afectado; el porcentaje decrece considerablemente en otras etnias.

Factores de la coagulación: La mayor parte son proteasas serínicas (contienen un resto de serina en su centro activo) por lo que actúan como enzimas proteolíticas. Suelen designarse con números romanos y en la **tabla 1** se muestra la sinonimia más frecuentemente utilizada.

FACTOR	SINONIMIA
I	Fibrinógeno.
II	Protrombina.
III	Factor tisular, tromboplastina tisular.
IV	Calcio (Ca ²⁺).
V	Proacelerina.
VII	Proconvertina.
VIII	Factor antihemofílico A.
IX	Factor antihemofílico B, factor Christmas o componente plasmático de la tromboplastina.
X	Factor de Stuart-Prower.
XI	Factor antihemofílico C, de Rosenthal o precursor plasmático de la tromboplastina.
XII	Factor de Hageman.
XIII	Factor estabilizador de fibrina.

Índice de Youden (*Youden's J statistic*): Informa del rendimiento de una prueba de diagnóstico en forma dicotómica. Su valor puede ser de -1 a 1, y tiene un valor de cero cuando una prueba diagnóstica tiene la misma proporción de resultados positivos para personas con y sin la enfermedad.

$$J = \text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1$$

Índice de reclasificación neto (*Net reclassification improvement -NRI*): Estimador propuesto para la situación en que a un modelo predictivo existente se le añade una nueva variable o se compara con un nuevo modelo predictivo, siempre que se puedan aplicar los dos a una misma muestra. Requiere la elaboración de tablas de clasificación construidas por separado para participantes con y sin eventos, y cuantifica el movimiento correcto entre las categorías estudiadas: hacia arriba (de menor a mayor riesgo) para eventos y hacia abajo (de mayor a menor riesgo) para no eventos.

La reclasificación de personas que desarrollan y que no desarrollan eventos debe considerarse por separado. Cualquier movimiento “*hacia arriba*” en las categorías de personas con eventos (persona clasificada con el modelo antiguo como de bajo riesgo de padecer un evento y reclasificada por el nuevo modelo como persona de alto riesgo) implica una mejor clasificación, y cualquier “*movimiento hacia abajo*” indica una peor reclasificación (persona clasificada con el modelo antiguo como de alto riesgo de padecer un evento y reclasificada por el nuevo modelo como persona de bajo riesgo). La interpretación es opuesta para las personas que no desarro-

llan eventos. La mejora en la reclasificación se puede cuantificar como la suma de las diferencias en las proporciones de personas que “*suben*” menos la proporción de personas que “*bajan*” y que desarrollan eventos, y la proporción de personas que “*bajan*” menos la proporción de personas que “*suben*” y que no desarrollan eventos. La herramienta empleada para el cálculo del NRI en este informe se muestran en el **anexo 4**.

$$NRI = (Up_{\text{eventos}} - Down_{\text{eventos}}) + (Down_{\text{No eventos}} - Up_{\text{No eventos}})$$

ó

$$NRI = (Up_{\text{eventos}} - Down_{\text{eventos}}) - (Up_{\text{No eventos}} - Down_{\text{No eventos}})$$

NOTA: Importante la elección de la fórmula y tener en cuenta los signos de la fórmula seleccionada, así como los signos de cada componente de la ecuación.

Kilodalton (kDa): Unidad de masa ajena al Sistema Internacional utilizada para expresar la masa molecular, especialmente para moléculas grandes, como proteínas y polisacáridos. Es igual a 1000 daltons. Un dalton es igual a la doceava parte de la masa de un átomo de carbono-12, o $1,660\ 33 \times 10^{-27}$ kg.

Leave One Out Cross-Validation (LOOCV): Es un método iterativo que se inicia empleando como conjunto de entrenamiento todas las observaciones disponibles excepto una, que se excluye para emplearla como validación. Si se emplea una única observación para calcular el error, éste varía mucho dependiendo de qué observación se haya seleccionado. Para evitarlo, el proceso se repite tantas veces como observaciones disponibles, excluyendo en cada iteración una observación distinta, ajustando el modelo con el resto y calculando el error con dicha observación. Finalmente, el *error cuadrático medio* (ECM) estimado por el LOOCV es el promedio de todos los (i) errores calculados.

$$ECM = \left(\frac{1}{n} \right) * \sum ECM_i$$

Donde n = número total de observaciones en el conjunto de datos y ECM_i es el ECM de prueba durante el “i-ésimo” tiempo de ajuste de datos, es decir el sumatorio de todas las observaciones realizadas.

Permite reducir la variabilidad que se origina si se divide aleatoriamente las observaciones únicamente en dos grupos. Esto es así porque al final del proceso de LOOCV se acaban empleando todos los datos disponibles tanto como entrenamiento como validación. Al no haber una separa-

ción aleatoria de los datos, los resultados de LOOCV son totalmente reproducibles. *Desventaja*: su coste computacional. El proceso requiere que el modelo sea reajustado y validado tantas veces como observaciones disponibles (n), lo que en algunos casos puede ser muy complicado.

Polimorfismos de un Solo Nucleótido (PSN): Son un tipo de polimorfismo que producen una variación en un solo par de bases. Se refiere a los lugares en el genoma donde las personas son diferentes en un lugar específico. Aproximadamente en una de cada 1.000 letras del código se encuentra uno de estos lugares. En éste, una persona puede tener una C y otra puede tener una T. Esto es lo que se llama un PSN. La mayoría de los PSN no tienen significado clínico, porque están en una parte del genoma que no tiene una función crítica. Sin embargo, algunos confieren mayor riesgo para una enfermedad como por ejemplo la diabetes o enfermedades cardíacas. Esos son de gran interés, debido a que aportan datos acerca de por qué suceden esas enfermedades. Los científicos están estudiando cómo los PSN, en el genoma humano se correlacionan con enfermedades, con la respuesta a los fármacos, y con otros fenotipos. [inglés: *Single Nucleotide Polymorphisms* o SNPs y pronunciado “*snips*”)

Proteína C (PC): Su forma activada (Proteína C activada) inactiva al factor V activado y al factor VIII activado de la coagulación en presencia de proteína S. Es una glicoproteína de síntesis hepática dependiente de vitamina K que circula en el plasma sanguíneo. La deficiencia de PC puede ser causada por:

- Tipo I: La disminución de la síntesis de la molécula, lo que provoca un descenso en los niveles de la proteína y de su función o,
- Tipo II: La presencia de una proteína anómala desde el punto de vista funcional, pero con niveles cuantitativos normales.

La deficiencia de PC es una alteración autosómica dominante con penetrancia variable, localizada en el cromosoma 2. Su expresión genética puede ser homocigota o heterocigota y su prevalencia es muy variable, tanto en controles sanos como en pacientes con trombosis. Su estructura es la de un polipéptido de dos cadenas, una cadena ligera (21 kDa) y otra pesada (41kDa) unidas por un enlace disulfuro entre cisteínas (Cys183 y Cys319).

Proteína S (PS): Glucoproteína (70kDa) vitamina K dependiente que actúa como cofactor de la PC (conforman un complejo proteico 1:1), aumentando su capacidad para inactivar el factor V activado. Carece de actividad proteolítica. Se sintetiza como precursor inactivo en hígado, células endoteliales, megacariocitos y células de Leydig testiculares, con una vida media de

55 horas. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio de dos formas diferentes de la PS: una que circula en el plasma en forma libre (forma funcionalmente activa) que representa el 40% de la PS total con actividad de cofactor de la PC activada; y una segunda forma que se presenta unida a la proteína que fija a otro integrante del complemento (C4b) y que representa el 60% de la PS total y no actúa como cofactor de la PC.

La deficiencia de PS se clasifica en:

- Tipo I: Disminución del nivel antigénico de la PS total y libre.
- Tipo II: Disminución de la actividad funcional de la PS asociada con niveles antigénicos normales de PS total y libre.
- Tipo III: Niveles antigénicos y funcionales de PS libre disminuidos con niveles normales de PS total.

El gen está ubicado en el cromosoma 3 y el patrón de herencia es autosómico dominante.

Protrombina: Proteína plasmática inestable que puede desintegrarse fácilmente en compuestos más pequeños, uno de los cuales es la trombina. Se forma en el hígado, el cual precisa de vitamina K para generar protrombina. Los niveles plasmáticos normales de protrombina se encuentran en torno a los 15 mg/dL.

Protrombina, mutación del gen G20210A: Esta mutación deriva de una sustitución del nucleótido guanina por adenina en la posición 20210, lo que se traduce en una alteración en la región de poliadenilación y, por tanto, en el procesamiento del ARN mensajero y en la síntesis de la proteína que conlleva un incremento de los niveles plasmáticos de protrombina. En portadores heterocigóticos, los niveles de protrombina plasmática están incrementados en el 30% y en homocigóticos, en el 70%. El efecto trombogénico de este gen mutado está influido por factores de riesgo modificables, como la toma de anticonceptivos orales, el embarazo, el puerperio, la cirugía y el traumatismo, entre otros.

Prueba de trombofilia: El objetivo previsto es detectar estados protrombóticos hereditarios o adquiridos y actualmente conocidos que predisponen a TEV. La prueba debe usarse para ayudar a evaluar el riesgo de TEV recurrente en pacientes después de su primer TEVnp. El término “*prueba de trombofilia*” se refiere a las pruebas de deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S, resistencia a la proteína C activada y/o factor V Leiden, mutación de protrombina G20210A y anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anti-beta-2 glicoproteína I, y anticuerpos anticardiopina IgG e IgM). [inglés: *thrombophilia testing*]

Trombofilia: Tendencia o propensión a padecer trombosis y tromboembolias. La trombofilia no es una enfermedad por sí misma, pero puede estar asociada a una enfermedad (p.ej. cáncer), exposición a un fármaco (p.ej. anticonceptivos orales) a una condición (p.ej. embarazo o posparto), o ser heredada. Ver también *Prueba de trombofilia*. [inglés: *thrombophilia*]

Utilidad clínica. Se cuantifica a través del beneficio neto (BN) que, consiste en la fracción neta de los verdaderos positivos ganados mediante la toma de decisiones basadas en las predicciones para un único umbral.

$$BN = \frac{(VP - wFP)}{N}$$

donde VP es el número de clasificaciones verdaderas positivas, FP es el número de clasificaciones falsas positivas, N es el número total de individuos y w es el cociente daño (D) / beneficio (B). D es el porcentaje de eventos observados en la muestra de pacientes y B su complementario (1-D).

Introducción

1. Concepto de enfermedad tromboembólica venosa

El concepto de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es un término que engloba el tromboembolismo venoso (TEV) y la enfermedad venosa crónica (EVC)¹.

La ETV es un proceso grave y potencialmente mortal, caracterizado por la aparición de un trombo formado, inicialmente, por plaquetas y fibrina en el interior del sistema venoso profundo, que puede crecer y fragmentarse. En este último caso, uno de los fragmentos puede desprenderse, progresar en la dirección del flujo sanguíneo, y llegar al pulmón provocando una embolia pulmonar (EP). Por todo ello, actualmente, se considera que la trombosis venosa profunda (TVP) y la EP son dos manifestaciones de la misma enfermedad². Además, deben tenerse en consideración las complicaciones relacionadas con el curso natural de esta enfermedad: la mortalidad asociada fundamentalmente a la disfunción ventricular derecha y la hipertensión pulmonar (HTP) crónica, el TEV recurrente que puede alcanzar una tasa acumulada del 17,5% y 30,3% a los 2 y 8 años respectivamente, y el síndrome post-trombótico (SPT), que puede establecerse un año después del episodio trombótico agudo, a pesar de una anticoagulación oral adecuada².

La EVC es el resultado del daño tisular debido a la hipertensión venosa prolongada, resultado de una insuficiencia venosa crónica (IVC) por reflujo venoso primario u otras causas de aumento de la presión venosa central (PVC), como la obesidad, bipedestación prolongada, el embarazo y otras situaciones que causan compresión vascular. Se desarrolla durante un período de tiempo más largo (desde meses a décadas) y tiene una variedad de manifestaciones clínicas que incluyen venas varicosas, hinchazón de extremidades inferiores, cambios en la piel y úlceras venosas en piernas, que a menudo se asocian con una incomodidad significativa. En ocasiones, el TEV y la EVC se asocian y presentan como un SPT como consecuencia de la presencia de coágulos residuales de una TVP que conducen a estenosis venosa, obstrucción o daño valvular que induce incrementos prolongados de la presión venosa y eventualmente IVC¹.

2. Epidemiología: incidencia, mortalidad, riesgo de recurrencia de TEV

El TEV es una enfermedad cardiovascular (ECV) que afecta aproximadamente al 0,2% de la población estadounidense y europea anualmente^{3,4}, y que se asocia dentro de los primeros meses tras diagnóstico, con una tasa de mortalidad entre el 5% en los casos de TVP y del 33% en los casos de EP^{3,5}.

La incidencia de TVP es ligeramente mayor en mujeres de 20 a 45 años, y los hombres tienen una mayor incidencia entre los 45 y los 60 años. Si se excluyen los factores de riesgo específicos femeninos como la toma de anticonceptivos orales (ACO) y el embarazo, la incidencia es mayor en hombres para todos los grupos de edad⁵.

Así mismo, la incidencia se duplica por cada 10 años de aumento de edad y, al menos, uno de cada 12 adultos de mediana edad desarrollará TVP y/o EP a lo largo de su vida, teniendo presente que el 60% de todos los eventos de TEV ocurren en pacientes mayores de 65 años⁵.

Se debe tener presente que, las personas afroamericanas tienen una incidencia más alta de TVP que las caucásicas y las nativas americanas, así como que las personas asiáticas presentan una menor incidencia y que, en la clínica, hay que tener en cuenta la variación de la incidencia estacional del TEV, siendo mayor en invierno⁵.

Se considera que el TEV es la principal causa de mortalidad hospitalaria prevenible y, por otra parte, las personas que sobreviven a un TEV, tienen un riesgo de complicaciones a largo plazo, como recurrencia de TEV, SPT e HTP. El TEV recurre entre el 20% a 30% de los pacientes dentro de los 5 años siguientes³. En pacientes con TEV no provocado (TEVnp), la recurrencia al año se estima en torno al 10% y del 30% a los 5 u 8 años⁵. Por lo tanto, es un problema de Salud Pública con una gran carga económica^{3,4}.

3. Patogenia del TEV

La hemostasia es el mecanismo fisiológico que conduce al cese del sangrado a través de un vaso sanguíneo. Habitualmente se inicia con un traumatismo en el revestimiento de un vaso sanguíneo, siendo un proceso que implica múltiples pasos interrelacionados, que culmina con la formación de un trombo que cierra la lesión del vaso sanguíneo y controla la pérdida hemática. Por tanto, la hemostasia está destinada a controlar la hemorragia y ser un mecanismo de protección⁶.

Los factores que predisponen a la trombosis venosa comprenden el enlentecimiento del flujo sanguíneo, la activación plasmática de la coagulación y la lesión de la pared del vaso. Esta última se pensaba que influía mucho más en la génesis de la trombosis arterial que la venosa, sin embargo, hoy sabemos que la lesión del vaso, y el consiguiente daño endotelial provocan la liberación de sustancias implicadas en la activación de la coagulación y la formación del trombo². El enlentecimiento del flujo facilita el estasis sanguíneo en las válvulas venosas, lo que favorece la activación de la coagulación, que desencadena la formación del trombo².

En ocasiones, el proceso hemostático se inicia dentro de la luz de los vasos sanguíneos y sin que exista aparentemente antecedente de traumatismo alguno. Esta situación conduce a un fenómeno patológico de trombosis, que puede tener complicaciones catastróficas al obstruir el flujo sanguíneo hacia un órgano o tejido provocando isquemia e incluso infarto de los tejidos irrigados por los vasos afectados⁶.

La patogenia del TEV y de la EVC es diferente. El TEV es provocado por una alteración en el equilibrio de la coagulación sanguínea y cuyo diagnóstico generalmente se basa en eventos trombóticos, principalmente como TVP y/o EP¹.

Por otra parte, se cree que la EVC es el resultado del daño tisular debido a la hipertensión venosa prolongada, consecuencia de una insuficiencia venosa crónica por reflujo venoso primario u otras causas que aumentan la presión venosa central, incluida la obesidad, la bipedestación prolongada, el embarazo y otras situaciones que causan compresión vascular¹.

4. Diagnóstico

El diagnóstico del TEV como TVP o EP puede presentarse con una serie de características clínicas que incluyen síntomas y signos, y que pueden estar asociados a la presencia de factores de riesgo. Todos ellos son útiles para plantear la sospecha de TEV, pero individualmente no son de utilidad para confirmar o excluir el diagnóstico de TEV. Ante la sospecha clínica, la incorporación de herramientas de decisión, permiten asignar al paciente, y de manera individualizada, una probabilidad pre-prueba de TEV, lo que ayuda a la toma de decisiones (puntuación de Wells)⁵. Pruebas complementarias para la confirmación diagnóstica son, la determinación de dímero D, ecografía, venografía con tomografía computarizada o con resonancia magnética, o la venografía por sí sola⁵. Hay clínicos que clasifican la venografía con tomografía computarizada como una tecnología no validada suficiente-

mente y cuyo valor adicional es escaso, además, de exponer al paciente a una mayor dosis de radiación⁷.

5. Etiología: factores de riesgo del TEV

Los factores de riesgo del TEV se han definido como adquiridos y congénitos. Entre los primeros tendríamos tres grandes grupos: los generales y los asociados a cirugía, a traumatismos o procesos médicos. Dentro de los factores de riesgo adquiridos generales, posiblemente los más importantes son la edad, la inmovilización prolongada, los antecedentes de ETV, el consumo de ACO, el embarazo, el puerperio e incluso el síndrome de clase turista^{2,8}. En cuanto a los factores de riesgo asociados a cirugía o traumatismos se conoce desde hace tiempo el alto riesgo de padecer un TEV en el postoperatorio de diversos tipos de cirugía (*cirugía general y ortopédica*)⁹ y, entre los procesos médicos asociados a un riesgo elevado de TEV, se encuentran las neoplasias^{2,8,10}.

En las mujeres, el embarazo normal se asocia con cambios en la hemostasia, de modo que el efecto procoagulante se vuelve dominante. La ventaja evolutiva de esta hipercoagulabilidad puede ser contrarrestar la inestabilidad inherente asociada con la placentación hemocorial, que es exclusiva de los seres humanos. Sin embargo, en general, existe un riesgo trombotico de cuatro a diez veces mayor durante la gestación y el período posparto¹¹. Ciertos factores trombofílicos hereditarios o adquiridos pueden predisponer a la trombosis arterial y/o venosa y tener una posible asociación con complicaciones del embarazo, incluido el aborto espontáneo de repetición (AER), que afecta hasta al 5% de las parejas con deseo de tener hijos¹¹.

Existen pruebas científicas que ponen de manifiesto una asociación entre AER de menos de 13 semanas de gestación y la existencia de mutación en el gen del factor V de Leiden (FVL), en el gen de la protrombina (PT) y la resistencia a la proteína C (PC) activada y la deficiencia de la proteína S (PS). Incluso se ha identificado una asociación entre el estado de portadoras de FVL^{11,12} o gen de la PT¹¹ y la extensión de los AER durante los dos primeros trimestres del embarazo en comparación con aquellas mujeres sin estas mutaciones trombofílicas heredadas.

Además de los mencionados factores, como la mutación del FVL, déficit de PC o de PS y la mutación del gen de la PT, otros ejemplos de procesos que favorecen un estado de trombofilia son el síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos⁶, la disfibrinogenemia y la homocistinuria homo-

zigótica⁸. Algunas de estas entidades como el FVL o los déficits de PC o PS, modifican cuantitativa o cualitativamente proteínas de la cascada de la coagulación que inducen un estado de hipercoagulabilidad en ausencia de los detonantes habituales⁴.

El TEV es, por tanto, una entidad compleja, multifactorial, y cuya aparición depende de la combinación de factores de riesgo adquiridos y genéticos³ de los que estos últimos pueden suponer entre un 50%¹ y un 60%⁴ del riesgo.

6. Clasificación del TEV en función de la etiología

Desde un punto de vista clínico, a la persona con TEV se le puede clasificar como persona con TEV provocado (TEVp) o TEV no-provocado (TEVnp). En el primer grupo, se trata de personas con un factor (o varios) de riesgo clínico de trombosis reciente (en los 3 meses previos) y transitorio de TEV, como cirugía, trauma, inmovilidad significativa (encamado, incapaz de caminar sin ayuda o persona que probablemente pasa una parte importante del día en cama o en una silla), embarazo o puerperio – o en una persona que está recibiendo terapia hormonal (píldora anticonceptiva oral combinada o terapia de reemplazo hormonal) y en las que, finalizada la situación de riesgo, es improbable que se desarrollen nuevos eventos TEV¹³.

En el segundo grupo de personas, el TEV aparece sin que se conozca un factor de riesgo clínico reciente de TEV y sin que esté recibiendo terapia hormonal¹³. Este grupo de personas incluye a aquellas con cáncer activo, trombofilia o antecedentes familiares de TEV¹⁴.

Ante un paciente sin antecedentes de TEV que va a estar expuesto a un riesgo de TEV transitorio, la instauración de las medidas terapéuticas de prevención del TEV evitarán complicaciones no deseadas a la persona y, con el cese de la exposición al riesgo transitorio de TEV, puede retornar sus rutinas previas. Pero, por otra parte, parece razonable preguntarse por el potencial impacto que puede tener en una persona que presenta eventos de TEV idiopáticos y su manejo a lo largo del tiempo, la instauración de un tratamiento preventivo y la modificación de los estilos de vida⁵.

7. Determinación del riesgo de recurrencia de TEV. Estratificación de riesgo, modelos predictivos

Están descritos diferentes factores relacionados de forma individual con mayor riesgo de recidiva o recurrencia de TEV, que se combinan de forma particular en cada paciente. Para facilitar la estimación individual del riesgo de recurrencia se han definido escalas de riesgo, basadas en modelos estadísticos, que analizan la importancia de las diferentes variables en la aparición del TEV recurrente, relacionadas con aspectos clínicos del paciente o genéticos¹⁵⁻²⁰.

Algunos de los modelos desarrollados para predecir recurrencia de TEV en pacientes con ETV no provocada se describen en la **tabla 1**. *Modelos predictivos diagnósticos para la clasificación del riesgo de recurrencia de TEVnp.*

Tabla 1. Modelos predictivos diagnósticos para la clasificación del riesgo de recurrencia de TEVnp.

ESCALA	ESCALA KHORANA ²⁰	ESCALA THROLY ¹⁹	ESCALA DE RODGER ¹⁵	MODELO VIENNA ¹⁶	ESCALA DASH ¹⁷	ESCALA DAMOVES ¹⁸
Diseño estudio y muestra	Prospectivo. 2701 p. con cáncer	Prospectivo. 1236 p. con linfoma	Prospectivo. 314 mujeres	Prospectivo. 929 pacientes	Prospectivos. 1818 pac	Prospectivo. 398 pacientes
Recurrencia TEV. n; %.	60; 2,2%	65; 5,3%	28; 8,9%	176; 18,9%	239; 13,1%	65; 16,3%
Variables predictorias (factores de riesgo)	<ul style="list-style-type: none"> Tumor primario* Plaquetas pre-QT Hb Tto. con FEE. Leucocitos pre-QT IMC 	<ul style="list-style-type: none"> TEV/IAM/ictus previo Movilidad ↓: ECOG 2-4 IMC ≥30Kg/m² Localización extranodal Afectación mediastínica Neutrófilos <1x10⁹/L Hb <100g/L 	<ul style="list-style-type: none"> Edad ≥65 años Signos de S^{me}Pt (hiperpigmentación, edema o enrojecimiento) en EEII. IMC ≥ 30 Kg/m² Dímero-D ≥ 250 ng/mL 	<ul style="list-style-type: none"> Sexo Localización ETV** Dímero-D 	<ul style="list-style-type: none"> Sexo Edad ≤50 años Dímero-D Terapia hormonal (THS/ACO)[§] 	<ul style="list-style-type: none"> Sexo Edad Dímero-D anormal[¶] IMC ≥ 30 Kg/m² Trombofilia genética[Ⓞ] Venas varicosas (EEII) Factor VIII
t estimación riesgo	Mediana 2,5 meses	3 meses	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses
Umbrals de riesgo	Khorana: 0 puntos: Riesgo bajo 1-2 ptos: R. intermedio ≥3 ptos: R. alto	ThroLy: ≤1 pto: Riesgo bajo 2 ó 3 ptos: R. intermedio ≥4: R. alto	≤ 1 factor de riesgo (riesgo anual bajo < 3%) ≥ 2 factores de riesgo (riesgo anual alto > 10%)	≤ 180 ptos ¹⁸ (riesgo anual bajo 4,4%)	DASH: ≤ 1 (riesgo anual bajo 3,1%) ≥ 2 (r. anual alto ≥ 6,4%)	<11,5 ptos (riesgo anual bajo <5%)
Escalas o nomogramas	Puntuación de 0 a 6 puntos. <ul style="list-style-type: none"> Tumor: <ul style="list-style-type: none"> riesgo muy alto (2 ptos) riesgo alto (1 pto) riesgo bajo (0 ptos) Plaquetas pre-QT: <ul style="list-style-type: none"> ≥350x10⁹/L (1pto) Hb <100g/L o tto FEE (1 pto) Leucocitos pre-QT: <ul style="list-style-type: none"> >11x10⁹/L (1 pto) IMC ≥35Kg/m² (1 pto) 	Puntuación de 0 a 10 puntos. <ul style="list-style-type: none"> TEV/IAM/ictus previo (2 ptos) Movilidad ↓ ECOG 2-4 (1 pto) IMC ≥30Kg/m² (2 ptos) Localización extranodal (1 pto) Afectación mediastino (2 ptos) Neutrófilos <1x10⁹/L (1pto) Hb <100g/L (1 pto) 	Ver variables predictorias en esta tabla) Mínimo: 0 factores de riesgo Máximo: 6 factores de riesgo	Valores entre 0 y 350 puntos*** <ul style="list-style-type: none"> Sexo: varón/mujer: 60 / 0 ptos TVP distal/proximal/EP: 0/70/90 ptos Dímero-D alterado (continua): Máximo / Mínimo: Entre 0 y 350 ptos 	Puntuación de (-2) a 4 ptos <ul style="list-style-type: none"> Varón/mujer: +1 / 0 ptos Edad: ≤ 50a/>50: +1 / 0 ptos Dímero-D: ≥500 ng/mL (+2 ptos) Tto Hormonal (-2 ptos) Solo mujeres.	Puntuación entre 0 y 30 ptos. <ul style="list-style-type: none"> Sexo, varón/mujer: +2 / 0 ptos Edad (por décadas): Entre 0,5 y 6 ptos Dímero-D alterado: Sí/No: 4,5 / 0 ptos IMC (Kg/m²): <30 / ≥30: 0 / 2,5 ptos Trombofilia gen.: Sí/No: 2,5 / 0 ptos Venas varicosas: Sí/No: 2,5 / 0 ptos Niveles factor VIII: Continua (correlación +)
Validación interna (método)	Sí (Split-sample cross validation) [‡]	Sí (Split-sample cross validation) [‡]	Sí (Split-sample cross validation) [‡]	Sí (Bootstrap cross-validation) [£]	Sí (Bootstrap cross-validation) [£]	Sí (Bootstrap cross-validation) [£]
Validación externa (fuente)	Sí. Overvad et al. 2022 ²¹	NO	Sí [§] . Rodger et al. 2017 ²²	Sí. Marcucci et al. 2015 ²³	Sí. Tosetto et al. 2017 ²⁴	NO

ACO: Anticonceptivos orales. **DAMOVES score** (Dímero D, Edad, Mutación, Obesidad, Venas varicosas, Factor VIII, Sexo). **DASH score** (Dímero D, Edad, Sexo, terapia hormonal en mujeres). **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group. **EEII:** Extremidades inferiores. **EP:** Embolia pulmonar. **ETV:** Enfermedad tromboembólica. **FEE:** Fármaco Estimulante de la Eritropoyesis. **Hb:** Hemoglobina. **IMC:** Índice de masa corporal. **Ptos:** Puntos. **QT:** Quimioterapia. **S^{me} Pt:** Síndrome post-trombótico. **t:** tiempo. **TEV:** Tromboembolismo venoso. **TEVnp:** Tromboembolismo Venoso no provocado. **THS:** Terapia hormonal sustitutiva. **TVP:** Trombosis venosa profunda.

*: Localización tumor primario: 2 puntos si riesgo muy alto (estómago, páncreas); 1 punto si riesgo alto (pulmón, linfoma, ginecológico, vejiga, testicular); 0 puntos si riesgo bajo (mama, colorrectal, cabeza y cuello).

** : Localización ETV: Localización del primer evento tromboembólico (TVP distal, TVP proximal, EP).

***: Nomograma VIENNA: A cada factor de riesgo se le da un valor entre 0 y 100 puntos. La suma de los tres valores dados a cada factor de riesgo se traslada a una escala de 0 a 350 puntos.

§: El dímero D se consideró positivo si era anormal en una prueba cualitativa en una medición tomada mientras se tomaba acenocumarol, que generalmente se realizaba 1 ó 2 semanas antes de suspender dicho tratamiento.

Ⓞ: Trombofilia genética: definida como presencia de mutación heterocigota del factor V de Leiden o para el gen G20210A de la protrombina.

‡: Split-sample cross validation: Validación cruzada de submuestras (500 submuestras). Cada submuestra consistió en pacientes elegidos al azar de la población de estudio. El tamaño de cada submuestra fue del 50% de la población de estudio. Se rechazaron reglas de decisión en la que cualquiera de las 500 muestras tuviera un riesgo anual de recurrencia superior al 3%.

£: Bootstrap: Técnica de simulación, consiste en generar observaciones a partir de la distribución de la muestra original de pacientes disponibles. En cada simulación se obtiene una muestra típicamente del mismo tamaño que la muestra original. La muestra simulada se genera mediante un proceso de selección aleatorio de individuos de la muestra original. Esta selección se realiza con reemplazamiento, es decir en cada paso de la simulación cada individuo del conjunto de datos es elegible independientemente de si ha sido seleccionado o no en un paso anterior. Por tanto, en cada muestra Bootstrap algunos de los individuos pueden estar representados varias veces y otros pueden no aparecer ninguna.

§: La validación externa se ha realizado tanto en mujeres como en varones.

En la práctica clínica actual, las mutaciones de FVL (F5 rs6025) y PT (G20210A; F2 rs1799963) se utilizan como marcadores para clasificar al paciente según su riesgo de TEV^{3,4}, pero se consideran insuficientes para una clasificación precisa del riesgo, tal como se pone de manifiesto en los modelos predictivos diagnósticos descritos en la tabla 1¹⁵⁻¹⁷, que ninguno los incluye en el modelo, con la salvedad de la escala DAMOVES¹⁸.

Así mismo, la comprensión de las pruebas para la detección de estados con mayor tendencia a padecer TEV debe mejorarse. El objetivo previsto es detectar estados protrombóticos hereditarios o adquiridos, actualmente conocidos que predisponen a TEV, por lo que hay quienes sugieren que las pruebas deben usarse para ayudar a evaluar el riesgo de TEV recurrente en pacientes después de su primer evento no provocado. Sin embargo, estas pruebas generalmente aportan poco al manejo clínico de los pacientes por, entre otras, las siguientes razones⁵:

- La ausencia de una trombofilia hereditaria en un paciente con historial familiar no excluye un defecto hereditario, ya que solo alrededor del 50% de las familias con historial de TEV serán diagnosticadas con una trombofilia actualmente reconocida. Además, los factores clínicos son determinantes más importantes del riesgo de TEV recurrente.
- Que una persona sea diagnosticada y etiquetada por trombofilia puede agregar ansiedad y medicalización innecesarias. Las personas con trombofilia hereditaria de bajo riesgo, como el FVL heterocigoto, probablemente nunca tendrán un evento de TEV y tampoco tienen un mayor riesgo de TEV recurrente.
- La utilidad de alguna de estas pruebas como el FVL en población, por ejemplo, de raza negra, ya que esta mutación raramente se observa en este grupo poblacional.

Thrombo in Code®, desarrollado por Soria et al.⁴, se presenta como un algoritmo para evaluar el riesgo individual de una persona y clasificarla por su riesgo para desarrollar TEV. Esta herramienta ofrece una puntuación del riesgo individual, y tiene en cuenta variables clínicas y variantes genéticas de baja frecuencia que ofrecen razones de probabilidad altas para la trombosis, así como alelos de riesgo habituales que ofrecen OR bajas³. (ver **tabla 2**. *Thrombo in Code®. Variantes genéticas incluidas en el modelo y sinonimia*)

Tabla 2. Thrombo in Code®.
Variantes genéticas incluidas en el modelo y sinonimia

N	VARIANTE	SINONIMIA	PROTEÍNA CODIFICADA
1	rs118203905	Hong Kong (Arg306Gly)	Factor V
2	rs118203906	Cambridge (Arg306Thr)	
3	rs121909548	AT de Cambridge	Serpina C1 (AT)
4	rs1799963	G20210A	Factor II (Protrombina)
5	rs1801020		Factor XII
6	rs2232698		Serpina A10
7	rs5985		Factor XIII
8	rs6025	Leiden (Arg506Gln)	Factor V
9	rs7853989		ABO (portadores A1)
10	rs8176719		
11	rs8176743		
12	rs8176750		

AT: Antitrombina
Fuente: Salas et al.³ y Soria et al.⁴

“Thrombo inCode® se presenta como un producto sanitario para diagnóstico in vitro cuyos resultados permiten evaluar junto con los datos clínicos, el riesgo de desarrollar un evento TEV³.

En este contexto hay investigadores que consideran que integrar las múltiples capas de información (clínica, plasmática y genética) específica de cada paciente puede permitir obtener una visión global de la fisiopatología del TEV, de forma que permita prever el riesgo y administrar un tratamiento profiláctico adecuado solo a los pacientes que lo necesiten⁴ en el marco de la medicina de precisión.

Esta situación de incertidumbre sobre el uso de pruebas genéticas para evaluar el riesgo de desarrollar nuevos eventos de TEV y específicamente, la incertidumbre relacionada con las variantes genéticas evaluadas por Trombo inCode®, hace que sea necesario realizar una evaluación comparada con las pruebas clínico-genéticas empleadas actualmente y determinar lo que aportan respecto a la capacidad de clasificación de las personas por su riesgo de recidiva de TEV.

Por todo lo expuesto anteriormente, el informe se centra en la vertiente predictiva del modelo propuesto con Thrombo inCode® para la estimación del riesgo individual de desarrollar un evento TEV y/o abortos espontáneos de repetición (AER) en mujeres en edad fértil, si modifica las decisiones terapéuticas de los profesionales sanitarios con la información

que aporte el modelo predictivo y, si es posible, la eficiencia de su incorporación en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS.

Objetivos

- Evaluar si la herramienta clínico genética-Thrombo inCode® para la clasificación de personas de alto riesgo de TEV y /o AER resulta más precisa que las herramientas que se emplean habitualmente y que incluyen, entre sus componentes el FVL y PT.
- Explorar si la incorporación de esta prueba al proceso de clasificación de personas por su riesgo de TEV y/o AER modifica las decisiones terapéuticas y, consecuentemente, el riesgo de recurrencias.
- Valorar la eficiencia de Thrombo inCode® en el SNS frente a las herramientas que habitualmente se emplean y que en sus modelos pronósticos incluyen las pruebas genéticas de FVL y PT.

Con ello, lo que se persigue es conocer si Thrombo inCode® reduce el número de personas que son clasificadas como de bajo riesgo con otras herramientas de clasificación de riesgo, siendo realmente personas de alto riesgo y que, consecuentemente, se beneficiarían de intervenciones preventivas o terapéuticas o viceversa.

Alcance del informe

En este informe se consideraron, siguiendo la definición de la *Food & Drug Administration* (FDA)²⁵, las variantes genéticas analizadas como biomarcadores pronóstico y como biomarcadores diagnósticos, así como su empleo en la clínica mediante Thrombo inCode® como un modelo pronóstico y diagnóstico^{26,27}.

No se contempló su aplicación en: población general sin antecedentes de TEV, personas que van a ver incrementado su riesgo de TVE provocado por una situación de riesgo transitorio, personas con antecedentes familiares de TEV sin eventos propios (se considera que, su uso en la población general o en estos grupos de personas puede generar o añadir un grado de ansiedad innecesario y, existe la posibilidad de que nunca padezcan un fenómeno TEV, pudiendo verse expuestas al empleo de medidas de tromboprofilaxis farmacológica no exentas de riesgo y con un potencial beneficio nulo o marginal en su caso), mujeres con embarazo por fecundación in vitro y sin antecedentes personales de AER y TEV, personas que cuentan ya con un estudio de trombofilia congénita o adquirida y clasificadas como

de alto riesgo trombótico (déficit de antitrombina, déficit de PS, PC, mutaciones homocigotas de FVL o PT y dobles heterocigotas, así como presencia de anticuerpos antifosfolípido asociados a TEV cumpliendo criterios de síndrome antifosfolípido) o, como prueba diagnóstica en la determinación de la existencia o no de las posibles variantes genéticas.

Metodología

1. Pregunta de investigación

La pregunta de investigación planteada en este informe contempla varios aspectos de la evaluación de Thrombo Incode® que permiten estructurar la información en los siguientes apartados: el primero sobre la evaluación de la capacidad predictiva de Thrombo inCode®, el segundo respecto al análisis de la modificación de decisiones terapéutico-preventivas derivadas a partir de la estimación individual de riesgo de TEV y/AER, en tercer lugar, complicaciones como recurrencias de TEV y/o AER y eventos hemorrágicos observados en el seguimiento de los pacientes y por último, el análisis de la vertiente económica de Thrombo inCode comparada con la práctica habitual basado en estudio comparado con otros modelos predictivos que incluyan o no el FVL y/o PT.

Se estructura la pregunta, siguiendo el formato PICO en los siguientes términos:

Población: Persona con antecedentes de evento TEVnp o SPT asociado a EVC y/o AER (a las que se ve necesario determinar si presentan un riesgo alto de TEV y/o AER).

Intervención: Empleo del modelo con doce variantes genéticas de Thrombo inCode®. Este modelo se desarrolla teniendo presente las variables: sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), presencia de diabetes, hábito tabáquico, historia familiar de trombosis (y en mujeres, se incluye el estado de embarazo y uso de ACO).

Comparador: Modelos predictivos desarrollados con variables clínicas que contemplen o no la inclusión de las variantes genéticas del FVL y de la PT.

Resultados:

- Análisis del valor predictivo incremental.
- Modificación de las decisiones clínico terapéuticas – preventivas.
- Recurrencias de TEV y/o AER.
- Aparición de eventos hemorrágicos.
- Análisis de eficiencia del uso de Thrombo inCode® frente a las herramientas habituales (si procede): ratio coste-efectividad

incremental (RCEI), años de vida ajustados por calidad (AVAC) o costes de los diferentes modelos predictivos analizados.

Dada las características de este informe sobre modelos predictivos y la no participación de pacientes, no se ve necesario la realización de la determinación de la importancia relativa de los desenlaces, respecto a los modelos pronósticos como propone la metodología GRADE (*Grading of recommendations, Assessment and Evaluation*)²⁸.

2. Criterios de selección de estudios

Los criterios de selección de los estudios fueron:

Criterios de inclusión:

Población: Pacientes con antecedentes de evento TEV_{np} o SPT asociado a EVC y/o AER (a los que se ve necesario determinar si presentan un riesgo alto de TEV y/o AER) o con las siguientes entidades siguiendo la edición electrónica de la CIE-10-ES²⁹: D68, I21, I26, I63, I64, I65, I66, I74, I81, I82, O03, O15, O22, O87, O88.

Intervención: Aplicación de Thrombo inCode® para la clasificación de la persona según la estimación del riesgo de aparición de eventos TEV y/o AER. Incluye parámetros tanto genéticos como clínicos.

Comparación: Aplicación de otros modelos pronóstico para la clasificación de la persona según la estimación del riesgo de aparición de eventos TEV y/o AER. Contienen variables clínicas con la posibilidad de incluir modelos que contemplen la inclusión de alguna variante genética.

Resultados: Estudios que posibiliten el cálculo del valor predictivo incremental o analicen la modificación de las decisiones clínicas con el uso de Thrombo inCode®, respecto a recurrencia de evento de TEV y/o AER o analicen la vertiente económica de su uso.

Diseño de estudio:

- *Para el valor predictivo incremental:* revisiones sistemáticas de estudios de modelos pronósticos y/o estudios originales de modelos pronóstico.
- *Para la modificación de decisiones clínicas:* Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, de estudios observacionales con grupo de comparación, de estudios de diseño antes-después, así como estudios originales citados.

- *Para la aparición de eventos TEV y/o AER:* Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, estudios observacionales con grupo de comparación, así como estudios originales citados.
- *Para la eficiencia:* Revisiones sistemáticas de evaluaciones económicas o evaluaciones económicas completas.

Criterios de exclusión:

Población: Personas con TEVp, o sin antecedentes de TEV, SPT asociado a EVC y/o AER.

Intervención: Estimación del riesgo y clasificación del mismo para la aparición (recurrencia) de eventos TEV y/o AER que incluyan en el modelo pronóstico dispositivos diferentes a Thrombo inCode®.

Comparación: Estimación del riesgo y clasificación del mismo para la aparición de eventos TEV y/o AER con modelos que contemplen análisis bivariantes o de asociación con factores genéticos o clínicos.

Resultados: Procedentes de modelos univariantes o no muestren resultados de interés para la pregunta de investigación.

Diseño de estudio: Revisiones no sistemáticas, publicaciones sin resumen, presentación de resúmenes a congreso, cartas al editor, editoriales, estudios sin grupo de comparación o estudios cuyo objetivo sea identificar factores de riesgo asociados a los eventos analizados en el presente informe.

Filtros empleados: lengua en castellano, inglés y francés

3. Búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia científica consultando las siguientes fuentes de información: Pubmed, Embase, The Cochrane Library y CRD databases.

Se añadió una búsqueda de informes de evaluación de tecnologías sanitarias en la Web de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), y en la base de datos de la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA). Además, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en curso, en las bases de datos de registros: el registro de Clinical Trial Registry, International Standard Randomised Con-

trolled Trial Number Register (ISRCTN), en la plataforma de registro de la OMS y en el registro europeo (*European Union Clinical Trial Register*).

Se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica para cada fuente de información consultada utilizando términos de lenguaje libre y descriptores adaptados a cada una de las bases de datos consultadas. Se describen las estrategias de búsqueda bibliográfica y las fuentes de información consultadas en el **anexo 1**. Los resultados de la búsqueda fueron incluidos en el gestor bibliográfico EndNote X9.3.3 (Bld 13966).

El periodo de búsqueda establecido fue desde el 1 de enero de 2010 al 6 de octubre de 2022 y se crearon alertas bibliográficas, hasta que se produzca el cierre de la edición del informe con el objetivo de identificar los estudios relacionados con el motivo de este informe y que puedan ser publicados en este periodo de tiempo.

4. Selección de estudios

Participaron 2 personas del equipo en la selección de los estudios que se incluyeron en el informe. Inicialmente, se realizó un primer cribado bibliográfico en la selección de estudios mediante la lectura del título y resumen de todas las referencias bibliográficas identificadas en la búsqueda, siendo seleccionados inicialmente para su lectura a texto completo, aquellos que eran pertinentes para la pregunta de investigación o los que no ofrecían suficiente información para descartarlos en esta etapa.

En una segunda etapa, tras la lectura a texto completo de los estudios seleccionados en el primer cribado, se realizó un segundo cribado bibliográfico siendo incluidos como fuente de evidencia los que cumplían los criterios de selección. En caso de existir discordancia respecto a la inclusión o exclusión de algún estudio entre evaluadores, se consiguió el consenso en todos los casos de discrepancia. No fue necesario consultar con un tercer evaluador para alcanzarlo.

En el **anexo 2** se muestra el diagrama de flujo que describe el proceso de identificación y selección de los estudios. En el **anexo 3** se muestra la tabla que describe los estudios que fueron excluidos tras su lectura a texto completo y el motivo que justificó su exclusión.

Tras la selección a texto completo de los estudios procedentes de los resultados de la búsqueda bibliográfica, los mismos se clasificaron en función del apartado al que podían dar respuesta (predicción, decisiones clínicas, aparición de recurrencias o eficiencia).

5. Extracción de datos

En la extracción de datos se incluyó entre las variables recogidas de cada estudio, información general como el autor, año de publicación, ámbito de realización, periodo de realización, objetivos del estudio, características de los pacientes, así como de la intervención, el comparador y variables de resultado o desenlaces considerados. Para los desenlaces específicos relacionadas con modelos de predicción, se recopilaron los factores predictores utilizados, método empleado para el desarrollo y validación (interna, externa) del modelo, estimación de la asociación de cada predictor con el desenlace final del modelo (método por regresión logística mediante OR, o por regresión de Cox como hazard ratio (HR)), estimadores de discriminación^a(AUC, estadístico C), de calibración (cálculo de la bondad de ajuste del modelo mediante el test de Homer-Lemeshow) y reclasificación (mediante el índice de reclasificación neto -NRI), así como, de utilidad clínica o beneficio neto (BN)³⁰.

En caso de no disponer de los estimadores del NRI y BN, estos fueron calculados con el objetivo de evaluar el rendimiento incremental del nuevo modelo³¹. Se ha evitado el uso de estos estimadores para el contraste de hipótesis^{32,33}, y se ofrecen los intervalos de confianza para la estimación de la precisión del NRI global como el NRI de las personas con eventos y sin eventos. Ver **anexo 4**.

Además, se han proporcionado las estimaciones del número necesario a cribar (NNC) que fue propuesto por Rembold³⁴ como extensión de la aplicabilidad del número necesario a tratar (NNT)³⁵ para cada modelo predictivo evaluado.

Se elaboraron las tablas de clasificación para personas con el evento (TEV) y personas sin el evento con el modelo antiguo y con el nuevo modelo. Dado que se encontraron estudios que ofrecían únicamente los estimadores de sensibilidad y especificidad, dada una prevalencia específica de eventos, se calcularon los diferentes componentes de una tabla 2x2 de pruebas diagnósticas. La mejora en la reclasificación se cuantificó mediante la suma de las diferencias de las proporciones entre quienes fueron reclasificados como nuevas personas con alto riesgo de TEV (nuevos verdaderos positivos (VP)) y la proporción de personas que fueron reclasificadas como personas con bajo riesgo de ETV (nuevos falsos negativos (FN)) en personas que desarrollaron un TEV y, la proporción de personas que fueron

a AUC o estadístico C. Su interpretación consiste en la probabilidad de clasificación correcta para un par de pacientes con y sin resultado evaluado.

reclasificadas como de menor riesgo de TEV (nuevos verdaderos negativos (VN)) menos la proporción de personas que fueron reclasificadas como de alto riesgo de TEV (nuevos falsos positivos (FP)) entre aquellas personas que no desarrollaron TEV³¹.

Para el cálculo de NRI (ver **glosario**) se ha utilizado la fórmula planteada por Pencina et al, que permite evaluar si el nuevo modelo pronóstico mejora la capacidad de clasificación de los pacientes^{31,36} y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%)³³.

Se ha calculado la diferencia del BN como medida de evaluación de la utilidad clínica incremental (Δ UC) de los modelos predictivos analizados. Para ello, se calcularon las reclasificaciones de VP y las FP (esta última ponderada por el cociente entre la prevalencia de eventos y su complementario)³⁰. La fórmula para el cálculo del BN se muestra en el **glosario** (*Utilidad clínica*).

Para la determinación de los estimadores de reclasificación de pacientes y utilidad clínica de los nuevos modelos predictivos de riesgo, se diseñó “*ad hoc*” una herramienta en Excel. Ver **anexo 4**.

Para la recogida de datos de los estudios, se diseñó una ficha de recogida de información, adaptando el formato y contenido para la descripción de los estudios sobre modelos predictivos, siguiendo las recomendaciones propuestas por la herramienta *Prediction model Risk Of Bias ASsessment Tool* (PROBAST)²⁶, que propone la aplicación en esta etapa del Checklist *Checklist for Critical Appraisal and data extraction for Systematic Review of Prediction Models Studies* (CHARMS)³⁷. Esta metodología, en consonancia con la propuesta por Cochrane²⁶ y para estandarizar la extracción de datos, dio lugar a la consulta de un trabajo sobre modelos pronósticos publicada por Cochrane³⁸. En la ficha fueron incluidos los aspectos más importantes de evaluación de los modelos^{27,37} analizados que, se pueden consultar en los anexos 5, 7 y 8.

6. Evaluación de la calidad de los estudios

Para la valoración de la calidad metodológica de los estudios se realiza con herramientas específicas en función del diseño de estudio evaluado. Para estudios pronósticos se empleó la herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo en modelos predictivos PROBAST²⁶ que cuenta con 20 ítems agrupados en 4 dominios: participantes (2 ítems), factores predictores (3), resultados (6) y análisis del modelo (9) y, para la evaluación de evaluaciones económicas la herramienta de lectura crítica (FLC 3.0) de OSTEBA³⁹.

Para el análisis de los desenlaces, se utilizó el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment and Evaluation*)^{40,41}, que permite evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones en el contexto del desarrollo de la evaluación de tecnologías sanitarias⁴² y por el que se clasificó la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja o muy baja, de cada uno de los desenlaces, teniendo en cuenta las limitaciones en el diseño de los estudios, inconsistencia entre los resultados de diferentes estudios, la existencia de evidencia directa o indirecta, la imprecisión de los estimadores de efecto y el sesgo de publicación⁴³.

Resultados

No se han identificado estudios que evalúen la modificación de las decisiones terapéuticas tras la aplicación de Thrombo inCode® ni su asociación a la aparición de recurrencias de TEV y/o AER o la identificación de eventos hemorrágicos. Tampoco se han identificado estudios que desarrollaran y evaluaran el uso de Thrombo inCode® en modelos pronóstico propiamente dicho, siguiendo la definición de la FDA²⁵. Dado que los estudios identificados se centran en el desarrollo (y en algunos casos la validación) de modelos de predicción diagnóstica, no se ha considerado necesario el uso de la metodología GRADE debido a que GRADE se ha desarrollado para abordar preguntas sobre estrategias o intervenciones, no se ha desarrollado para preguntas sobre el riesgo o el pronóstico, aunque la evidencia sobre el riesgo o el pronóstico puede ser relevante⁴⁰.

1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

De un total de 318 referencias, se descartaron 144 duplicados y, por título y resumen, 161 estudios. Se solicitaron 13 estudios a texto completo. En el proceso de lectura, se identificó por búsqueda inversa y solicitó un estudio⁴⁴, y por búsqueda manual se identificó un segundo estudio más⁴⁵. Se seleccionaron tras lectura a texto completo un total de 8 estudios por cumplir con los criterios de inclusión^{3,4,44-49} y se descartaron los 7 estudios restantes⁵⁰⁻⁵⁶ (ver **anexos 2 y 3**).

2. Resultados sobre eficacia, efectividad y seguridad del modelo diagnóstico

Para el análisis se seleccionaron 8 estudios, 7 de ellos son estudios sobre modelos predictivos diagnósticos^{3,4,44-48} y el octavo se trata de una evaluación económica⁴⁹.

Los estudios incluidos se han clasificado, en función de la población de estudio, en 3 grupos: un primer grupo de estudios realizados en población con cáncer⁴⁵⁻⁴⁸, un segundo grupo de estudios realizados en población general con antecedentes de TEV^{3,4} y un tercer grupo que incluye el estudio que analiza el riesgo de AER en mujeres en edad fértil⁴⁴.

La presentación de los resultados se realiza en función de la población de estudio considerada, haciendo una descripción general de los estudios y de la evaluación de la calidad de los modelos predictivos evaluados con la herramienta PROBAST²⁶.

Tras la realización de la revisión sistemática, algunas de las publicaciones incluidas emplean el dispositivo Thrombo inCode® con un número menor de PSN⁴⁴ y otras publicaciones que, con otros nombres, utilizan varios de los PSN con los que se comercializa Thrombo inCode®, motivo por el que se han incluido también en el análisis comparado con modelos antiguos como “Khorana score”, “Khorana score+CDS” y “ThroLy score”. Ver **tablas 3, 7 y 11**.

2.1. Evaluación de modelos predictivos de diagnóstico sobre clasificación del riesgo de TEV en población con cáncer

Descripción general de los estudios

Los cuatro estudios analizados son observacionales prospectivos, todos ellos realizados en España, con una clasificación de personas por su riesgo (alto o bajo) tras hacer un seguimiento a 6 meses y con la incorporación en los modelos de variantes genéticas⁴⁵⁻⁴⁸.

El modelo “TiC-Onco risk score”, presentado por Muñoz et al. 2018, cuenta con proceso de validación interna⁴⁸ y, el modelo “ONCOTHROMB score” presentado por Muñoz et al. en el año 2023 es el único que cuenta con un proceso de validación externa a partir de la *Vienna Cancer and Thrombosis Study population*⁴⁵. Ambos estudios, para el desarrollo de los modelos, contaron con los datos obtenidos de la población de estudio ONCOTHROMB12-01 (NCT03114618).

El modelo “TiC-LYMPHO score” se desarrolló en pacientes con linfoma (208 pacientes)⁴⁶. Los tres modelos restantes se desarrollan con pacientes con cáncer de colon, páncreas, gástrico, pulmón^{45,47,48} y esófago^{45,48}. Todos estos trabajos incorporan en los nuevos modelos predictivos, el estudio de perfiles genéticos relacionados con un estado de trombofilia; en concreto, los *polimorfismos de un solo nucleótido* (PSN). Ver **glosario**.

Los investigadores que desarrollan los modelos “TiC-LYMPHO score”⁴⁶ y “TiC-Onco risk score”⁴⁸ lo hacen con las mismas cuatro variantes genéticas, “ThromboinCode (TiC) score” desarrolla un modelo con 12 variantes⁴⁷, y “ONCOTHROMB score” desarrolla el modelo con 9 varian-

tes⁴⁵. Ver **tabla 3**. *Variantes genéticas incluidas en los modelos predictivos diagnósticos en población con cáncer.*

Tabla 3. Variantes genéticas incluidas en los modelos predictivos diagnósticos en población con cáncer

N	PSN	BASTOS 2021 ⁴⁶	MARTÍN 2016 ⁴⁷	MUÑOZ 2018 ⁴⁸	MUÑOZ 2023 ⁴⁵	PROTEÍNA CODIFICADA
1	rs11696364	-	-	-	Sí	
2	rs118203905	-	Sí	-	-	Factor V, Hong Kong
3	rs118203906	-	Sí	-	-	Factor V, Cambridge
4	rs121909548	-	Sí	-	-	Serpin C1, Antitrombina
5	rs169713	-	-	-	Sí	
6	rs1799963	-	Sí	-	-	Factor II, Protrombina
7	rs1801020	-	Sí	-	-	Factor XII
8	rs2227631	-	-	-	Sí	Serpina 1
9	rs2232698	Sí	Sí	Sí	Sí	Serpin A10
10	rs268	-	-	-	Sí	LPL
11	rs4524	Sí	-	Sí	Sí	Factor V
12	rs5110	-	-	-	Sí	APOE-4
13	rs5985	Sí	Sí	Sí	-	Factor XIII
14	rs6003	-	-	-	Sí	
15	rs6025	Sí	Sí	Sí	Sí	Factor V Leiden
16	rs7853989	-	Sí	-	-	ABO (portadores A1)
17	rs8176719	-	Sí	-	-	
18	rs8176743	-	Sí	-	-	
19	rs8176750	-	Sí	-	-	
Modelos		TiC-LYMPHO score	TiC score	TiC-Onco risk score	ONCO-THROMB score	
ABO: Grupo sanguíneo ABO. APOE-4: Apolipoproteína E 4. LPL: Lipoprotein lipasa. PSN: Polimorfismo de un solo nucleótido.						

En los cuatro estudios, los nuevos modelos desarrollados para la clasificación de pacientes por su riesgo alto o bajo de desarrollar TEV se comparan con modelos antiguos que no cuentan con componentes genéticos en el modelo⁴⁵⁻⁴⁸. El modelo “Khorana score”²⁰ se emplea en los cuatro estudios como modelo antiguo de comparación. Además, en Martín et al.⁴⁷ la comparación del modelo “TiC score” se realiza con una variante del modelo “Khorana score” denominada “Khorana score + CDS” que incluye en el modelo, el tipo de tumor y el estadio del mismo. En el estudio de pacientes con linfoma⁴⁶ se añade un modelo más, denominado “ThroLy score”¹⁹ como modelo antiguo de comparación.

El desenlace a estudio es la aparición de eventos de TEV y 3 de los 4 estudios tienen en cuenta la presentación clínica de dichos eventos, distinguiendo entre TVP, EP y TVI^{45,46,48}.

La incidencia de TEV en un periodo de tiempo de 6 meses fue del 14,9% (31/208) en pacientes con linfoma⁴⁶ y, para el resto de pacientes con otros cánceres, la incidencia varió entre el 17,9% (65/364) y el 23,1% (58/251)^{45,47,48}.

Se debe tener en cuenta que los modelos desarrollados en los estudios seleccionados tratan de mejorar la capacidad de identificar personas que, por sus características y susceptibilidad a desarrollar TEVnp, podrían verse beneficiadas por la instauración de un tratamiento de trombo profilaxis. Es decir, estos modelos deben observarse como modelos de predicción diagnóstica en los que se estima la probabilidad de que una condición objetiva esté presente actualmente (en este caso, riesgo alto o bajo de padecer un TEVnp) y no como modelos pronóstico, en los que se estima la probabilidad de que ocurra un evento futuro. En todos los estudios seleccionados se cuenta con una muestra y un número de pacientes que presentan el evento a estudio. Por tanto, las decisiones clínicas que pueden adoptarse dependen de si la persona es clasificada (diagnosticada) como de alto o bajo riesgo de TEVnp y no por las probabilidades de desarrollar un evento a lo largo de un periodo de tiempo²⁶.

En el **anexo 5** se recogen las tablas de síntesis de los estudios seleccionados y que muestran los principales resultados.

Calidad de los estudios. Criterios de calidad PROBAST

El análisis de la calidad de los modelos predictivos diagnósticos se realizó con PROBAST²⁶ y se muestra en el **anexo 6** y un resumen en la **tabla 4**. Se describe el análisis de la calidad de cuatro modelos pero, realmente se ha tenido en cuenta también el modelo de validación externa realizado

por Muñoz et al. 2023⁴⁵ con la *Vienna Cancer and Thrombosis Study population*, tal como exige PROBAST²⁶. Los participantes (dominio 1), factores predictores (dominio 2) y resultados (dominio 3) se han clasificado como de riesgo bajo para los cuatro estudios. Las muestras de los estudios son representativas de la potencial población diana y, aunque no se observa la existencia de un enmascaramiento de los factores predictores y de los resultados a la hora de hacer el análisis de los modelos diagnósticos, se ha considerado que la valoración de unos y otros por parte de los investigadores no precisa de la interpretación de los resultados, sino de la observancia de unos umbrales para los factores predictores y unos criterios diagnósticos específicos para los eventos. Por tanto, se ha considerado muy poco probable que la objetividad de la evaluación se haya podido ver influenciada por el conocimiento previo de la información.

Tabla 4. Resumen de los resultados* PROBAST para los nuevos modelos desarrollados o validados en estudios de pacientes con cáncer

ESTUDIO	ROB				APLICABILIDAD			GLOBAL	
	PART.	PREDICT.	RES.	ANÁLISIS	PART.	PREDICT.	RES.	ROB	APLIC.
Bastos ⁴⁶	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Martín ⁴⁷	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Muñoz 2018 ⁴⁸	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Muñoz ^a 2023 ⁴⁵	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Muñoz ^b 2023 ⁴⁵	+	+	+	-	+	+	+	-	+

Aplic.: Aplicabilidad; **Part.:** Participantes; **Predict.:** Predictores; **Res.:** Resultados; **ROB:** Riesgo de sesgo.
a: Resultados del desarrollo del modelo ONCOTHROMB score con la población de estudio ONCOTHROMB12-01 (NCT03114618).
b: Resultados de la validación del modelo ONCOTHROMB score con la *Vienna Cancer and Thrombosis Study population*.
*: + indica ROB bajo / incertidumbre baja con respecto a la aplicabilidad; - indica alto ROB / alta incertidumbre con respecto a la aplicabilidad; y ? indica ROB poco claro / incertidumbre poco clara con respecto a la aplicabilidad.

El grado de incertidumbre sobre la aplicabilidad de los cuatro modelos fue bajo, por lo que serían de aplicación a nuestra población, pero en la evaluación del dominio 4 (análisis) se observa la existencia de limitaciones metodológicas importantes en los estudios analizados. En dos de los modelos nuevos desarrollados no cuentan con un proceso de validación interna ni externa^{46,47}, tres no comprobaron la calibración del modelo⁴⁶⁻⁴⁸ y uno de los estudios⁴⁵ excluyó del análisis a los participantes sin datos, cuando estos valores se podrían haber manejado mediante técnicas de imputación múltiple, por ejemplo. PROBAST exige que, para considerar un número adecua-

do de participantes con el desenlace, el número de eventos por variable sea ≥ 20 . Dado que los modelos que se están analizando no se presentan como un análisis de regresión multivariante y sí como un modelo univariante, se ha considerado que un número de eventos igual o superior a 20 es un número razonable de eventos²⁶.

Capacidad “discriminativa” de los modelos. Área bajo la curva ROC, índice de reclasificación neta y utilidad clínica de los nuevos modelos

Los cuatro nuevos modelos de predicción diagnóstica muestran mejoras estadísticamente significativas en la capacidad para distinguir entre personas con cáncer de riesgo alto y bajo, de padecer fenómenos de TEV⁴⁵⁻⁴⁸ en un periodo de tiempo de 6 meses, respecto a los modelos antiguos con los que se han comparado: “Khorana score”, “Khorana score + CDS” y “ThroLy score”.

En la **tabla 5** se muestran los resultados comparados del AUC para los modelos analizados.

Tabla 5. Resultados comparados del AUC para los modelos de predicción diagnóstica en pacientes con cáncer

ESTUDIO	MODELO ANTIGUO			MODELO NUEVO			VALOR P
	TIPO	AUC	IC95%	TIPO	AUC	IC95%	
Bastos ⁴⁶	Khorana score	0,503	0,431 a 0,574	TiC-LYMPHO score	0,780	0,723 a 0,837	< 0,0001
	ThroLy score	0,570	0,500 a 0,648				< 0,0001
Martín ⁴⁷	Khorana score	0,550	0,485 a 0,613	ThromboinCode score	0,700	0,636 a 0,753	< 0,05
	Khorana score + CDS	0,609	0,545 a 0,670				< 0,05
Muñoz 2018 ⁴⁸	Khorana score	0,580	0,510 a 0,650	TiC-Onco risk score*	0,734	0,667 a 0,790	< 0,001
				TiC-Onco risk score**	0,734	0,667 a 0,790	< 0,001
Muñoz 2023 ⁴⁵	Khorana score	0,580	0,510 a 0,650	ONCOTHROMB score	0,781	0,735 a 0,822	< 0,0001
	Khorana score	0,577	0,514 a 0,637	ONCOTHROMB score ^{&}	0,686	0,627 a 0,742	< 0,0001

*: El modelo TiC-Onco risk score emplea un índice de Youden (J) de 0,305. Punto de la curva ROC que ofrece una especificidad 80%, similar a la ofrecida por “Khorana score”.

** : El modelo TiC-Onco risk score emplea un índice de Youden (J) de 0,349, que se corresponde con el mejor J.

&: En este análisis de ONCOTHROMB score se emplea la *Vienna Cancer and Thrombosis Study population*

AUC: Area under the receiver operating characteristic curve (área bajo la curva ROC); IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Capacidad de reclasificación de los nuevos modelos frente a los modelos antiguos y utilidad clínica de los mismos en personas con cáncer.

El rendimiento incremental de los nuevos modelos frente a los antiguos se analizó mediante el cálculo del NRI y la utilidad clínica incremental (Δ UC). Ver **anexo 4**. Los resultados se muestran en la **tabla 6**.

Tabla 6. Resultados del rendimiento incremental de los nuevos modelos en personas con cáncer.

ESTUDIO	CM	RECLASIFICACIÓN. % (IC95%)			UTILIDAD CLÍNICA					
		NRI	NRIe	NRIne	Δ UC (%)	BN ₁ (%)	BN ₂ (%)	NNC	NNC ₁	NNC ₂
Bastos ⁴⁶	1	8,0 (-8,6 a 24,6)	87,1 (75,3 a 98,9)	-79,1 (-90,7 -67,4)	7,09 (3,6 a 10,6)	0,0	7,1	14	2832	14
	2	2,4 (-16,0 a 20,7)	87,1 (73,7 a 100)	-84,7 (-97,2 -72,3)	4,74 (0,7 a 8,8)	2,4	7,1	21	42	14
Martín ⁴⁷	3	76,2 (55,8 a 96,6)	58,6 (38,4 a 78,9)	17,6 (15,1 a 20,1)	5,62 (1,8 a 9,5)	2,4	8,0	18	42	12
	4	67,9 (45,5 a 90,4)	58,6 (36,2 a 81,0)	9,3 (8,0 a 10,6)	3,07 (-1,2 a 7,4)	5,0	8,0	33	20	12
Muñoz 2018 ⁴⁸	5*	-2,7 (-19,9 a 14,6)	-1,4 (-18,6 a 15,8)	-1,3 (-1,4 a -1,1)	-	-	-	-	-	-
	6*	6,2 (-2,1 a 14,6)	71,8 (67,6 a 76,1)	-65,6 (-72,8 -58,4)	5,55 (3,0 a 8,1)	0,8	6,4	18	125	16
Muñoz 2023 ⁴⁵	7*	30,0 (19,8 a 40,2)	63,1 (53,6 a 72,5)	-33,1 (-36,8 -29,3)	7,58 (4,6 a 10,6)	0,8	8,4	13	130	12
	8**	-6,8 (-28,3 a 14,8)	53,3 (33,2 a 73,4)	-60,1 (-67,8 -52,4)	-	-	-	-	-	-

Δ UC: Utilidad clínica incremental; BN₁: Beneficio neto del modelo antiguo; BN₂: Beneficio neto de modelo nuevo; CM: Comparación de modelos (y sus umbrales); J: índice de Youden; NNC: Número necesario a cribar; NNC₁: Número necesario a cribar con el modelo antiguo; NNC₂: Número necesario a cribar con el modelo nuevo; NRI: Índice de reclasificación neta del nuevo modelo; NRIe: NRI en personas con el evento; NRIne: NRI en personas sin el evento. TIC: ThromboinCode score.

Modelos antiguos vs. nuevos:

- 1: Khorana score (≥ 3) vs. TIC-LYMPHO score (J=0,480)
- 2: ThroLy score (≥ 4) vs. TIC-LYMPHO score (J=0,480)
- 3: Khorana score (≥ 3) vs. TIC score (J=0,348)
- 4: Khorana score + CDS (≥ 3) vs. TIC score (J=0,348)

Modelos antiguos vs. Nuevos (cont.):

- 5*: Khorana score (≥ 3) vs. TIC-Onco risk score (J=0,305)
- 6*: Khorana score (≥ 3) vs. TIC-Onco risk score (J=0,349)
- 7*: Khorana score (≥ 3) vs. ONCOTHROMB score (J=0,468)
- 8**: Khorana score (≥ 3) vs. ONCOTHROMB score (J=0,359)

*: El desarrollo del modelo se hace a partir de la población de estudio ONCOTHROMB12-01 (NCT03114618).

***: La validación externa del modelo se realiza con la *Vienna Cancer and Thrombosis Study population*.

A modo ejemplo, en personas con linfoma, el nuevo modelo de predicción diagnóstica “TiC-LYMPHO score” para un umbral con un índice de Youden (J) de 0,480, incrementa la tasa neta de verdaderos positivos (VP) en un 87,1% a la vez que incrementa la tasa neta de falsos positivos (FP) en un 79,1% respecto al “Khorana score”. Se extrae que, para el nuevo modelo, el NRI es de un 8,0% (IC95%: -8,6 a 24,6) respecto al modelo antiguo. Así mismo, al comparar la utilidad clínica incremental (Δ UC) entre el modelo “Khorana score” y “TiC-LYMPHO score” se muestra un incremento neto de las clasificaciones de VP del 7,09 %, es decir, con el nuevo modelo se identifican 7 personas más con un riesgo elevado de TEV por cada 100 personas examinadas, manteniendo constante el peso dado al número de personas clasificadas como falsos positivos. Dicho de otro modo, sería necesario aplicar el nuevo modelo “TiC-LYMPHO score” a 14 personas con linfoma para identificar a un VP más, utilizando el umbral señalado. Si el modelo antiguo de comparación es el “ThroLy score”, la tasa neta de VP se mantiene a expensas de incrementar la tasa neta de FP, identificando a 5 personas más con un riesgo elevado de TEV por cada 100 personas examinadas. En este caso, sería necesario aplicar el nuevo modelo “TiC-LYMPHO score” a 21 personas con linfoma para identificar a un VP más, utilizando el umbral señalado⁴⁶. Comparaciones 1 y 2 de la **tabla 6**.

En el estudio de Muñoz et al. 2018, desarrollaron el nuevo modelo “TiC-Onco risk score” con dos umbrales diferentes. En el primero de los modelos (comparación 5 de la **tabla 6**) se empleó el $J=0,305$, lo que mostró una reducción de la tasa neta de VP del 1,4% a la vez que incrementó en un 1,3% la tasa neta de FP⁴⁸. No se muestran resultados de utilidad clínica.

En el desarrollo del modelo propuesto por Muñoz et al. 2023 (comparación 7 de la **tabla 6**), el NRI muestra un valor del 30% con un incremento de la tasa neta de VP del 63,1% y un incremento de la tasa neta del FP del 33,1%. Cuando el modelo es validado con una población diferente (comparación 8 de la **tabla 6**), el NRI nos muestra un resultado negativo, con un incremento de la tasa neta de VP del 53,3% a expensas de incrementar en un 60,1% la tasa neta de FP, motivo por el que no presentan estimadores de utilidad clínica⁴⁵.

2.2. Evaluación de modelos predictivos de diagnóstico sobre clasificación del riesgo de TEV en población general

Descripción general de los estudios

En este apartado se han incluido los estudios que abordan el diagnóstico para la clasificación de personas como de alto o bajo riesgo de recurrencia trombótica por presentar una historia personal de TEV o un SPT asociado a ECV.

Se seleccionaron dos estudios de tipo caso-control^{3,4} para este apartado.

El estudio de Soria et al. desarrolla y valida los modelos con dos poblaciones (SANTPAU y MARTHA^b). La población de SANPAU es española y consta de 248 casos y 240 controles. La población MARTHA es francesa y participan 477 casos y 477 controles⁴. Desarrollan 3 modelos de predicción diagnóstica (ver **tabla 7. Variantes clínicas y genéticas incluidas en los modelos de predicción diagnóstica en población general**) que son aplicados a las dos poblaciones a estudio y los resultados enfrentados al modelo GRS1 (modelo clínico + 2PSN). En la población de SANTPAU, solo se ha tenido en cuenta el modelo que incluye el antecedente familiar de TEV, por considerarse un dato necesario en la historia clínica del paciente.

El trabajo de Salas et al.³ cuenta con una muestra de población sueca de 173 casos con antecedentes de TEV y menores de 45 años y 117 controles menores de 40 años con la que validar externamente el modelo de predicción diagnóstica “ThromboinCode score” desarrollado con una muestra de población española⁴. Salas et al. diseñan 9 modelos predictivos de diagnóstico, entre ellos, uno exclusivamente clínico. Tras revisar los mismos, se han considerado de utilidad por su potencial aplicación en clínica cuatro de ellos (ver **tabla 7. Variantes clínicas y genéticas incluidas en los modelos de predicción diagnóstica en población general**): 1. Modelo clínico; 2. Modelo clínico + 2 PSN; 3. TiC y 4. TiC + 2 PSN. Los modelos 3 y 4 incluyen componentes clínicos. Cuatro de los restantes cinco modelos tienen en cuenta exclusivamente los componentes genéticos. El quinto modelo es una modificación del TiC adaptada a la población sueca, por lo que se han considerado, ambas circunstancias, motivo de exclusión para el análisis.

b Marseille Thrombosis Association study.

Tabla 7. Variantes clínicas y genéticas incluidas en los modelos de predicción diagnóstica en población general

N	PSN	SORIA ET AL. ⁴				SALAS ET AL. ³				PROTEÍNA CODIFICADA
1	rs118203905	-	Sí	-	Sí	-	-	Sí	Sí	Factor V, Hong Kong
2	rs118203906	-	Sí	-	Sí	-	-	Sí	Sí	Factor V, Cambridge
3	rs121909548	-	Sí	-	Sí	-	-	Sí	Sí	Serpin C1, AT
4	rs1799963	Sí	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Sí	Sí	Factor II, Protrombina
5	rs1801020	-	Sí	-	Sí	-	-	Sí	Sí	Factor XII
6	rs2036914	-	-	Sí	Sí	-	-	-	Sí	Factor XI
7	rs2066865	-	-	Sí	Sí	-	-	-	Sí	Fibrinógeno
8	rs2232698	-	Sí	-	Sí	-	-	Sí	Sí	Serpin A10
9	rs2289252	-	-	-	Sí	-	-	-	-	Factor XI
10	rs5985	-	Sí	-	Sí	-	-	Sí	Sí	Factor XIII
11	rs6025	Sí	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Sí	Sí	Factor V Leiden
12	rs710446	-	-	-	Sí	-	-	-	-	
13	rs7853989	-	Sí	-	Sí	-	-	Sí	Sí	ABO (portadores A1)
14	rs8176719	-	Sí	Sí	Sí	-	-	Sí	Sí	
15	rs8176743	-	Sí	-	Sí	-	-	Sí	Sí	
16	rs8176750	-	Sí	-	Sí	-	-	Sí	Sí	
Edad		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
Sexo		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
IMC		Sí [§]	Sí [§]	Sí [§]	Sí [§]	Sí	Sí	Sí	Sí	
Hábito tabáquico		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
Diabetes tipo 2		Sí ^{&}	Sí ^{&}	Sí ^{&}	Sí ^{&}	Sí	Sí	Sí	Sí	
Hª Familiar de TEV		Sí ^{&}	Sí ^{&}	Sí ^{&}	Sí ^{&}	Sí	Sí	Sí	Sí	
Embarazo		-	-	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	
Ingesta de ACO		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
		GRS1	GRS2	GRS3	GRS4	Clínico	Clín. + 2 PSN	TiC	TiC + 2	

ACO: Anticonceptivos orales; **AT:** Antitrombina; **Clín:** Clínico; **GRS1:** Modelo clínico con dos PSN; **GRS2:** Modelo clínico con el kit Thrombo inCode (GEN inCode, Barcelona, España) que contiene 12 PSN; **GRS3:** Modelo clínico con cinco PSN incluidos en el modelo; **GRS4:** Modelo GRS2 más cuatro PSN; **Hª:** Historia; **IMC:** Índice de masa corporal (Kg/m²); **PSN:** Polimorfismo de un solo nucleótido; **TEV:** Tromboembolismo venoso; **TiC:** ThromboinCode score;

§: Recogido en el modelo clínico de la población de estudio MARTHA.
&: Recogidos en el modelo clínico de la población de estudio SANTPAU.

En ambos estudios, el desenlace principal fue la “aparición de un evento de TEV”, que en la población española se definió como la aparición de un TVP, EP o TVI⁴, y como TVP y EP en la población francesa⁴ y sueca³.

En el **anexo 7** se muestra las tablas de síntesis con la información relevante de los estudios seleccionados.

Calidad de los estudios. Criterios de calidad PROBAST

La herramienta PROBAST (ver **anexo 6. Evaluación de la calidad de modelos predictivos diagnósticos seleccionados con la herramienta PROBAST**) requiere la evaluación de cada uno de los modelos estudiados²⁶. Tres modelos con Soria et al. enfrentados a un modelo simple (GRS1 + 2PSN)⁴ y dos modelos enfrentados a otros dos modelos (uno exclusivamente clínico y un segundo con 2 PSN) en el trabajo de Salas et al.³ Para simplificar la tabla del anexo 6, se realizó la valoración como si se trataran exclusivamente de dos modelos, de tal manera que, en caso de identificarse una discordancia dentro de un mismo estudio entre modelos, poder describirlo.

Los dos estudios, con diseño de casos control, no han tenido en cuenta los ajustes de frecuencia de resultados de una cohorte original, por lo que los pacientes de casos con condiciones avanzadas o los participantes de control sanos, pueden estar sobrerrepresentados, lo que conlleva a estimaciones incorrectas de la prevalencia de la afección y a una sobreestimación del rendimiento de los modelos diagnóstico²⁶.

Por otra parte, se ha considerado que, la evaluación del resultado fue muy poco probable que se realizara de manera ciega por los evaluadores. A pesar de ello, se ha considerado que, dada la ausencia de necesidad de interpretar resultados, la probabilidad de introducir sesgos en el proceso de evaluación fue baja.

Se ha considerado que el grado de incertidumbre sobre la aplicabilidad de los modelos de predicción diagnóstica a la población general es bajo, teniendo presente que los modelos están alineados con la población, factores predictores y el desenlace considerado.

A pesar de que la valoración de los dominios 1 a 3 de PROBAST se ha considerado como de bajo riesgo de sesgo, el hecho de que los investigadores no hayan valorado la calibración de los modelos (ítem 4.7 del dominio 4. PROBAST), se considera una limitación importante de estos, lo que lleva a catalogar este dominio para los dos estudios, así como la valoración global para todos ellos, como de alto riesgo de sesgo²⁶.

Tabla 8. Resumen de los resultados* PROBAST para los nuevos modelos desarrollados o validados en población general

ESTUDIO	ROB				APLICABILIDAD			GLOBAL	
	PART.	PREDICT.	RES.	ANÁLISIS	PART.	PREDICT.	RES.	ROB	APLIC.
Salas ³	+	+	+	-	+	+	+	-	+
	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Soria ⁴	+	+	+	-	+	+	+	-	+
	+	+	+	-	+	+	+	-	+
	+	+	+	-	+	+	+	-	+

Aplic.: Aplicabilidad; **Part.:** Participantes; **Predict.:** Predictores; **Res.:** Resultados; **ROB:** Riesgo de sesgo.
 *: + indica ROB bajo / incertidumbre baja con respecto a la aplicabilidad; - indica alto ROB / alta incertidumbre con respecto a la aplicabilidad; y ? indica ROB poco claro / incertidumbre poco clara con respecto a la aplicabilidad.
NOTA: En Soria et al. sólo se han tenido en cuenta los modelos, independientemente de la población sobre la que haya sido empleado (SANTPAU o MARTHA).

Capacidad “discriminativa” de los modelos.

En ambos estudios^{3,4}, los nuevos modelos propuestos por los investigadores presentan diferencias estadísticamente significativas de mejora en el AUC respecto a los modelos antiguos, es decir, mejoran la capacidad para clasificar a las personas como de riesgo alto o bajo de sufrir un evento de TEV, con la excepción observada en Soria et al. en la muestra de población francesa (MARTHA), en el que el uso del modelo clínico + 5PSN (GRS3) no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto al modelo clínico + 2PSN (GRS1)⁴. En la **tabla 9** se pueden ver todos los estimadores para las distintas comparaciones analizadas.

Tabla 9. Resultados comparados del AUC para los modelos de predicción diagnóstica en población general

ESTUDIO	MODELO ANTIGUO			MODELO NUEVO			VALOR P
	TIPO	AUC	IC95%	TIPO	AUC	IC95%	
Salas ³	Clínico	0,576	0,523 a 0,627	TiC	0,673	0,622 a 0,721	0,0001
				TiC + 2 PSN	0,679	0,629 a 0,727	0,0061
	Clínico + 2PSN	0,585	0,532 a 0,639	TiC	0,673	0,622 a 0,721	0,0291
				TiC + 2 PSN	0,679	0,629 a 0,727	0,0108
Soria ⁴	GRS1*	0,647	0,602 a 0,691	GRS2	0,701	0,652 a 0,749	< 0,001
				GRS3	0,684	0,633 a 0,734	0,005
				GRS4	0,700	0,649 a 0,750	0,001
	GRS1**	0,576	0,544 a 0,609	GRS2	0,605	0,570 a 0,640	0,008
				GRS3	0,594	0,557 a 0,631	0,478
				GRS4	0,629	0,592 a 0,665	0,037

*: **GRS1**: Modelo clínico con dos PSN empleado con la población SANTPAU y que incluye en el modelo el antecedente familiar de TEV.
 : **GRS1: Modelo clínico con dos PSN empleado con la población MARTHA.
AUC: Area under the receiver operating characteristic curve (área bajo la curva ROC); **GRS1**: Modelo clínico con dos PSN; **GRS2**: Modelo clínico con el kit Thrombo inCode (GEN inCode, Barcelona, España) que contiene 12 PSN; **GRS3**: Modelo clínico con cinco PSN incluidos en el modelo; **GRS4**: Modelo GRS2 más cuatro PSN; **IC95%**: Intervalo de confianza al 95%. **TiC**: ThromboinCode score.

Capacidad de reclasificación de los nuevos modelos frente a los modelos antiguos y utilidad clínica de los mismos en población general.

El rendimiento incremental de los nuevos modelos frente a los antiguos se analizó mediante el cálculo del NRI y la Δ AUC. Ver **anexo 4**. Los resultados se muestran en la **tabla 10**.

Tabla 10. Resultados del rendimiento incremental de los nuevos modelos en población general

ESTUDIO	CM	RECLASIFICACIÓN. % (IC95%)			UTILIDAD CLÍNICA					
		NRI	NRle	NRIne	Δ UC (%)	BN ₁ (%)	BN ₂ (%)	NNC	NNC ₁	NNC ₂
Salas ³	1	76,1 (62,9 a 89,4)	44,5 (32,0 a 57,0)	6,1 (1,3 a 10,8)	7,1 (3,6 a 10,6)	9,4	15,5	17	11	6
	2	73,6 (60,3 a 86,9)	49,1 (36,3 a 62,0)	24,5 (21,1 a 27,9)	5,5 (0,8 a 10,2)	9,4	14,9	18	11	7
	3	81,2 (67,4 a 95,1)	44,5 (31,6 a 57,4)	36,7 (31,6 a 41,9)	6,2 (1,4 a 10,9)	9,3	15,5	16	11	6
	4	78,7 (64,8 a 92,6)	49,1 (35,9 a 62,4)	29,6 (25,4 a 33,7)	5,6 (0,9 a 10,3)	9,3	14,9	18	11	7
Soria ⁴	5	-70,4 (-88,3 -52,5)	70,2 (66,1 a 74,2)	-140,6 (-158,0 -123,1)	-	-	-	-	-	-
	6	-5,8 (-21,8 a 10,3)	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	-8,7 (-25,6 a 8,29)	-	-	-	-	-	-	-	-
	8	4,6 (-4,3 a 13,5)	70,0 (63,3 a 76,7)	-65,5 (-71,3 a -59,5)	-0,45 (-2,6 a 1,7)	6,2	5,7	-	-	-
	9	-6,0 (-14,0 a 2,0)	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	-7,1 (-16,4 a 2,13)	-	-	-	-	-	-	-	-

Δ UC: Utilidad clínica incremental; **BN₁:** Beneficio neto del modelo antiguo; **BN₂:** Beneficio neto de modelo nuevo; **CM:** Comparación de modelos (y sus umbrales); **J:** índice de Youden; **GRS1:** Modelo clínico con dos PSN; **GRS2:** Modelo clínico con el kit Thrombo inCode (GEN inCode, Barcelona, España) que contiene 12 PSN; **GRS3:** Modelo clínico con cinco PSN incluidos en el modelo; **GRS4:** Modelo GRS2 más cuatro PSN; **ND:** No disponible; **NNC:** Número necesario a cribar; **NNC₁:** Número necesario a cribar con el modelo antiguo; **NNC₂:** Número necesario a cribar con el modelo nuevo; **NRI:** Índice de reclasificación neta del nuevo modelo; **NRle:** NRI en personas con el evento; **NRIne:** NRI en personas sin el evento; **TiC:** ThromboinCode score.

Modelos antiguos vs. nuevos:

- 1: Clínico (ND) vs. TiC (J=0,3287)
- 2: Clínico (ND) vs. TiC + 2PSN (J=0,3156)
- 3: Clínico + 2PSN (J=0,1995) vs. TiC (J=0,3287)
- 4: Clínico + 2PSN (J=0,1995) vs. TiC + 2PSN (J=0,3156)
- 5: GRS1* (J=0,15) vs. GRS2 (J=0,10)

Modelos antiguos vs. Nuevos (cont.):

- 6: GRS1* (ND) vs. GRS3 (J= ND)
- 7: GRS1* (ND) vs. GRS4 (J= ND)
- 8: GRS1** (J=0,123) vs. GRS2 (J=0,114)
- 9: GRS1** (ND) vs. GRS3 (J= ND)
- 10: GRS1** (ND) vs. GRS4 (J= ND)

*: **GRS1:** Modelo clínico con dos PSN empleado con la población SANTPAU y que incluye en el modelo el antecedente familiar de TEV.

:GRS1:** Modelo clínico con dos PSN empleado con la población MARTHA.

NOTAS:

Los modelos antiguos integran los mismos PSN (rs1799963 y rs6025). En cuanto a características clínicas, solo los modelos de Salas et al. 2021 integran el embarazo. Los investigadores no muestran los datos necesarios para realizar los cálculos de las comparaciones 6, 7, 9 y 10. Se han trasladado los NRI facilitados por los investigadores. En la comparación recogida en el modelo 5, los investigadores muestran un NRI = 19,17 (IC95%: 7,01 a 31,33) que no concuerda con los cálculos realizados a partir de los datos de sensibilidad, especificidad, casos y tamaño muestral, ni con los mostrados en los análisis 6 y 7 por los propios investigadores.

En población general sueca, con antecedentes de TEV, el nuevo modelo de predicción diagnóstica “ThromboinCode score” y para un umbral de decisión con un índice de Youden (J) de 0,3287, incrementa la tasa neta de VP en un 44,5% a la vez que reduce la tasa neta de FP en un 6,1% y en un 36,7%, comparado con un modelo de predicción diagnóstica exclusivamente clínica o con un modelo de predicción diagnóstica que incorpora a la clínica dos PSN (**tabla 10**. Análisis 1 y 3), respectivamente. Se extrae que, para ambas comparaciones del nuevo modelo, el NRI es de un 76,1% (IC95%: 62,9 a 89,4) y del 81,2% (IC95%: 67,4 a 95,1) respectivamente. Así mismo, al comparar la utilidad Δ UC entre el modelo “ThromboinCode score” y los dos modelos antiguos, se pone de relieve que en población sueca con antecedentes de TEV, “ThromboinCode score” identifica 7 y 6 personas más con un riesgo elevado de TEV por cada 100 personas examinadas, manteniendo constante el peso dado al número de personas clasificadas como falsos positivos, respectivamente³.

Soria et al. aplican a dos muestras de poblaciones distintas (SANTPAU y MARTHA), entre otros, el modelo “ThromboinCode score” y comparan los resultados con un modelo clínico que incorpora 2 PSN al modelo (**tabla 10**. Análisis 5 y 8). “ThromboinCode score” aplicado a las poblaciones SANTPAU y MARTHA y con unos umbrales de decisión con un J de 0,1 y 0,11 respectivamente, muestra un incremento de la tasa neta de VP de un 70,2% y 70,0%, a la vez que incrementa un 140,6% y un 65,5% la tasa neta de FP, respectivamente. Esto conlleva un NRI negativo para la población SANTPAU y un NRI del 4,6% (IC95%: -4,3 a 13,5) para la población MARTHA con un Δ UC de -0,45%. Para el resto de comparaciones entre modelos (**tabla 10**. Análisis 6,7, 9 y 10) el NRI muestra también resultados negativos.

2.3. Evaluación de modelos predictivos de diagnóstico sobre clasificación del riesgo de TEV o AER durante la gestación, en mujeres en edad fértil

Descripción general de los estudios

Se seleccionó una publicación para el estudio de modelos de predicción diagnóstica en este segmento poblacional⁴⁴, con diseño de estudio casos-control y realizado en el contexto sanitario español. Registrado en ClínicaTrials.gov con el identificador NCT03336463. En el **anexo 8** se recoge la tabla de síntesis de la evidencia de este estudio, con los datos más relevantes.

Páramo et al. cuentan con 184 casos (mujeres en edad fértil con antecedentes de AER) y 180 controles (mujeres en edad fértil con, al menos, un embarazo desarrollado a término sin complicaciones y sin antecedentes de AER). Definen su desenlace de interés como la aparición de AER, y teniendo presente que un estado de trombofilia también se asocia a un incremento del riesgo de TEV durante el embarazo y complicaciones del embarazo con afectación placentaria⁴⁴.

Las variantes genéticas evaluadas por Páramo et al. difieren de las contenidas en el kit ThromboinCode (TiC, Ferrer inCode, Barcelona, España) hasta verse reducidas a 8 PSN. Ver **tabla 11**.

Tabla 11. Variantes clínicas y genéticas incluidas en los modelos de predicción diagnóstica de AER en mujeres en edad fértil a partir de ThromboinCode (TiC, Ferrer inCode, Barcelona, España)

N	PSN	PÁRAMO ET AL. ⁴⁴			PROTEÍNA CODIFICADA
1	rs118203905	-	-	-	Factor V, Hong Kong
2	rs118203906	-	-	-	Factor V, Cambridge
3	rs121909548	-	-	-	Serpin C1, AT
4	rs1799963	Sí	Sí	Sí	Factor II, Protrombina
5	rs1801020	-	Sí	Sí	Factor XII
6	rs2232698	-	-	-	Serpin A10
7	rs5985	-	Sí	Sí	Factor XIII
8	rs6025	Sí	Sí	Sí	Factor V Leiden
9	rs7853989	-	Sí	Sí	ABO (portadores A1)
10	rs8176719	-	Sí	Sí	
11	rs8176743	-	Sí	Sí	
12	rs8176750	-	Sí	Sí	
Edad		-	Sí	Sí	
Presencia de trombofilia		-	-	Sí	
		Modelo F2+F5	TiC-AER score 1	TiC-AER score 2	
AER: aborto espontáneo de repetición; AT: Antitrombina; PSN: Polimorfismo de un solo nucleótido; TiC: ThromboinCode score;					
TiC-AER score 1: Modelo que cuenta con la edad y el peso que puedan aportar cada uno de los PSN analizados. TiC-AER score 2: Modelo creado por los investigadores para reducir el peso de la edad en aquellas mujeres en edad fértil de edad más avanzada y con PSN alterados. Este modelo trabaja con el concepto de "Presencia de trombofilia" que los investigadores la definen como la presencia de una sola variante genética (PSN) o cualquier combinación de ellas.					

Calidad de los estudios. Criterios de calidad PROBAST.

Se han evaluado los dos modelos propuestos (ver **tabla 11**) por los investigadores del trabajo de Páramo et al.⁴⁴ Ver anexo 6. Destacar que se ha validado internamente el modelo inicial (TiC-AER score 1), que contó con un procedimiento de calibración (aunque no se muestra representación gráfica del mismo) y que, por tanto, solo tres de los cuatro dominios de la herramienta PROBAST se han clasificado como de riesgo de sesgo bajo, con bajo grado de incertidumbre sobre su aplicabilidad global y riesgo de sesgo alto el dominio 4 de “análisis”. En este dominio excluyen PSN a partir de un análisis previo de asociación y no contemplan en el análisis las características clínicas de las mujeres que no sea exclusivamente la edad. A ello, se debe añadir que en una de las versiones del modelo (TiC-AER score 2) incluyen como factor predictor la presencia de trombofilia en la mujer²⁶.

Capacidad “discriminativa” de los modelos

El modelo clínico-genético TiC-AER score incluye la edad como componente clínico y el estudio de 8 PSN (ver **tabla 11**). Los investigadores establecieron el umbral de clasificación para este modelo en el punto de corte con una sensibilidad del 70,65% y una especificidad a 67,78%. Para el modelo antiguo (Modelo F2+F5) el umbral seleccionado se obtuvo con una sensibilidad del 11,4% y una especificidad del 96,7%. Al comparar el nuevo modelo con el modelo antiguo, el primero demostró tener mejor capacidad discriminativa para clasificar a las mujeres en edad fértil por su riesgo a desarrollar AER. AUC=0,763 (IC95%: 0,715 a 0,811) vs. AUC=0,54 (IC95%: 0,514 a 0,567); $p < 0,0001$. Los modelos fueron calibrados (test de Hosmer-Lemeshow) y el nuevo modelo cuenta con un proceso de validación interna mediante el *leave-one-out cross validation* (LOOCV) (ver **glosario**). Esta validación aportó un AUC promedio de 0,742 (IC95%: 0,682 a 0,784)⁴⁴.

Capacidad de reclasificación de los nuevos modelos frente a los modelos antiguos y utilidad clínica de los mismos en mujeres en edad fértil con antecedentes de AER

Páramo et al. analizan las reclasificaciones de riesgo alto y bajo para las mujeres en edad fértil con antecedentes de AER del nuevo modelo frente al antiguo, sin llegar a hacer una interpretación global de dichas reclasificaciones mediante el NRI.

De las 184 mujeres que tienen antecedentes de AER, el modelo antiguo clasifica como de bajo riesgo de padecer un nuevo AER al 88,6% (163 mujeres). El nuevo modelo clasifica a las 21 mujeres categorizadas como de

alto riesgo y a 109 mujeres más como de alto riesgo (VP), a costa de añadir a las 6 mujeres (FP) clasificadas como de alto riesgo con el modelo antiguo cuando éstas no presentaron antecedentes de AER, 52 mujeres más que no han padecido AER (FP). De aquí la utilidad del cálculo del NRI y de la utilidad ΔUC si es pertinente. Ver **tabla 12**.

Tabla 12. Resultados del rendimiento incremental de los nuevos modelos en mujeres en edad fértil con antecedentes de AER

ESTUDIO	CM	RECLASIFICACIÓN. % (IC95%)			UTILIDAD CLÍNICA					
		NRI	NRle	NRIne	ΔUC (%)	BN ₁ (%)	BN ₂ (%)	NNC	NNC ₁	NNC ₂
Páramo ⁴⁴	1	-16,5 (-30,5 a -2,4)	41,3 (30,1 a 52,5)	-57,8 (-66,2 a -49,3)						
	2	-59,4 (-74,6 a -44,2)	-1,6 (-14,3 a 11,0)	-57,8 (-66,2 a -49,3)						

ΔUC : Utilidad clínica incremental; **AER:** Abortos espontáneos de repetición; **BN₁**, Beneficio neto del modelo antiguo; **BN₂**: Beneficio neto de modelo nuevo; **CM:** Comparación de modelos (y sus umbrales); **J:** índice de Youden; **NNC:** Número necesario a cribar; **NNC₁**: Número necesario a cribar con el modelo antiguo; **NNC₂**: Número necesario a cribar con el modelo nuevo; **NRI:** Índice de reclasificación neta del nuevo modelo; **NRle:** NRI en personas con el evento; **NRIne:** NRI en personas sin el evento; **TiC:** ThromboinCode score.

Modelos antiguos vs. nuevos:
 1: Modelo F2+F5 (J = 0,0810) vs. TiC-AER score 1 (J=0,3843)
 2: Modelo F2+F5 (J = 0,0810) vs. TiC-AER score 2 (J=0,1698)

La comparación de modelos 1 (ver **tabla 12**), ofrece un incremento de la tasa de VP de un 41,3% a la vez que incrementa en un 57,8% la tasa neta de FP lo que se traduce en un NRI = -16,5% (IC95%: -30,5 a -2,4). Dado el resultado negativo del NRI, no se muestran los datos de los estimadores absolutos para las dos comparaciones de modelos.

3. Evaluación económica de ThromboinCode en población general

Se identificó un estudio⁴⁹ de calidad alta realizado en España con una muestra poblacional de casos y controles española (SANPAU) y otra francesa (MARTHA) descritas anteriormente⁴.

Sus autores comparan el modelo antiguo clínico-genético con los 2 PSN (rs1799963 y rs6025) característicos de trombofilia con el modelo “ThromboinCode score” que contempla los componentes clínicos del

paciente y el estudio de 12 PSN (ver **tabla 7. Variantes clínicas y genéticas incluidas en los modelos de predicción diagnóstica en población general. Modelo GRS2**).

Mediante un árbol de decisión, crean un modelo con las diferentes probabilidades de eventos clínicos de interés, costes sanitarios (en € del año 2013) del uso de los modelos y la aparición de eventos adversos, así como el de otras utilidades de los modelos.

Los resultados indican que “ThromboinCode score” muestra unas ratios incrementales de coste-efectividad (ICER) dominantes (opción más efectiva a un menor coste que el método estándar de uso habitual) en las poblaciones de SANTPAU y MARTHA e independientemente de la línea de tiempo elegida (entre 1 y 35 años). En cada paciente analizado con “ThromboinCode score” se ganarían 0,3288 y 0,1087 AVAC respectivamente, frente al modelo estándar y el ahorro por paciente analizado con TiC frente al modelo estándar estaría entre 517,92€ (MARTHA) y 1.963,03€ (SANTPAU).

Discusión

Los autores de la guía de la *European Society for Vascular Surgery* (ESVS) consideran controvertida la situación en la que a un paciente se requiera o no, hacer una *prueba de trombofilia* (ver **glosario**) y, abogan por su realización solo cuando el manejo posterior del paciente pueda verse afectado, descartando su uso rutinario en la práctica clínica⁵.

En personas que no tienen antecedentes personales de TEV, que presentan uno o varios factores de riesgo clínico de instauración en los tres meses previos (p ej: cirugía) y, en las que una vez finalizada la situación y el periodo de tiempo de riesgo, es improbable que desarrolle un evento TEV, la decisión sobre la instauración de un tratamiento profiláctico antitrombótico es relativamente sencillo^{5,13} aunque se trata de una decisión terapéutica que no está exento de riesgos importantes.

Las dificultades para instaurar un tratamiento profiláctico aparecen en personas que presentan un TEVnp y que no han sido aún caracterizadas por presentar un estado de trombofilia hereditaria. La instauración de un tratamiento profiláctico en estas personas, sin tener más información sobre el riesgo de presentar un nuevo evento TEV, hace que cobre mayor importancia el balance entre los beneficios que puede experimentar la persona y los riesgos a los que puede verse abocada. En este contexto, surgieron los modelos predictivos diagnósticos¹⁵⁻²⁰ que, determinan características clínicas de la persona e, incluso alguno de ellos incorpora el estudio de posibles modificaciones genéticas¹⁸. Son de utilidad para su aplicación a personas que han padecido un TEVnp (y según la ESVS tengan un familiar de primer grado con antecedentes de TEV⁵), de manera que permiten ayudar a discriminar entre estas personas, aquellas que por presentar un mayor riesgo de futuros eventos TEV, podrían inclinar la balanza hacia la obtención de mayores beneficios con la instauración de un tratamiento profiláctico antitrombótico.

La práctica clínica ha puesto de manifiesto que, estos modelos antiguos de predicción diagnóstica para la clasificación del riesgo de TEV tiene una capacidad de discriminación limitada, con unas estimaciones de AUC comprendidas entre un 0,503⁴⁶ y un 0,647⁴. Los elaboradores de la guía NICE están de acuerdo en que las herramientas actualmente disponibles para predecir el riesgo de recurrencia de TEV o el riesgo de hemorragia no son lo suficientemente precisas o validadas para ser utilizadas como la única base para una decisión y que, por tanto, utilizarlas de manera indiscrimina-

da podría dar lugar a resultados sobre predicciones incorrectos con el consecuente daño posterior a la persona¹³.

Las pruebas científicas ponen de manifiesto la asociación entre varias variantes genéticas y la predisposición de la persona que las porta a desarrollar TEV, al verse afectados componentes en la vía de la coagulación⁴. En este informe se ha tratado de analizar y aportar pruebas del papel de la identificación de estas alteraciones genéticas en la capacidad de mejorar la predicción diagnóstica del riesgo de padecer o no sucesivos episodios de TEVnp.

Un aspecto que hay que tener en cuenta es que, Thrombo inCode® se aplica una sola vez en la vida a la persona⁴⁹, siendo aplicable a otros modelos de predicción diagnóstica con componentes genéticos.

Todos los modelos analizados presentan un riesgo global de sesgo alto^{3,4,44-48} siguiendo los criterios de la herramienta PROBAST²⁶. El dominio 4 de esta herramienta, que analiza el análisis de los modelos propuestos, presenta serias limitaciones, en la selección de predictores, en la calibración del modelo o, debido a que no se tuvieron en cuenta los pesos de los factores predictores en el modelo final, por ejemplo. A pesar de ello, todos los modelos analizados presentan un grado de incertidumbre sobre su aplicabilidad bajo. Ver **anexo 6**.

Se han identificado y analizado nuevos modelos de predicción diagnóstica que incluyen los 12 PSN de Thrombo inCode® o con alguna variación cuantitativa en su composición^{3,4,44-48}, fundamentada en una selección de predictores basado en análisis univariante que, al ofrecer resultados sin significación estadística llevaron a los investigadores a suprimir del modelo los mismos^{44-46,48} o, en otros casos a añadir otros PSN³.

La heterogeneidad de los PSN incluidos en modelos desarrollados para personas con cáncer se ha considerada alta. No solo entre personas con linfomas⁴⁶ y otros tipos de cáncer^{45,47,48} (ver **tabla 3. Variantes genéticas incluidas en los modelos predictivos diagnóstico en población con cáncer**), sino entre los modelos para la misma agrupación de cánceres (colon, páncreas, gástrico, pulmón)^{45,47,48}. Se ha considerado que esta variabilidad de los PSN puede explicarse, en parte por el método de selección de predictores (comentado en párrafo anterior) y, por otra parte, a los propios criterios de exclusión manejados en los estudios, como el estado de trombofilia previa conocida, o presentar el antecedente de TEV.

Atendiendo al AUC mostrado en los estudios que desarrollan los modelos con personas con cáncer, los nuevos modelos de predicción diagnóstica mejoran de manera estadísticamente significativa la clasificación de

personas como de riesgo alto o bajo de sufrir un evento de TEV⁴⁵⁻⁴⁸. Este estimador se interpreta como la probabilidad de que, dadas dos personas, una que desarrollará el evento y otra que no, el modelo de predicción diagnóstica le asigne mayor probabilidad de evento al primero, pero puede no ser suficiente si lo que se quiere es cuantificar el rendimiento de un nuevo modelo de predicción diagnóstica en términos de utilidad clínica³¹. Para ello se han calculado los NRI e Δ UC que, en el caso de los modelos propuestos para estas personas, todos ofrecen una mejora en la reclasificación de personas (muestras españolas), salvo el desarrollado por Muñoz et al. 2018⁴⁸ y el validado con la *Vienna Cancer and Thrombosis Study population* por Muñoz et al. 2023⁴⁵ (ver **tabla 6. Resultados del rendimiento incremental de los nuevos modelos en personas con cáncer**. Comparación de modelos 5 y 8). Los resultados negativos del primero, pueden deberse a que se emplea un umbral de clasificación más bajo que en la comparación de modelos nº 6, ya que se trata de la misma población de estudio. En el segundo caso, se ha considerado que este tipo de modelos de predicción diagnóstica en los que los PSN tienen un papel tan relevante, pueden verse afectados seriamente al trasladarse su uso a poblaciones diferentes, con prevalencias de afectación de PSN diferentes. A ello se puede añadir el hecho de manejar, en este caso, un tamaño muestral algo más reducido y casi un 50% menos de personas con el evento a estudio.

Al analizar la capacidad de discriminación de los nuevos modelos de predicción diagnóstica, en personas de la población general con antecedentes de TEV, respecto a los modelos antiguos, se observan diferencias estadísticamente significativas en 9 de las 10 comparaciones realizadas. De manera similar a lo que sucede con muestras de poblaciones con cáncer de otras localizaciones diferentes a la nuestra (*Vienna Cancer and Thrombosis Study population*)⁴⁵, el uso de un modelo clínico genético con 5 PSN en una muestra de población diferente (MARTHA) a la española, la capacidad de discriminación del modelo deja de mostrar mejoras en la capacidad de discriminación de personas con riesgo alto y bajo de fenómenos de TEV⁴. Ver **tabla 9. Resultados comparados del AUC para los modelos de predicción diagnóstica en población general**.

Al continuar con el análisis de la utilidad clínica de los modelos y, contrariamente a lo observado en los análisis en personas con cáncer, el comportamiento del modelo “ThromboinCode score” reclasifica a las personas de una manera más eficaz al aplicarlo a una muestra de población sueca, con unos incrementos según el modelo antiguo de comparación, de entre un 5,5% y 7,1%. Al aplicar el modelo “ThromboinCode score” a la muestra poblacional española de SANTPAU y a la francesa (MARTHA), aunque se obtienen unas tasas netas de VP del 70% o más, se hace a expen-

sas de incrementar la tasa neta de FP por encima de un 140% en el caso de la población SANTPAU y de más del 60% en la población MARTHA.

Esto pone de manifiesto que, los modelos de predicción diagnóstica analizados mejoran la capacidad diagnóstica para clasificar a personas que son más susceptibles de padecer un evento de TEV como personas de alto riesgo, reduciendo el número de personas con riesgo alto de TEV que serían clasificadas como de riesgo bajo (FN) e incrementando el número de personas que, siendo de riesgo bajo de padecer un fenómeno de TEV son clasificadas como de riesgo alto (FP). Es decir, se reduce, la capacidad clínica de identificar a personas que tienen un riesgo bajo de TEV y que, por tanto, probablemente no padezcan un evento de TEV.

Llegados a este punto, se debe incidir en el balance beneficio riesgo de instaurar un tratamiento profiláctico a personas del que se van a beneficiar sin lugar a dudas y a personas que no hubieran necesitado dicho tratamiento, viéndose expuestas a la aparición de eventos que pueden llegar a tener un compromiso vital. Probablemente sea este uno de los motivos por los que las guías desaconsejan las pruebas de rutina para trombofilias hereditarias en pacientes con TVPnp⁵, ni que se ofrezcan a familiares de primer grado de personas con antecedentes de TEV¹³.

Con respecto al desarrollo de AER, Páramo et al. desarrollaron y validaron un modelo de predicción diagnóstica para la clasificación en riesgo alto o bajo de nuevos AER en mujeres en edad fértil. El modelo presenta un alto riesgo de sesgo al ser penalizado en el dominio 4 de análisis del modelo y un grado de incertidumbre bajo sobre su aplicabilidad, con un desarrollo en el contexto sanitario español. El modelo se ve afectado por la selección de predictores (PSN) a partir de un análisis previo y que llevó a sus autores a excluir del nuevo modelo de predicción diagnóstica a 4 de los PSN propuestos en el “ThromboinCode score” y añadiendo nuevamente variabilidad en el desarrollo de modelos de predicción. Otra de las limitaciones relevantes es que solo contemplan la edad como predictor clínico y en una variante del modelo, un predictor como es la presencia de trombofilia que está íntimamente relacionada con el antecedente de AER⁴⁴.

El modelo inicial propuesto (TiC-AER score 1) ofrece una mejora capacidad para discriminar (AUC) entre mujeres con riesgo alto y bajo de AER. El modelo mejora en un 41,3% la tasa neta de VP, pero a expensas de incrementar un 57,8% la tasa neta de FP⁴⁴, lo que implica prestar nuevamente especial atención al balance beneficio riesgo de la instauración de un posible tratamiento profiláctico.

En este contexto de mejora de la capacidad de discriminación entre quienes presentan un riesgo alto o bajo de padecer un evento de TEV o AER mediante los nuevos modelos de predicción diagnóstica analizados, destacar la mayor capacidad que presentan para reclasificar a las personas que realmente se pueden beneficiar de un tratamiento profiláctico (VP), a costa de incrementar también el número de personas que no se van a beneficiar del tratamiento profiláctico (FP). Así mismo, se debe tener en cuenta la eficiencia de la implementación de un nuevo modelo como “Thromboin-Code score”⁴⁹ en un sistema de atención sanitaria por presentarse como la opción más efectiva al menor coste, comparada con la práctica clínica habitual y, la evaluación del balance beneficio riesgo de esta decisión.

El desarrollo de nuevos modelos de predicción diagnóstica presenta importantes áreas de mejora en su ejecución. Desde un tamaño muestral y diseño de los mismos acordes a la epidemiología de los eventos que quieren caracterizarse, a una selección estandarizada de los factores predictores tanto genéticos como clínicos y a una sistematización de los procesos, tanto de calibración como de validación.

El desarrollo de modelos pronóstico que permitan realizar estimaciones sobre las probabilidades de aparición futuras de eventos no han sido identificados en este informe y, aquellos que han tratado de ofrecer modelos pronóstico los han desarrollado con limitaciones metodológicas tan serias (como no contemplar un espacio temporal para el cálculo de probabilidades de aparición de un evento) que cualquier estimador ofrecido es poco probable que esté próximo a la realidad clínica.

Por otra parte, en el contexto actual, no se debe perder de vista que la implementación de una práctica asistencial personalizada es una oportunidad para mejorar la asistencia sanitaria a las personas, y que la incorporación de nuevos modelos de predicción diagnóstica puede contribuir a esa mejora. También se debe tener en cuenta la rápida obsolescencia de estas tecnologías y más, en un ámbito en el que investigadores como Martínez et al. señalan que las puntuaciones genéticas obtenidas a partir de un modelo podrían explicar solo el 15% de la variabilidad, debido fundamentalmente a un componente de “heredabilidad” a día de hoy, todavía desconocido⁵², por lo que es deseable que los sistemas sanitarios ganen en agilidad tanto para incorporar nuevos modelos como para excluirlos llegada la obsolescencia.

Conclusiones

Para los segmentos poblaciones analizados, los modelos estándar de predicción diagnóstica para clasificar a las personas como de alto o bajo riesgo de tener un evento TEV o AER se basan en componentes predictores exclusivamente clínicos como, por ejemplo, “Khorana score” y “Throly score” para personas con cáncer o modelos clínicos similares o que incluyen el análisis de, al menos, dos polimorfismos de un solo nucleótido, en población general o en mujeres con AER.

Los nuevos modelos de predicción diagnóstica para clasificar a las personas como de alto o bajo riesgo de tener un evento TEV o AER presentan alto riesgo de sesgos, fundamentalmente debido a la ausencia de calibración, al método para la selección de los factores predictores, o incluso a la incorporación en los modelos de factores predictores asociados al evento a estudio.

Es muy probable que los sesgos introducidos en los nuevos modelos puedan explicar, al menos en parte, los resultados paradójicos observados con la estimación de las nuevas reclasificaciones obtenidas al validar los modelos con otras muestras de población ajenas a la española.

Todos los nuevos modelos analizados, presentaron un bajo grado de incertidumbre sobre su aplicabilidad, influido en parte por el desarrollo de los modelos con muestras de población españolas.

La potencial incorporación de estos nuevos modelos como “ThromboinCode score” o sus variantes en la práctica clínica, ofrecen una mejora estadísticamente significativa, como ayuda a la clasificación de las personas, en función de sus características clínicas y genéticas, como de alto o bajo riesgo de tener un evento TEV o AER.

La implementación de un nuevo modelo de predicción diagnóstica como el analizado y que incluye 12 polimorfismos de un solo nucleótido, es efectivo y a menor coste que el modelo antiguo clínico genético con 2 polimorfismos de un solo nucleótido.

En general, se ha observado que los nuevos modelos de predicción diagnóstica analizados mejoran la identificación de verdaderos positivos (personas de riesgo alto que sí se van a beneficiar de la instauración de un tratamiento profiláctico) y, que ello es a expensas de incrementar el número de personas que van a ser clasificadas como falsos positivos (personas de

riesgo bajo, clasificadas erróneamente como de riesgo alto, susceptibles de recibir un tratamiento que en nada les va a beneficiar y solo las expone a un riesgo de padecer eventos adversos).

Disponer de un nuevo modelo de predicción diagnóstica más eficaz, a un menor coste, pero a expensas de incrementar notablemente los falsos positivos, debe hacer que, en el proceso de toma de decisiones, el análisis del balance beneficio riesgo de la instauración de un tratamiento profiláctico adquiera aún más relevancia, teniendo en cuenta si trata de una persona con cáncer, con antecedentes de TEVnp o AER y, probablemente de manera individual, haciendo partícipe a la persona en un proceso de toma compartida de decisiones.

La incorporación de nuevos modelos de predicción diagnóstica no debe emplearse de manera rutinaria, sino en situaciones clínicas individuales en las que las características clínicas del paciente y sus antecedentes familiares hagan sospechar de un potencial beneficio tras la instauración de un tratamiento profiláctico.

En un contexto de asistencia clínica personalizada, es de gran importancia que los sistemas sanitarios dispongan de los instrumentos necesarios para poder incorporar con agilidad modelos de predicción diagnóstica y poder excluirlos con la misma agilidad por su previsible y pronta obsolescencia.

Futuras líneas de investigación

Se sugiere que se contemple la utilización de datos de vida real, como enfoque para futuras actualizaciones o investigaciones similares. Con ello podrían subsanarse muchas de las limitaciones que presentan los trabajos de investigación actuales.

Se necesita desarrollar y validar modelos predictivos con capacidad pronóstica que ayuden a tomar decisiones más eficientes para la instauración de tratamientos profilácticos que llevan asociados un riesgo importante de eventos adversos para la persona.

El desarrollo de modelos de predicción diagnóstica debe contar con los elementos imprescindibles de calibración y selección adecuada de factores predictivos y, en diseños de casos controles, un balance de casos controles cercano a la realidad epidemiológica del entorno, con el fin de evitar sobre estimaciones de los efectos.

Bibliografía

1. Baylis RA, Smith NL, Klarin D, Fukaya E. Epidemiology and Genetics of Venous Thromboembolism and Chronic Venous Disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1988-2002. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318322>.
2. Botella FG. [Thromboembolic venous disease]. *An Med Interna*. 2003;20(9):447-50.
3. Salas E, Farm M, Pich S, Onelöv L, Guillen K, Ortega I, et al. Predictive Ability of a Clinical-Genetic Risk Score for Venous Thromboembolism in Northern and Southern European Populations. *TH Open*. 2021;5(3):e303-e11. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729626>.
4. Soria JM, Morange PE, Vila J, Souto JC, Moyano M, Tréguouët DA, et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001060. <https://doi.org/10.1161/jaha.114.001060>.
5. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9-82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>.
6. LaPelusa A, Dave HD. Physiology, Hemostasis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424847/>
7. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Revista Española de Cardiología*. 2020;73(6):497.e1-.e58. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.12.030>.
8. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344(16):1222-31. <https://doi.org/10.1056/nejm200104193441607>.
9. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16. <https://doi.org/10.1161/01.Cir.0000078469.07362.E6>.
10. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-74. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>.
11. Martínez-Zamora M, Cervera R, Balasch J. Thromboembolism risk following recurrent miscarriage. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(11):1503-13. <https://doi.org/10.1586/14779072.2013.839201>.

12. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* 2006;10(11):1-110. <https://doi.org/10.3310/hta10110>.
13. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556698/>
14. [C] Evidence review for investigations for cancer in people with unprovoked venous thromboembolism: Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing: Evidence review C [Internet]. NICE Evidence Reviews Collection. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556664/>
15. 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):417-26. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080493>.
16. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 2010;121(14):1630-6. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.925214>.
17. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1019-25. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x>.
18. 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;29:59-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.12.010>.
19. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P, et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016;91(10):1014-9. <https://doi.org/10.1002/ajh.24466>.
20. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>.

21. Overvad TF, Ording AG, Nielsen PB, Skjøth F, Albertsen IE, Noble S, et al. Validation of the Khorana score for predicting venous thromboembolism in 40 218 patients with cancer initiating chemotherapy. *Blood Adv.* 2022;6(10):2967-76. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006484>.
22. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ.* 2017;356:j1065. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1065>.
23. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):775-81. <https://doi.org/10.1111/jth.12871>.
24. 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. *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1963-70. <https://doi.org/10.1111/jth.13781>.
25. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US). Co-published by National Institutes of Health (US), Bethesda (MD). 2016. [Última actualización: mayo 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>.
26. Moons KGM, Wolff RF, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies: Explanation and Elaboration. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):W1-w33. <https://doi.org/10.7326/m18-1377>.
27. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2015;162(1):W1-73. <https://doi.org/10.7326/m14-0698>.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012>.
29. Ministerio de Sanidad. España. Secretaría General de Salud Digital, Información e Innovación del Sistema Nacional de Salud. Subdirección General de Información Sanitaria. eCIE10ES. Edición electrónica de la CIE-10-ES. Madrid. [Internet]. 2022 [citado 1 de diciembre]

de 2022]. Disponible en: <https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/metabuscador.html>.

30. Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. [Performance measures for prediction models and markers: evaluation of predictions and classifications]. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(9):788-94. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.04.017>.
31. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157-72. <https://doi.org/10.1002/sim.2929>.
32. Kerr KF, Wang Z, Janes H, McClelland RL, Psaty BM, Pepe MS. Net reclassification indices for evaluating risk prediction instruments: a critical review. *Epidemiology*. 2014;25(1):114-21. <https://doi.org/10.1097/ede.000000000000018>.
33. Mühlenbruch K, Kuxhaus O, Pencina MJ, Boeing H, Liero H, Schulze MB. A confidence ellipse for the Net Reclassification Improvement. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(4):299-304. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0001-1>.
34. Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ*. 1998;317(7154):307-12. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7154.307>.
35. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Llorca J. [Number needed to treat: Interpretation and estimation in multivariable analyses and censored data]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(10):451-6. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.003>.
36. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30(1):11-21. <https://doi.org/10.1002/sim.4085>.
37. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, et al. Critical appraisal and data extraction for systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med*. 2014;11(10):e1001744. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25314315>
38. Moriarty AS, Meader N, Snell KI, Riley RD, Paton LW, Chew-Graham CA, et al. Prognostic models for predicting relapse or recurrence of major depressive disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):Cd013491. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013491.pub2>.
39. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Siste-

máticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.

40. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>.
41. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):380-2. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.011>.
42. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo Castillejo M, Alonso Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria* 2015;47(2):48-55. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>.
43. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
44. Páramo J, Llamas P, Bellver J, Lecumberri R, García-Raso A, Alamá P, et al. Prediction of Recurrent Pregnancy Loss by a New Thrombophilia Based Genetic Risk Score. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR).* 2018;42:61-73.
45. Muñoz A, Ay C, Grilz E, López S, Font C, Pachón V, et al. A Clinical-Genetic Risk Score for Predicting Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Development and Validation Study Involving Two Independent Prospective Cohorts. *J Clin Oncol.* 2023;Jco2200255. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00255>.
46. Bastos-Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V, Salas E, Marínez-Laperche C, Muñoz A, et al. Incorporating genetic and clinical data into the prediction of thromboembolism risk in patients with lymphoma. *Cancer Medicine.* 2021;10(21):7585-92. <https://doi.org/10.1002/cam4.4280>.
47. Martín AJ, Ziyatdinov A, Rubio VC, Olmos VP, Huerta BM, Rodríguez JC, et al. PO-04 - A new genetic risk score for predicting venous thromboembolic events in cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Res.* 2016;140 Suppl 1:S177-8. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30137-2](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30137-2).
48. Muñoz Martín AJ, Ortega I, Font C, Pachón V, Castellón V, Martínez-Marín V, et al. Multivariable clinical-genetic risk model for predicting

- venous thromboembolic events in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2018;118(8):1056-61. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0027-8>.
49. Rubio-Terrés C, Soria JM, Morange PE, Souto JC, Suchon P, Mateo J, et al. Economic analysis of thrombo inCode, a clinical-genetic function for assessing the risk of venous thromboembolism. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(2):233-42. <https://doi.org/10.1007/s40258-015-0153-x>.
 50. Diaz-Nuñez M, Rabanal A, Expósito A, Ferrando M, Quintana F, Soria JM, et al. Recurrent Miscarriage and Implantation Failure of Unknown Cause Studied by a Panel of Thrombophilia Conditions: Increased Frequency of FXIII Val34Leu Polymorphism. *J Reprod Infertil*. 2019;20(2):76-82. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6486570/pdf/JRI-20-76.pdf>
 51. Ferrer inCode SL. Prediction of Recurrent Pregnancy Loss by a New Thrombophilia Based Genetic Risk Score. Clinical trial registration. clinicaltrials.gov, 2017 2017/11/03/. Report No.: NCT03336463. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336463>
 52. Martin-Fernandez L, Marco P, Corrales I, Pérez R, Ramírez L, López S, et al. The Unravelling of the Genetic Architecture of Plasminogen Deficiency and its Relation to Thrombotic Disease. *Sci Rep*. 2016;6:39255. <https://doi.org/10.1038/srep39255>.
 53. Muñoz A. Genomic Predictors Indicating the Risk of Venous Thromboembolic Disease in Cancer Patients Treated in Outpatient Clinics. Clinical trial registration. clinicaltrials.gov, 2022 2022/04/07/. Report No.: NCT03114618. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114618>
 54. Rubio-Terrés C, Soria JM, Morange PE, Suchon P, Souto JC, Mateo J, et al. Economic Analysis Of Thrombo Incode, A Clinical-Genetic Function For Assessing The Risk Of Venous Thromboembolism. *Value Health*. 2014;17(7):A488. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1437>.
 55. Soria JM, López S. [The genetics of thrombosis in cancer]. *Med Clin (Barc)*. 2015;144 Suppl 1:26-30. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(15\)30015-4](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(15)30015-4).
 56. Fernández Arias M, Mazarico E, Gonzalez A, Muniesa M, Molinet C, Almeida L, et al. Genetic risk assessment of thrombophilia in patients with adverse obstetric outcomes. *PLoS One*. 2019;14(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211114>.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Búsqueda en bases de datos: Pubmed, Embase, Cochrane, Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, Registros de Ensayos Clínicos

De 2010 a 2022

Inglés, castellano, francés

1. Base de datos bibliográficas:

Pubmed

thromboincode OR (Thrombo inCode) OR (Thrombo encode) OR (TiC[tiab] AND tool[tiab] AND genetic[tiab]) OR rs1081020 OR rs118203905 OR rs118203906 OR rs121909548 OR rs1799963 OR rs2232698 OR rs5895 OR rs6025 OR rs7853989 OR rs8176719 OR rs8176743 OR rs8176750

Embase

#2 #1 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'preprint'/it OR 'review'/it) AND [2010-2022]/py

#1 thromboincode OR 'thrombo incode' OR (thrombo AND incode) OR 'thrombo encode' OR (tic:ab,ti AND tool:ab,ti AND genetic:ab,ti) OR (thrombo AND encode) OR rs1081020 OR rs118203905 OR rs118203906 OR rs121909548 OR rs1799963 OR rs2232698 OR rs5895 OR rs6025 OR rs7853989 OR rs8176719 OR rs8176743 OR rs8176750

Cochrane

#1 - (thromboincode OR (Thrombo inCode) OR (Thrombo encode) OR rs1081020 OR rs118203905 OR rs118203906 OR rs121909548 OR rs1799963 OR rs2232698 OR rs5895 OR rs6025 OR rs7853989 OR rs8176719 OR rs8176743 OR rs8176750):ti,ab,kw” (Word variations have been searched)

CRD Databases

#1 - (thromboincode OR (Thrombo inCode) OR (Thrombo encode) OR rs1081020 OR rs118203905 OR rs118203906 OR rs121909548 OR rs1799963 OR rs2232698 OR rs5895 OR rs6025 OR rs7853989 OR rs8176719 OR rs8176743 OR rs8176750)

2. Informes de evaluación de Tecnologías Sanitarias:

HTA (INAHTA)

#1 - (thromboincode OR (Thrombo inCode) OR (Thrombo encode) OR rs1081020 OR rs118203905 OR rs118203906 OR rs121909548 OR rs1799963 OR rs2232698 OR rs5895 OR rs6025 OR rs7853989 OR rs8176719 OR rs8176743 OR rs8176750)

Web RedETS

#1 - (thromboincode OR (Thrombo inCode) OR (Thrombo encode) OR rs1081020 OR rs118203905 OR rs118203906 OR rs121909548 OR rs1799963 OR rs2232698 OR rs5895 OR rs6025 OR rs7853989 OR rs8176719 OR rs8176743 OR rs8176750)

3. Bases de datos de estudios en desarrollo:

ClinicalTrials.gov

#1 Thromboincode

#2 Thrombo inCode

#3 Thrombo encode

#4 (rs1081020 OR rs118203905 OR rs118203906 OR rs121909548 OR rs1799963 OR rs2232698 OR rs5895 OR rs6025 OR rs7853989 OR rs8176719 OR rs8176743 OR rs8176750)

Current Controlled Trial (ISRCTN registry)

#1 Thromboincode

#2 Thrombo inCode

#3 Thrombo encode

#4 (rs1081020 OR rs118203905 OR rs118203906 OR rs121909548 OR rs1799963 OR rs2232698 OR rs5895 OR rs6025 OR rs7853989 OR rs8176719 OR rs8176743 OR rs8176750)

International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

#1 Thromboincode

#2 Thrombo inCode

#3 Thrombo encode

#4 (rs1081020 OR rs118203905 OR rs118203906 OR rs121909548 OR rs1799963 OR rs2232698 OR rs5895 OR rs6025 OR rs7853989 OR rs8176719 OR rs8176743 OR rs8176750)

EU Clinical Trials Register

#1 Thromboincode

#2 Thrombo inCode

#3 Thrombo encode

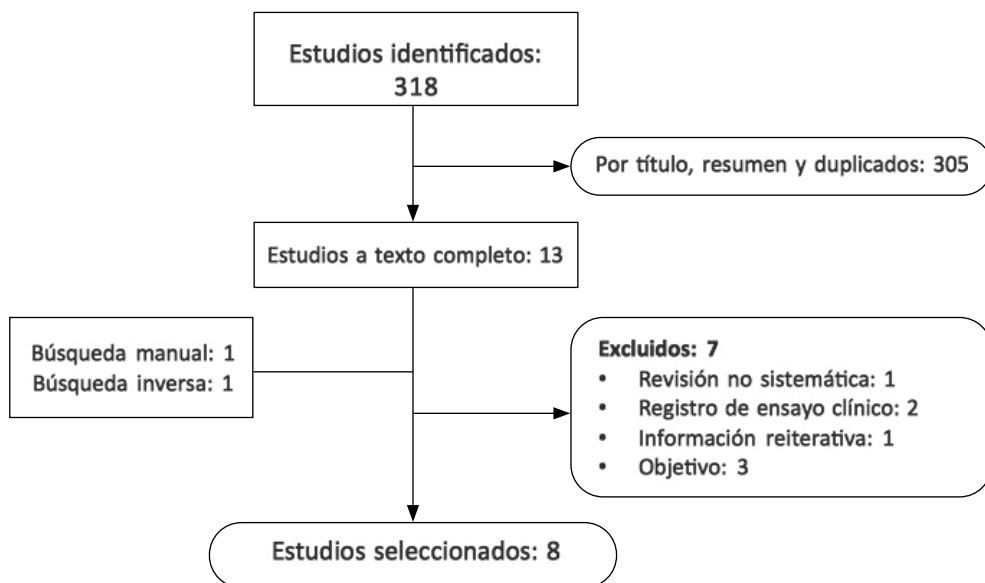
#4 (rs1081020 OR rs118203905 OR rs118203906 OR rs121909548 OR rs1799963 OR rs2232698 OR rs5895 OR rs6025 OR rs7853989 OR rs8176719 OR rs8176743 OR rs8176750)

Resultados

Totales: (n=318)

Sin duplicados (n=174)

Anexo 2. Diagrama de flujo de estudios seleccionados



Anexo 3. Tabla de estudios excluidos y motivo de exclusión

ESTUDIO	MOTIVO QUE JUSTIFICA SU EXCLUSIÓN
Díaz-Núñez et al. 2019 ⁵⁰	Objeto sin interés para la pregunta de investigación. Análisis univariante de la asociación entre polimorfismos con la presencia de abortos de repetición.
Fernández et al. 2019 ⁵⁶	Objeto sin interés para la pregunta de investigación.
Ferrer et al. 2017 ⁵¹	Registro ensayo clínico. NCT:03336463.
Martín et al. 2016 ⁵²	Objeto sin interés para la pregunta de investigación.
Muñoz et al. 2022 ⁵³	Registro ensayo clínico NCT:03114618.
Rubio et al. 2014 ⁵⁴	Resumen de la evaluación económica de Thrombo inCode® del estudio que ha sido seleccionado de Rubio et al. 2015
Soria et al. 2015 ⁵⁵	Revisión no sistemática

Anexo 4. Herramienta para el cálculo del NRI y de Δ UC de los modelos de predicción diagnóstica

Para todos los estudios analizados, se han calculado o recalculado los NRI e Δ UC a partir de los datos proporcionados de sensibilidad y especificidad en cada estudio y el número de eventos observados en cada estudio y para cada modelo con sus umbrales de clasificación de pacientes.

Para ello, se elaboró una herramienta de ayuda para el cálculo de estos estimadores. La estimación de los VP, FP, VN y FN se realizó a partir de los datos de sensibilidad y especificidad del modelo y la prevalencia del evento de interés (desenlace de interés) así como el índice de Youden para dicotomizar los resultados de los modelos de predicción diagnósticos que ofrecen un resultado continuo.

Imagen 1. Estimación de los componentes de una tabla 2x2 y del índice de Youden

Sensibilidad	49,200%						
Especificidad	67,780%						
VP	91	MODELO	RIESGO ALTO	91	58	149	
VN	122		RIESGO BAJO	93	122	215	
FN	93			184	180	364	
FP	58		prev	50,55%	CHECK	364	
PREVALENCIA	50,55%						
N	364						
EVENTO	184						
NO EVENTO	180						
Cálculo del Índice de Youden (para un umbral dicotómico)							
$J = \text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1$							
J = 0,1698							

Con los componentes de una tabla 2x2, en el **paso 1** se nutren las tablas de clasificación del riesgo según el modelo predictivo diagnóstico empleado. Mediante el **paso 2**, se calculan las reclasificaciones que con el nuevo modelo de predicción diagnóstica se obtienen, entre aquellas personas que presentaron el evento de interés y las personas que no presentaron el evento a estudio. Con el **paso 3** se obtienen las tasas netas de verdaderos positivos y las tasas netas de falsos positivos, a partir de los cuales, se obtiene el índice neto de reclasificación.

Para aquellas comparaciones de modelos en los que el resultado del NRI no ha sido negativo, en un **paso 4** se ha procedido al cálculo de la Δ UC y en un **paso 5**, al cálculo del número de personas nesario a cribar (NNC) para la identificación de un verdadero positivo más con el nuevo modelo de predicción diagnóstica.

Anexo 5. Síntesis de evidencia de los estudios sobre modelos predictivos de riesgo de TEV en población con cáncer

CITA ABREVIADA	POBLACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES																																																				
<p>Bastos et al 2021⁴⁶</p> <p>Objetivo: Desarrollo del modelo TiC-LYMPHO score de predicción de riesgo TEV, mediante la incorporación de estudio genético para predecir TEV en pacientes con linfoma e identificar a los pacientes que más se beneficiarían de la tromboprofilaxis.</p> <p>Comparación TiC-LYMPHO con modelo pronóstico Khorana score y ThroLy score.</p> <p>Diseño: Estudio observacional retrospectivo.</p> <p>Periodo estudio: enero 2014 a diciembre 2017</p> <p>Ámbito: 1 hospital, España</p>	<p>Pacientes con linfoma Hodgkin o no Hodgkin (n=208)</p> <p>Criterios inclusión: Diagnóstico TEV</p> <p>Criterios exclusión: No descritos</p> <p>Punto partida modelo: Diagnóstico cáncer</p> <p>Punto final modelo: Aparición evento TEV (TVP/EP/TVI).</p> <p>Seguimiento⁽¹⁾: 6 meses</p>	<p>Tipo estudio: Estudio desarrollo modelo TiC-LYMPHO^(a) y comparación con Khorana score y ThroLy score</p> <p>Fuente de datos: Estudio observacional prospectiva. Análisis retrospectivo.</p> <p>Método derivación modelo: Regresión logística (análisis multivariante por pasos hacia atrás. Inclusión de variables significativas asociadas (p<0,25).</p> <p>Modelo final: TiC-LYMPHO^(a)</p> <p>Modelo comparación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Khorana score - ThroLy score <p>Evaluación modelo: S, E, VPP, VPN, AUC (IC95%).</p> <p>Validación interna/externa: No</p> <p>Manejo datos perdidos: ND</p> <p>Evaluación:</p> <p>Reclasificación (NRI): No</p> <p>Utilidad clínica (BN): No</p>	<p>Población: Estadio avanzado (Ann Arbor III/IV) (60%); Localización extranodal (47%). Colocación catéter central (50%). Incidencia TEV a los 6 meses en pacientes con linfoma (n=31) (14,9%).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Análisis multivariante. Variables asociadas con riesgo de TEV a 6 meses en pacientes con linfoma.</th> </tr> <tr> <th></th> <th>HR (IC95%)</th> <th>p-valor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Masa mediastínica</td> <td>4,55 (1,10 a 18,7)</td> <td>0,00119</td> </tr> <tr> <td>Ann Arbor</td> <td>0,90 (0,73 a 0,999)</td> <td>0,0425</td> </tr> <tr> <td>GRS (perfil genético)</td> <td>2,65 (1,11 a 6,33)</td> <td>0,0179</td> </tr> <tr> <td>Inmovilización</td> <td>2,68 (1,05 a 6,85)</td> <td>0,0217</td> </tr> <tr> <td>Tipo linfoma</td> <td>1,21 (1,05 a 1,74)</td> <td>0,0487</td> </tr> <tr> <td>H^º de TEV</td> <td>4,16 (1,45 a 11,86)</td> <td>0,0032</td> </tr> </tbody> </table> <p>GRS: F5_rs6025; F5_rs4524; F13_rs5985; SERPINA10_rs2232698</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN MODELOS PREDICCIÓN RIESGO TEV⁽²⁾</th> </tr> <tr> <th></th> <th>TiC-LYMPHO^(a)</th> <th>Khorana score</th> <th>ThroLy score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>93,5%*</td> <td>6,45%</td> <td>19,35%</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>54,49%*</td> <td>94,01%</td> <td>96,43%</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>26,36%*</td> <td>16,6%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>97,98%*</td> <td>84,41%</td> <td>86,63%</td> </tr> <tr> <td>AUC (IC95%)</td> <td>0,783* (0,723 a 0,837)</td> <td>0,50 (0,43 a 0,57)</td> <td>0,579 (0,50 a 0,648)</td> </tr> </tbody> </table> <p>⁽¹⁾ Seguimiento: Espacio temporal para la estimación del riesgo de TEV. ⁽²⁾ Punto de corte para definir alto riesgo de TEV: Khorana score ≥3, ThroLy score ≥4; TiC-Lympho = índice J de Youden.</p> <p>* Nivel significación (p<0,0001)</p> <p>^(a) TiC-LYMPHO: Masa mediastínica, Clasificación Ann Arbor, GRS, inmovilización en cama > 3 días, tipo de linfoma, antecedente personal o familiar de TEV. GRS (se analizan 4 PSN): rs6025; rs4524; rs5985 y rs2232698.</p> <p>AUC:Área bajo la curva; BN:Beneficio neto; E:Especificidad; EP:Embolismo pulmonar; GRS:Genetic risk score; NRI:Índice de reclasificación neta; S:Sensibilidad; TVI:Trombosis venosa intracraneal; TVP:Trombosis venosa profunda; VPP:Valor predictivo positivo; VPN:Valor predictivo negativo</p>	Análisis multivariante. Variables asociadas con riesgo de TEV a 6 meses en pacientes con linfoma.				HR (IC95%)	p-valor	Masa mediastínica	4,55 (1,10 a 18,7)	0,00119	Ann Arbor	0,90 (0,73 a 0,999)	0,0425	GRS (perfil genético)	2,65 (1,11 a 6,33)	0,0179	Inmovilización	2,68 (1,05 a 6,85)	0,0217	Tipo linfoma	1,21 (1,05 a 1,74)	0,0487	H ^º de TEV	4,16 (1,45 a 11,86)	0,0032	EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN MODELOS PREDICCIÓN RIESGO TEV ⁽²⁾					TiC-LYMPHO ^(a)	Khorana score	ThroLy score	S	93,5%*	6,45%	19,35%	E	54,49%*	94,01%	96,43%	VPP	26,36%*	16,6%	50%	VPN	97,98%*	84,41%	86,63%	AUC (IC95%)	0,783* (0,723 a 0,837)	0,50 (0,43 a 0,57)	0,579 (0,50 a 0,648)	<p>La incorporación de variables genéticas y clínicas asociadas con trombosis en el modelo</p> <p>TiC-LYMPHO permite identificar el riesgo de TEV en pacientes con linfoma mejor y ofrece la oportunidad de indicar un tratamiento de tromboprofilaxis individualizado.</p> <p>Los resultados muestran que con la incorporación de datos genéticos y clínicos en la estimación del riesgo de TEV, la herramienta TiC-LYMPHO puede clasificar mejor a los pacientes con linfoma, en función de su riesgo de TEV y permite individualizar la tromboprofilaxis que deba ser prescrita.</p>
Análisis multivariante. Variables asociadas con riesgo de TEV a 6 meses en pacientes con linfoma.																																																								
	HR (IC95%)	p-valor																																																						
Masa mediastínica	4,55 (1,10 a 18,7)	0,00119																																																						
Ann Arbor	0,90 (0,73 a 0,999)	0,0425																																																						
GRS (perfil genético)	2,65 (1,11 a 6,33)	0,0179																																																						
Inmovilización	2,68 (1,05 a 6,85)	0,0217																																																						
Tipo linfoma	1,21 (1,05 a 1,74)	0,0487																																																						
H ^º de TEV	4,16 (1,45 a 11,86)	0,0032																																																						
EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN MODELOS PREDICCIÓN RIESGO TEV ⁽²⁾																																																								
	TiC-LYMPHO ^(a)	Khorana score	ThroLy score																																																					
S	93,5%*	6,45%	19,35%																																																					
E	54,49%*	94,01%	96,43%																																																					
VPP	26,36%*	16,6%	50%																																																					
VPN	97,98%*	84,41%	86,63%																																																					
AUC (IC95%)	0,783* (0,723 a 0,837)	0,50 (0,43 a 0,57)	0,579 (0,50 a 0,648)																																																					

CITA ABREVIADA	POBLACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES																												
<p>Martín et al. 2016⁴⁷</p> <p>Objetivo: Evaluar el modelo de predicción de riesgo de TEV en los pacientes con cáncer, asociado a quimioterapia, TiC (Trombo InCode) con Khorana score.</p> <p>Diseño: Estudio observacional prospectivo</p> <p>Periodo estudio: No descrito</p> <p>Ámbito: España</p>	<p>Pacientes con cáncer (colon, estómago, páncreas y pulmón) en tratamiento de quimioterapia ambulatorio (n=251)</p> <p>Criterios inclusión: No descritos</p> <p>Criterios exclusión: No descritos</p> <p>Punto de partida modelo: Diagnóstico de cáncer</p> <p>Definición punto final modelo: Evento TEV</p> <p>Seguimiento⁽¹⁾: 6 meses</p>	<p>Tipo estudio: Desarrollo modelo TiC^(a) (Thrombo InCODE) y comparación con Khorana score y Khorana score + CDS</p> <p>Fuente de datos: Estudio observacional prospectivo</p> <p>Modelo: TiC (Thrombo Incode)^(a).</p> <p>Predictores: Clínicas: edad, sexo, Hª familiar de TEV, hábito tabáquico, diabetes y tipo y estadio del tumor + 12 Variantes genéticas.</p> <p>Modelos comparación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Khorana score - Khorana score+CDS <p>Evaluación modelo: S, E, RP+, RP-, AUC.</p> <p>Validación interna/externa: No</p> <p>Datos perdidos: ND</p> <p>Evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Reclasificación (NRI): No -Beneficio Neto (BN): No 	<p>Incidencia TEV a los 6 meses (n=58) (23,11%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Comparación modelos predictivos de TEV en pacientes con cáncer</th> </tr> <tr> <th></th> <th>TiC^(a)</th> <th>Khorana score</th> <th>Khorana score plus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensibilidad</td> <td>79,31%</td> <td>64,41%</td> <td>70,69%</td> </tr> <tr> <td>Especificidad</td> <td>55,44%</td> <td>46,56%</td> <td>50,53%</td> </tr> <tr> <td>RP+</td> <td>1,78</td> <td>1,21</td> <td>1,25</td> </tr> <tr> <td>RP-</td> <td>0,37</td> <td>0,76</td> <td>0,67</td> </tr> <tr> <td>AUC (IC95%)</td> <td>0,70⁽²⁾ (0,636 a 0,753)</td> <td>0,55 (0,485 a 0,613)</td> <td>0,609 (0,545 a 0,67)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^(a) TiC PSN: rs118203905, rs118203906, rs121909548, rs1799963, rs1801020, rs2232698, rs5985, rs6025, rs7853989, rs8176719, rs8176743, rs8176750.</p> <p>⁽¹⁾ Seguimiento: Espacio temporal de estimación de riesgo</p> <p>⁽²⁾ Nivel significación (p<0,05). Comparación TiC vs Khorana y Khorana plus.</p> <p>AUC: Área bajo la curva; BN: Beneficio neto; E: Especificidad; NRI: Índice de reclasificación neta; ND: No descrito; RP+: Razón probabilidad positivo; RP-: Razón probabilidad negativo; S: Sensibilidad.</p>	Comparación modelos predictivos de TEV en pacientes con cáncer					TiC ^(a)	Khorana score	Khorana score plus	Sensibilidad	79,31%	64,41%	70,69%	Especificidad	55,44%	46,56%	50,53%	RP+	1,78	1,21	1,25	RP-	0,37	0,76	0,67	AUC (IC95%)	0,70 ⁽²⁾ (0,636 a 0,753)	0,55 (0,485 a 0,613)	0,609 (0,545 a 0,67)	<p>Se concluye que el modelo TiC predice mejor el riesgo de TEV asociado a tratamiento con quimioterapia que el modelo Khorana score+ CDS.</p>
Comparación modelos predictivos de TEV en pacientes con cáncer																																
	TiC ^(a)	Khorana score	Khorana score plus																													
Sensibilidad	79,31%	64,41%	70,69%																													
Especificidad	55,44%	46,56%	50,53%																													
RP+	1,78	1,21	1,25																													
RP-	0,37	0,76	0,67																													
AUC (IC95%)	0,70 ⁽²⁾ (0,636 a 0,753)	0,55 (0,485 a 0,613)	0,609 (0,545 a 0,67)																													

CITA ABREVIADA	POBLACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES																																																																												
Muñoz et al. 2018 ⁴⁸ Objetivo: Comparar el modelo TiC-Onco Risk score con Khorana score en la predicción de riesgo de TEV en pacientes con cáncer. Diseño: Estudio observacional prospectivo. Periodo estudio: No descrito Ámbito: España	Pacientes con diagnóstico reciente de cáncer (n=391) Criterios inclusión: - Edad >18 años - Diagnóstico reciente cáncer: colorectal, esófago-gástrico, pulmón, páncreas. - ECOG/WHO/ Zubrod score (0 a 2 puntos) - Tto. quimioterapia - No recibir tto. tromboprofilaxis. Criterios exclusión: No descritos Punto de partida modelo diagnóstico reciente de cáncer Punto final modelo: Evento TEV (TVP, EP, TVI) Seguimiento (1): 6 meses	Tipo estudio: Comparación modelo TiC-ONCO con Khorana score. Fuente datos: Estudio ONCOTHROMB12-01 (NCT03114618). Método derivación modelo: Regresión logística por pasos. Inclusión de variables asociadas con TEV (p≤0,25). Modelo: TIC-ONCO Risk score (a) (PSN:4 variantes genéticas) Comparación modelos: Khorana score (no incluye variantes genéticas) Evaluación modelo: S, E, VPP, VPN, RP+, RP-, AUC (IC95%). Clasificación en categorías en #ptos de corte. Validación interna: SI. Bootstrap remuestreo (n=100) Validación externa: NO Datos perdidos: ND Evaluación: - Reclasificación (NRI): No - Utilidad clínica (BN): No	Población estudio: Estadio 3 (n=139) (35,54%); Estadio 4 (n=181) (46,29%). Incidencia global TEV a los 6 meses (n=71) (18,16%) Comparación modelos predictivos de TEV en pacientes con cáncer <table border="1"> <thead> <tr> <th>Estimador (IC95%)</th> <th>TiC-Onco Risk score (a)</th> <th>TiC-Onco Risk score (a) (2)</th> <th>Khorana score (3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>49,3%* (37,7 a 60,9)</td> <td>85,9%* (77,8 a 94)</td> <td>22,5% (12,8 a 32,3)</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>81,2% (77 a 85,5)</td> <td>49,06% (43,6 a 54,5)</td> <td>81,7% (77,5 a 86)</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>36,8%* (27,1 a 46,5)</td> <td>27,2%* (21,4 a 33,1)</td> <td>21,6% (12,2 a 31)</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>87,8%* (84,1 a 91,6)</td> <td>94%* (90,4 a 97,6)</td> <td>82,5% (78,3 a 86,7)</td> </tr> <tr> <td>RP+</td> <td>2,63* (1,89 a 3,65)</td> <td>1,69* (1,46 a 1,95)</td> <td>1,24 (0,76 a 2,02)</td> </tr> <tr> <td>RP-</td> <td>0,62* (0,49 a 0,79)</td> <td>0,29* (0,16 a 0,52)</td> <td>0,95 (0,83 a 1,09)</td> </tr> <tr> <td>AUC</td> <td>0,734* (0,67 a 0,79)</td> <td>0,734* (0,67 a 0,79)</td> <td>0,58 (0,51 a 0,65)</td> </tr> </tbody> </table> (a) Modelo TIC-ONCO Risk score: Factores predictores: Clínicas: IMC>25, H ⁸ familiar TEV (primer grado), tipo tumor y estadio. 4 variantes PSN: rs6025, rs5985, rs2232698, rs4525. (1) Seguimiento: Espacio temporal estimación de riesgo. (2) Puntos de corte predeterminado. Punto de corte seleccionado en la curva ROC que proporciona la misma especificidad que Khorana score (aprox. 80%). En este escenario además se establece punto de corte para clasificar grupo de no alto riesgo (en 2 grupos: bajo riesgo y moderado riesgo) para el que punto de corte establecido se corresponde con una sensibilidad (90%). Estos puntos de corte (cut-off) permiten clasificar pacientes en 3 categoría de riesgo (alto, moderado y bajo). (3) Punto de corte para establecer capacidad predictiva (definición alto riesgo): Valor que maximiza el valor índice J de Youden (sensibilidad+ especificidad -1). En este escenario sólo se clasifica pacientes en 2 grupos de riesgo (alto riesgo, no alto riesgo). * Comparaciones con significación estadística (p-valor <0,05). Comparación con Khorana score vs, Modelo TiC Onco Risk (1) y TiC OncoRisk (2). AUC: Área bajo la curva; BN: Beneficio neto; E: Especificidad; EP: Embolismo pulmonar; GRS: Genetic Risk score; ND: No descrito; NRI: Índice de reclasificación neta; PSN: Polimorfismo de un solo nucleótido; RP+: Razón probabilidad positiva, RP-: Razón probabilidad negativa; S: Sensibilidad; TVI: Trombosis venosa intracraneal; TVP: Trombosis venosa profunda VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Khorana score</th> <th>TEV (%) ^a</th> <th>No TEV</th> <th>Total (%) ^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 puntos (bajo riesgo)</td> <td>14 /108 (12,9%)</td> <td>94 (29,5%)</td> <td>108 (27,62%)</td> </tr> <tr> <td>1 punto</td> <td>11/85 (12,94%)</td> <td>74 (23,2%)</td> <td>85 (21,74%)</td> </tr> <tr> <td>2 puntos</td> <td>30/122 (24,59%)</td> <td>92 (28,9%)</td> <td>122 (31,2%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 3 puntos (alto riesgo)</td> <td>16/74 (21,62%)</td> <td>58 (18,2%)</td> <td>74 (18,93%)</td> </tr> <tr> <td>No evaluado</td> <td>0</td> <td>2 (0,62%)</td> <td>2 (0,51%)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>71 (18,1%)</td> <td>320</td> <td>391</td> </tr> </tbody> </table> ^a Porcentaje de casos TEV en pacientes con TEV respecto al número de pacientes por nivel de la escala Khorana score. ^b Porcentaje del total de pacientes según nivel de riesgo estimado por Khorana score. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Khorana score</th> <th>TVE (n=71)</th> <th>No TEV (n=318)</th> <th>Total (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alto riesgo (≥3ptos)</td> <td>16 (21,62%)</td> <td>58 (18,2%)</td> <td>74 (18,93%)</td> </tr> <tr> <td>No alto riesgo</td> <td>55 (77,4%)</td> <td>260 (81,7%)</td> <td>315</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>71</td> <td>318</td> <td>389</td> </tr> </tbody> </table> 2 pacientes grupo No-TEV no se determina categoría de riesgo con escala Khorana	Estimador (IC95%)	TiC-Onco Risk score (a)	TiC-Onco Risk score (a) (2)	Khorana score (3)	S	49,3%* (37,7 a 60,9)	85,9%* (77,8 a 94)	22,5% (12,8 a 32,3)	E	81,2% (77 a 85,5)	49,06% (43,6 a 54,5)	81,7% (77,5 a 86)	VPP	36,8%* (27,1 a 46,5)	27,2%* (21,4 a 33,1)	21,6% (12,2 a 31)	VPN	87,8%* (84,1 a 91,6)	94%* (90,4 a 97,6)	82,5% (78,3 a 86,7)	RP+	2,63* (1,89 a 3,65)	1,69* (1,46 a 1,95)	1,24 (0,76 a 2,02)	RP-	0,62* (0,49 a 0,79)	0,29* (0,16 a 0,52)	0,95 (0,83 a 1,09)	AUC	0,734* (0,67 a 0,79)	0,734* (0,67 a 0,79)	0,58 (0,51 a 0,65)	Khorana score	TEV (%) ^a	No TEV	Total (%) ^b	0 puntos (bajo riesgo)	14 /108 (12,9%)	94 (29,5%)	108 (27,62%)	1 punto	11/85 (12,94%)	74 (23,2%)	85 (21,74%)	2 puntos	30/122 (24,59%)	92 (28,9%)	122 (31,2%)	≥ 3 puntos (alto riesgo)	16/74 (21,62%)	58 (18,2%)	74 (18,93%)	No evaluado	0	2 (0,62%)	2 (0,51%)	Total	71 (18,1%)	320	391	Khorana score	TVE (n=71)	No TEV (n=318)	Total (%)	Alto riesgo (≥3ptos)	16 (21,62%)	58 (18,2%)	74 (18,93%)	No alto riesgo	55 (77,4%)	260 (81,7%)	315	Total	71	318	389	TiC Onco Risk score, presenta mejor capacidad predictiva de riesgo de TEV que Khorana score para identificar a los pacientes con cáncer con alto riesgo de TEV, quienes podrían beneficiarse de una tromboprofilaxis personalizada.
Estimador (IC95%)	TiC-Onco Risk score (a)	TiC-Onco Risk score (a) (2)	Khorana score (3)																																																																													
S	49,3%* (37,7 a 60,9)	85,9%* (77,8 a 94)	22,5% (12,8 a 32,3)																																																																													
E	81,2% (77 a 85,5)	49,06% (43,6 a 54,5)	81,7% (77,5 a 86)																																																																													
VPP	36,8%* (27,1 a 46,5)	27,2%* (21,4 a 33,1)	21,6% (12,2 a 31)																																																																													
VPN	87,8%* (84,1 a 91,6)	94%* (90,4 a 97,6)	82,5% (78,3 a 86,7)																																																																													
RP+	2,63* (1,89 a 3,65)	1,69* (1,46 a 1,95)	1,24 (0,76 a 2,02)																																																																													
RP-	0,62* (0,49 a 0,79)	0,29* (0,16 a 0,52)	0,95 (0,83 a 1,09)																																																																													
AUC	0,734* (0,67 a 0,79)	0,734* (0,67 a 0,79)	0,58 (0,51 a 0,65)																																																																													
Khorana score	TEV (%) ^a	No TEV	Total (%) ^b																																																																													
0 puntos (bajo riesgo)	14 /108 (12,9%)	94 (29,5%)	108 (27,62%)																																																																													
1 punto	11/85 (12,94%)	74 (23,2%)	85 (21,74%)																																																																													
2 puntos	30/122 (24,59%)	92 (28,9%)	122 (31,2%)																																																																													
≥ 3 puntos (alto riesgo)	16/74 (21,62%)	58 (18,2%)	74 (18,93%)																																																																													
No evaluado	0	2 (0,62%)	2 (0,51%)																																																																													
Total	71 (18,1%)	320	391																																																																													
Khorana score	TVE (n=71)	No TEV (n=318)	Total (%)																																																																													
Alto riesgo (≥3ptos)	16 (21,62%)	58 (18,2%)	74 (18,93%)																																																																													
No alto riesgo	55 (77,4%)	260 (81,7%)	315																																																																													
Total	71	318	389																																																																													

CITA ABREVIADA	POBLACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES																																				
<p>Muñoz et al. 2023⁴⁵</p> <p>Objetivo: Desarrollar y validar una escala clínico-genética de riesgo de TEV en pacientes con cáncer.</p> <p>Diseño: Estudio observacional prospectivo</p> <p>Periodo estudio: No descrito</p> <p>Ámbito: España</p>	<p>Pacientes con diagnóstico reciente de cáncer (n=364) procedentes de ONCOTHROMB study.</p> <p>Criterios inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad >18 años - Diagnóstico reciente cáncer: colorectal, esófago-gástrico, pulmón, páncreas. - ECOG/WHO/Zubrod score (0 a 2 puntos) - Tto. quimioterapia - No recibir tto. trombotoprolifaxis. <p>Criterios exclusión: Datos faltantes en algunas de las variables clínicas o genéticas a estudio para el desarrollo del modelo ONCOTHROMB.</p> <p>Punto de partida modelo: Pacientes con diagnóstico cáncer.</p> <p>Punto final modelo: Evento TEV ≤ 6 meses desde diagnóstico. (TVP/EP/TVI)</p> <p>Seguimiento: 6 meses</p>	<p>Tipo estudio: Comparación modelo ONCOTHROMB con Khorana score</p> <p>Fuente datos: Estudio ONCOTHROMB 12-01 (NCT03114618).</p> <p>Modelo: ONCOTHROMB (a) (9 variantes genéticas)</p> <p>Modelo comparación: Khorana score</p> <p>Evaluación modelo: S, E, VPP, VPN, RP+, RP-, AUC (IC95%).</p> <p>Validación interna: NO</p> <p>Validación externa: SI (cohorte VIENA-CATS)</p> <p>Datos perdidos: Excluidos del estudio pacientes con datos faltantes.</p> <p>Evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reclasificación (NRI): SI - Utilidad clínica (BN): SI 	<p>Incidencia global TEV a los 6 meses (n=65) (17,86%).</p> <p>Incidencia TEV a 6 m en pacientes cáncer páncreas (41,18%).</p> <p>En grupo con evento TEV, mayor frecuencia mutaciones (rs11696364 y rs2289252).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Comparación modelos predictivos de TEV en pacientes con cáncer</th> </tr> <tr> <th>Estimador (IC95%)</th> <th>ONCOTHROMB (a) score</th> <th>KHORANA score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>81,54%*</td> <td>22,54%</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>65,22%*</td> <td>81,76%</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>33,75%**</td> <td>23,63%</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>94,2%***</td> <td>87,84%</td> </tr> <tr> <td>RP+</td> <td>2,34*</td> <td>1,42</td> </tr> <tr> <td>RP-</td> <td>0,28*</td> <td>0,63</td> </tr> <tr> <td>AUC</td> <td>0,781 (0,735 a 0,822)</td> <td>0,58 (0,51 a 0,65)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a) ONCOTHROMB: PSN: rs2232698; rs6025; rs4524; rs2227631; rs268; rs1696364; rs169713; rs5110; rs6003</p> <p>Punto de corte: Khorana score ≥3 ; ONCOTHROMB score (índice de Youden)</p> <p>*Nivel de significación (p=<0,0001) ; ** (p=0,0025) ; *** (p=0,0027)</p> <p>AUC: Área bajo la curva; BN: Beneficio neto; E: Especificidad; EP: Embolismo pulmonar; NRI: Índice de reclasificación neta; RP+: Razón probabilidad positiva, RP-: Razón probabilidad negativa; S: Sensibilidad; TVI: Trombosis venosa intracraneal; TVP: Trombosis venosa profunda; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Khorana score</th> <th>TVE (n=65)</th> <th>No TEV (n=299)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Khorana score <3</td> <td>50 (76,9%)</td> <td>246 (82,2%)</td> </tr> <tr> <td>Khorana score ≥3</td> <td>15 (23,1%)</td> <td>53 (17,7%)</td> </tr> </tbody> </table>	Comparación modelos predictivos de TEV en pacientes con cáncer			Estimador (IC95%)	ONCOTHROMB (a) score	KHORANA score	S	81,54%*	22,54%	E	65,22%*	81,76%	VPP	33,75%**	23,63%	VPN	94,2%***	87,84%	RP+	2,34*	1,42	RP-	0,28*	0,63	AUC	0,781 (0,735 a 0,822)	0,58 (0,51 a 0,65)	Khorana score	TVE (n=65)	No TEV (n=299)	Khorana score <3	50 (76,9%)	246 (82,2%)	Khorana score ≥3	15 (23,1%)	53 (17,7%)	<p>ONCOTHROMB score en pacientes con cáncer, que tiene en cuenta variables clínicas y genéticas identifica mejor que Khorana score a los pacientes que podrían beneficiarse de trombotoprolifaxis primaria.</p>
Comparación modelos predictivos de TEV en pacientes con cáncer																																								
Estimador (IC95%)	ONCOTHROMB (a) score	KHORANA score																																						
S	81,54%*	22,54%																																						
E	65,22%*	81,76%																																						
VPP	33,75%**	23,63%																																						
VPN	94,2%***	87,84%																																						
RP+	2,34*	1,42																																						
RP-	0,28*	0,63																																						
AUC	0,781 (0,735 a 0,822)	0,58 (0,51 a 0,65)																																						
Khorana score	TVE (n=65)	No TEV (n=299)																																						
Khorana score <3	50 (76,9%)	246 (82,2%)																																						
Khorana score ≥3	15 (23,1%)	53 (17,7%)																																						

Anexo 6. Evaluación de la calidad de modelos predictivos diagnósticos seleccionados con la herramienta PROBAST.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS							
	Bastos⁴⁶	Martín⁴⁷	Muñoz 2018⁴⁸	Muñoz 2023⁴⁵	Soria⁴	Salas³	Páramo⁴⁴
Tipo estudio*	D	D	D y V ^a	D / V	D / V	V	D y V
PICOTS							
Población	208	251	391	364 / 263	SANTPAU (C/Co): (248 / 249) MARTHA (C/Co): (477 / 477)	Población sueca (C/Co) (173 / 196)	C/Co: (184 / 180)
Intervención (nº variantes genéticas)	TiC-LYMPHO score (4)	TiC score (12)	TiC-Onco risk score (4)	ONCOTHROMB score (9)	TiC -GRS2 (12) GRS3 (5) TiC -GRS4 (16)	TiC (12) TiC (14)	TiC-AER score 1. TiC-AER score 2.
Comparación (nº variantes. genéticas)	Khorana score (0) ThroLy score (0)	Khorana score (0) Khorana score +CDS (0)	Khorana score (0)	Khorana score (0)	GRS1 (2)	Modelo clínico (0) Modelo clínico + (2)	FVL+F2
Desenlace	TEV	TEV	TEV	TEV	SANTPAU: TEV MARTHA: TEV	TEV	AER.
Seguimiento (meses)	6	6	6	6	NA / NA	NA	NA
Ámbito	España	España	España	España	España /Francia	Suecia	España
Pacientes con desenlace	31	58	71	65 / 30	248 / 477	173	184
Pérdidas	No	No	No	No / Sí (46 pacientes excluidos del análisis)	No / No	No / No	No / No

	Bastos	Martín	Muñoz 2018	Muñoz 2023	Soria	Salas	Páramo
Ítem	Dominio 1: Participantes						
1.1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
1.2	PS	PS	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
Riesgo de sesgo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo / Bajo	Bajo / Bajo	Bajo / Bajo	Bajo / Bajo
GIAP	Baja	Baja	Baja	Baja / Baja	Baja / Baja	Baja / Baja	Baja / Baja
Ítem	Dominio 2: Factores predictores						
2.1	Sí	Sí	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
2.2	PN	Sí	Sí	Sí / Sí	PN / PN	PN / PN	PN / PN
2.3	Sí	Sí	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
Riesgo de sesgo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo / Bajo	Bajo / Bajo	Bajo / Bajo	Bajo / Bajo
GIAP	Baja	Baja	Baja	Baja / Baja	Baja / Baja	Baja / Baja	Baja / Baja

Ítem	Dominio 3: Resultados						
3.1	Sí	Sí	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
3.2	Sí	Sí	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
3.3	Sí	Sí	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
3.4	Sí	Sí	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
3.5	PN	No	No	No / No	PN / PN	PN / PN	PN / PN
3.6	Sí	Sí	Sí	Sí / Sí	NA / NA	NA / NA	NA / NA
Riesgo de sesgo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo / Bajo	Bajo / Bajo	Bajo / Bajo	Bajo / Bajo
GIAP	Baja	Baja	Baja	Baja / Baja	Baja / Baja	Baja / Baja	Baja / Baja
Ítem	Dominio 4: Análisis						
4.1	Sí	Sí	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	No / No
4.2	Sí	Sí	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
4.3	Sí	Sí	Sí	No / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
4.4	Sí	Sí	Sí	No / Sí	NA / NA	NA / NA	NA / NA
4.5	No	PN	No	No / No	Sí / Sí	Sí / Sí	No / No
4.6	NI	NI	NI	NI / NI	NI / NI	NI / NI	NI / NI
4.7	No	No	No	Sí / Sí	No / No	No / No	Sí / Sí
4.8	No	No	Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
4.9	No	PN	No	No / No	Sí / Sí	Sí / Sí	Sí / Sí
Riesgo de sesgo	Alto	Alto	Alto	Alto / Alto	Alto / Alto	Alto / Alto	Alto / Alto
Valoración global del riesgo de sesgo del modelo de predicción diagnóstica y su aplicabilidad							
Riesgo de sesgo	Alto	Alto	Alto	Alto / Alto	Alto / Alto	Alto / Alto	Alto / Alto
GIAP	Baja	Baja	Baja	Baja / Baja	Baja / Baja	Baja / Baja	Baja / Baja
Ítems: 1.1 ¿Se utilizaron fuentes de datos apropiadas? 1.2 ¿Fueron apropiadas todas las inclusiones y exclusiones de los participantes? 2.1 ¿Definido y evaluado de manera similar para todos los participantes? 2.2 ¿Evaluación ciega del resultado? 2.3 ¿Todos disponibles en el momento de uso previsto del modelo? 3.1 ¿Se determinó adecuadamente el desenlace? 3.2 ¿Se utilizó una definición de resultado estándar? 3.3 ¿Se excluyeron los predictores de la definición de resultado? 3.4 ¿Desenlace definido y evaluado de manera similar en los participantes? 3.5 ¿Se determinó el desenlace sin conocimiento de la información de los predictores?			Ítems (cont.): 3.6 ¿Fue adecuado el intervalo de tiempo entre la evaluación del predictor y la determinación del resultado? 4.1 ¿Hubo un número razonable de participantes con el desenlace? 4.2 ¿Se manejaron adecuadamente los predictores continuos y categóricos? 4.3 ¿Se incluyeron en el análisis todos los participantes inscritos? 4.4 ¿Se manejaron adecuadamente los participantes con datos faltantes (missing)? 4.5 ¿Se evitó la selección de predictores basado en el análisis univariante? 4.6 ¿Se tomaron en cuenta adecuadamente las complejidades de los datos? 4.7 ¿Se evaluaron apropiadamente las medidas relevantes de desempeño del modelo? 4.8 ¿Se tuvo en cuenta el sobreajuste del modelo y el optimismo en el rendimiento del modelo? 4.9 ¿Factores predictores y sus pesos asignados en modelo final se corresponden a resultados del análisis multivariante?				
Valoración global del riesgo de sesgo del modelo de predicción diagnóstica. <i>Bajo riesgo de sesgo:</i> Si todos los dominios son calificados como de bajo riesgo de sesgo. Si el modelo de predicción se ha desarrollado sin validación externa y, ha sido calificado como de bajo riesgo en todos los dominios, considerar degradar a nivel de alto riesgo de sesgo. Tal modelo de evaluación solo puede considerarse como de bajo riesgo de sesgo, si su desarrollo está basado en una muestra de gran tamaño, e incluye algún método de validación interna. <i>Alto riesgo de sesgo:</i> Si ≥1 de los dominios ha sido clasificado como de alto riesgo de sesgo. <i>Riesgo de sesgo incierto:</i> Si ≥1 de los dominios ha sido clasificado como de riesgo incierto y el resto de dominios han sido clasificados con de bajo riesgo de sesgo. Evaluación de los ítems contemplados en cada dominio: Sí; Probablemente Sí (PS); No; Probablemente No (PN); Sin Información (NI).							
Valoración global del grado de incertidumbre sobre la aplicabilidad del modelo de predicción diagnóstica <i>Baja incertidumbre por la aplicabilidad:</i> Si hay poca preocupación por la aplicabilidad para todos los dominios, se considera que la evaluación del modelo de predicción tiene poca preocupación por la aplicabilidad. <i>Alta incertidumbre por la aplicabilidad:</i> Si hay mucha preocupación por la aplicabilidad para ≥1 dominio, se considera que la evaluación del modelo de predicción tiene mucha preocupación por la aplicabilidad. <i>Incertidumbre sobre la aplicabilidad:</i> Si se observó una preocupación poco clara por la aplicabilidad en ≥ 1 dominio y se consideró que tenía poca preocupación por la aplicabilidad para todos los demás dominios.							
AER: Abortos espontáneos de repetición; AUC: Área bajo la curva; C/Co: Estudios casos-control ; CFRG: Crecimiento fetal retardado grave; D: Desarrollo; EOA: Eventos obstétricos adversos; EPV: Eventos por cada variable predictora incluida en el modelo; FVL: Factor V de Leiden; GIAP: Grado de incertidumbre sobre la aplicabilidad del modelo; GRS: Genetic Risk score (puntuación del riesgo genético); NA: No aplica; NRI: Índice de reclasificación neta; PICO: Población, intervención, comparación, resultados; PROBAST: Prediction model Risk of Bias ASsessment Tool; TEV: Tromboembolismo venoso; TIC: ThromboinCode score; V: Validación. *: Todos los estudios proponen y/o desarrollan modelos predictivos diagnósticos. a: Validación interna. b: Los eventos obstétricos adversos se han agrupado como: (desprendimiento de placenta, preeclampsia grave, y restricción grave del crecimiento fetal).							

Anexo 7. Síntesis de la evidencia de los estudios sobre modelos predictivos de riesgo de TEV en población general

CITA	POBLACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES																											
<p>Soria et al. 2014⁴</p> <p>Objetivo: Desarrollo modelo genético de predicción de riesgo de TEV Thrombo InCode (TiC).</p> <p>Diseño: Estudios caso-control.</p> <p>1) Estudio SANTPAU</p> <p>2) Estudio MARTHA</p> <p>Periodo estudio: Estudio SANTPAU (nov 1997 a abril 2002), España</p> <p>Estudio MARTHA (enero 1994 a octubre 2005); Francia</p> <p>Ámbito: España; Francia</p>	<p>1) Estudio SANT-PAU</p> <p>- Definición caso (n=248)</p> <p>Criterios inclusión: Población con primer evento TEV <68 años</p> <p>Criterios exclusión: Cáncer; patología aguda o crónica hepática; Sd. nefrótico</p> <p>- Definición control (n=249)</p> <p>- Ausencia antecedente de TEV.</p> <p>- No Hª familiar TEV</p> <p>- No tratamiento ACO</p> <p>Reclutamiento caso-control misma área geográfica. Españoles</p> <p>2) Estudio MARTHA</p> <p>- Definición caso (n=1150)</p> <p>Criterios inclusión: Población con evento TEV sin factores de riesgo conocidos (antitrombina, deficiencia proteína C y S, homocigotos FVL o F2-protrombina, presencia Ac. Antilúptico</p> <p>- Definición control (n=801)</p> <p>-- Subgrupo 1: (n=475)</p> <p>- Ausencia antecedente TEV.</p> <p>- No Hª familiar ECV</p> <p>-- Subgrupo 2: (n=326)</p> <p>-Heterocigotos mutación FVL o F2-Protrombina.</p> <p>Estudio considera 477 casos y 477 controles emparejados por edad y sexo.</p> <p>Punto de partida modelo: (ver criterios población de estudio)</p> <p>Punto final modelo: Estudio SANT-PAU Eventos TEV (EP, TVP, TVI)</p> <p>Estudio MARTHA Eventos TEV (EP, TVP)</p> <p>Seguimiento (1): ND</p>	<p>Tipo estudio: Desarrollo modelo de predicción de riesgo de TEV (clínico-genético)- Thrombo InCode (TiC) (considerando diferentes perfiles genéticos). Comparación de estos modelos respecto a práctica clínica habitual del estudio trombofilia (F2+F5)</p> <p>Fuente datos: Estudios caso-control</p> <p>1) Estudio SANTPAU: 248 casos; 249 controles</p> <p>2) Estudio MARTHA: 477 casos;477 controles</p> <p>Método derivación modelo: Regresión logística</p> <p>Modelos: Perfil genético</p> <p>(a) TiC (Thrombo InCode): GRS4 (15 variantes genéticas)</p> <p>(b) TiC (Thrombo InCode): GRS2 (12 variantes genéticas)</p> <p>(c) Modelo (Comparación): GRS1(2 variantes genéticas)</p> <p>Evaluación modelo: S; E; AUC, NRI</p> <p>Validación interna/ externa: NO</p> <p>Datos perdidos: ND</p> <p>Evaluación:</p> <p>-Reclasificación (NRI): SI</p> <p>-Utilidad clínica (BN): No estima beneficio neto, proporciona los resultados de sensibilidad y especificidad de modelos que se comparan con diferentes puntos de corte.</p>	<p>Comparación modelos predictivos con diferentes perfiles genéticos en el riesgo TEV</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>SANTPAU</th> <th>GRS1^(c)</th> <th>GRS2^(b)</th> <th>GRS4^(a)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC</td> <td>0,575</td> <td>0,677*</td> <td>0,671*</td> </tr> <tr> <td>AUC (IC95%)</td> <td>(0,547 a 0,604)</td> <td>(0,631 a 0,724)</td> <td>(0,623 a 0,719)</td> </tr> <tr> <th>MARTHA</th> <th>GRS1^(c)</th> <th>GRS2^(b)</th> <th>GRS4^(a)</th> </tr> <tr> <td>AUC</td> <td>0,576</td> <td>0,605*</td> <td>0,629*</td> </tr> <tr> <td>AUC (IC95%)</td> <td>(0,544 a 0,609)</td> <td>(0,57 a 0,64)</td> <td>(0,623 a 0,719)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Perfil genético evaluado en cada modelo:</p> <p>(a) GRS4: F5_rs6025; F5_rs118203905; F5_rs118203906; F2_rs1799963(F2G20210); F13_rs5985; SERPINC1_rs121909548; SERPINA10_rs2232698; F12_rs1801020; ABO_A1 portador (rs8176719; rs7853989; rs8176747; rs8176750); rs2036914; rs2066825; rs2289252</p> <p>(b) GRS2: F5_rs6025; F5_rs118203905; F5_rs118203906; F2_rs1799963(F2G20210); ABO_A1 portador (rs8176719; rs7853989; rs8176747; rs8176750); F12_rs1801020; F13_rs5985; SERPINA10_rs2232698; SERPINC1_rs121909548.</p> <p>(c) GRS1:F5_rs6025; F2_rs1799963(F2G20210)</p> <p>* Nivel significación (p≤0,05)</p>	SANTPAU	GRS1 ^(c)	GRS2 ^(b)	GRS4 ^(a)	AUC	0,575	0,677*	0,671*	AUC (IC95%)	(0,547 a 0,604)	(0,631 a 0,724)	(0,623 a 0,719)	MARTHA	GRS1 ^(c)	GRS2 ^(b)	GRS4 ^(a)	AUC	0,576	0,605*	0,629*	AUC (IC95%)	(0,544 a 0,609)	(0,57 a 0,64)	(0,623 a 0,719)	<p>Se puede concluir, que utilizando nuevos marcadores genéticos, especialmente Tic (Thrombo InCode, la estimación de riesgo de TEV convencional se mejora substancialmente).</p> <p>Nuevas escalas de riesgo como TiC propuesto en este trabajo, podrían permitir mejorar la indicación de estrategias de trombopprofilaxis y mejora la estimación de riesgo de TEV de cada paciente.</p>			
			SANTPAU	GRS1 ^(c)	GRS2 ^(b)	GRS4 ^(a)																									
			AUC	0,575	0,677*	0,671*																									
			AUC (IC95%)	(0,547 a 0,604)	(0,631 a 0,724)	(0,623 a 0,719)																									
			MARTHA	GRS1 ^(c)	GRS2 ^(b)	GRS4 ^(a)																									
			AUC	0,576	0,605*	0,629*																									
			AUC (IC95%)	(0,544 a 0,609)	(0,57 a 0,64)	(0,623 a 0,719)																									
			<p>*Capacidad predictiva modelos con diferentes perfiles genéticos respecto a historia familiar en el estudio SANTPAU en la estimación riesgo TEV.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>SANTPAU Población estudio.</th> <th>Hª familiar TEV</th> <th>GRS1^(c)</th> <th>GRS2^(b)</th> <th>GRS4^(a)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC</td> <td>0,589</td> <td>0,647*</td> <td>0,701*</td> <td>0,70*</td> </tr> <tr> <td>AUC (IC95%)</td> <td>(0,545 a 0,632)</td> <td>(0,602 a 0,691)</td> <td>(0,652 a 0,749)</td> <td>(0,649 a 0,75)</td> </tr> <tr> <td>NRI</td> <td>NA</td> <td>16,04</td> <td>29,42</td> <td>0,65</td> </tr> <tr> <td>NRI (IC95%)</td> <td>---</td> <td>(9,5 a 22,57)</td> <td>(14,33 a 44,53)</td> <td>(-18,57 a 19,88)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Nivel significación (p≤0,05)</p>			SANTPAU Población estudio.	Hª familiar TEV	GRS1 ^(c)	GRS2 ^(b)	GRS4 ^(a)	AUC	0,589	0,647*	0,701*	0,70*	AUC (IC95%)	(0,545 a 0,632)	(0,602 a 0,691)	(0,652 a 0,749)	(0,649 a 0,75)	NRI	NA	16,04	29,42	0,65	NRI (IC95%)	---		(9,5 a 22,57)	(14,33 a 44,53)	(-18,57 a 19,88)
			SANTPAU Población estudio.	Hª familiar TEV	GRS1 ^(c)	GRS2 ^(b)	GRS4 ^(a)																								
			AUC	0,589	0,647*	0,701*	0,70*																								
AUC (IC95%)	(0,545 a 0,632)	(0,602 a 0,691)	(0,652 a 0,749)	(0,649 a 0,75)																											
NRI	NA	16,04	29,42	0,65																											
NRI (IC95%)	---	(9,5 a 22,57)	(14,33 a 44,53)	(-18,57 a 19,88)																											
<p>Evaluación modelo Thrombo InCode y comparación con F2+F5</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Estudio SANT PAU</th> <th>TiC (Thrombo InCode) ⁽²⁾</th> <th>F2+F5 ⁽³⁾</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensibilidad</td> <td>0,85</td> <td>0,20</td> </tr> <tr> <td>Especificidad</td> <td>0,25</td> <td>0,95</td> </tr> <tr> <th>Estudio MARTHA</th> <th>TiC (Thrombo InCode)⁽²⁾</th> <th>F2+F5 ⁽³⁾</th> </tr> <tr> <td>Sensibilidad</td> <td>0,59</td> <td>0,53</td> </tr> <tr> <td>Especificidad</td> <td>0,26</td> <td>0,85</td> </tr> </tbody> </table> <p>⁽¹⁾ Seguimiento: Espacio temporal de estimación de riesgo. ⁽²⁾ Punto de corte (TiC): 0,099 (punto valor máxima sensibilidad) ⁽³⁾ Punto de corte (F5+F2): 0,147</p> <p>AUC: Área bajo la curva; BN:Beneficio neto; E: Especificidad; GRS:Genetic risk score (agrupación estudio variantes genéticas); DI:Índice de mejoría de la discriminación; ND:No descrito; S:Sensibilidad; NRI: Fracción neta de reclasificación.</p>			Estudio SANT PAU	TiC (Thrombo InCode) ⁽²⁾	F2+F5 ⁽³⁾	Sensibilidad	0,85	0,20	Especificidad	0,25	0,95	Estudio MARTHA	TiC (Thrombo InCode) ⁽²⁾	F2+F5 ⁽³⁾	Sensibilidad	0,59	0,53	Especificidad	0,26	0,85											
Estudio SANT PAU	TiC (Thrombo InCode) ⁽²⁾	F2+F5 ⁽³⁾																													
Sensibilidad	0,85	0,20																													
Especificidad	0,25	0,95																													
Estudio MARTHA	TiC (Thrombo InCode) ⁽²⁾	F2+F5 ⁽³⁾																													
Sensibilidad	0,59	0,53																													
Especificidad	0,26	0,85																													

CITA ABREVIADA	POBLACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES																												
Salas et al. 2021 ³ Objetivo: Validar el modelo de riesgo clínico-genético TiC (Thrombo InCode) en población europea de Suecia. (contemplando diferentes perfiles genéticos). Diseño: Estudio caso-control Periodo estudio: 2014 a 2016 Ámbito: Suecia	Punto de partida modelo: - Definición grupo Casos: (n=173) Pacientes <50 años con primer episodio TEV (TVP/EP) (provocado (n=56) (32,37%) /no provocado (n=117) (67,6%) - Definición grupo controles (n=196). Sanos. El control asignado a cada caso mismo tipo de historia familiar ⁽¹⁾ de TEV. - Casos/controles no reciben tto. tromboprofilaxis Punto final modelo: Eventos TEV Seguimiento⁽²⁾: ND	Tipo estudio: Comparación capacidad predictiva modelos clínico genéticos de riesgo TEV. Fuente datos: Estudio casos-control Modelos (a) (b) (c) (d) Factores predictores - Clínicas: (9 variables) - Perfil genético (variantes genéticas) - TiC^(a) (12 variantes) - TiC MOD^(b) (12 variantes) - TiC+F11+FGG^(c) (14 variantes) - Modelo comparación F2+F5^(d) (2 variantes) Evaluación modelo: S, E, RP+, RP-, AUC Validación interna: NO Validación externa: SI Datos perdidos: ND Evaluación: - Reclasificación (NRI): No - Utilidad clínica (BN): No	Comparación modelos clínico genético en el riesgo de TEV <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>TiC (Thrombo InCode)^(a)</th> <th>TiC+F11+FGG ^(b)</th> <th>F2+F5 ^(c)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>S</td> <td>72,25% (64,9 a 78,8)</td> <td>74,57% (67,4 a 80,9)</td> <td>77,46% (70,5 a 83,5)</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>60,62% (53,3 a 67,6)</td> <td>56,99% (49,7 a 64,1)</td> <td>42,49% (35,4 a 49,8)</td> </tr> <tr> <td>RP+</td> <td>1,83</td> <td>1,73</td> <td>1,35</td> </tr> <tr> <td>RP-</td> <td>0,46</td> <td>0,45</td> <td>0,53</td> </tr> <tr> <td>AUC- (IC95%)</td> <td>0,673* (0,622 a 0,721)</td> <td>0,679 (0,629 a 0,727)</td> <td>0,585 (0,532 a 0,636)</td> </tr> <tr> <td>OR (IC95%)</td> <td>1,49 (0,9 a 2,4)*</td> <td>1,58 (1 a 2,4)*</td> <td>4,42 (2,7 a 7,3)*</td> </tr> </tbody> </table> Punto de corte (TiC): índice de Youden ⁽¹⁾ Antecedente familiar TEV positivo: Si al menos 1 familiar de primer grado con TEV. ⁽²⁾ Seguimiento: Espacio temporal estimación de riesgo *Nivel significación (p≤0,05). Comparación modelos (a) y (b) respecto (c) Modelos (a) (b) (c) Variables clínicas: Edad, sexo, IMC, hábito tabáquico, diabetes, H ⁺ familiar de TEV, en mujeres (uso ACO, gestación). Perfil genético evaluado modelo (a) (b) (c) (a) TiC (Thrombo In Code) PSN: F2_rs1799963; F5_rs6025; F5_rs118203906; F5_rs118203905; ABO A1 (rs8176719; rs7853989; rs8176743; rs8176750; F12_rs1801020; F13_rs5985; SERPINC1_rs121909548; SERPINA10_rs2232698 (b) TiC+F11+FGG PSN: TiC + (F11_rs2036914), Fibrinógeno gen_rs2066865) (c) Modelo comparación PSN: F2_rs1799963; F5_rs6025 AUC: Área bajo la curva; BN: Beneficio neto; E: Especificidad; ND: No descrito; NRI: Índice de reclasificación neta; OR:Odds Ratio; PSN:Polimorfismo de un solo nucleótido; RP+: Razón probabilidad positivas; RP-: Razón probabilidad negativa; S:Sensibilidad		TiC (Thrombo InCode) ^(a)	TiC+F11+FGG ^(b)	F2+F5 ^(c)	S	72,25% (64,9 a 78,8)	74,57% (67,4 a 80,9)	77,46% (70,5 a 83,5)	E	60,62% (53,3 a 67,6)	56,99% (49,7 a 64,1)	42,49% (35,4 a 49,8)	RP+	1,83	1,73	1,35	RP-	0,46	0,45	0,53	AUC- (IC95%)	0,673* (0,622 a 0,721)	0,679 (0,629 a 0,727)	0,585 (0,532 a 0,636)	OR (IC95%)	1,49 (0,9 a 2,4)*	1,58 (1 a 2,4)*	4,42 (2,7 a 7,3)*	El modelo clínico-genético (TiC) (Thrombo InCode realiza estimaciones de riesgo de TEV más confiables que la evaluación combinada de la mutación de Factor V Leiden y protrombina (F2) en la población del norte de Europa (Suecia). Por lo tanto, la estimación de TiC se puede utilizar de manera fiable con las poblaciones europeas, a pesar de las diferencias en la frecuencia alélica
	TiC (Thrombo InCode) ^(a)	TiC+F11+FGG ^(b)	F2+F5 ^(c)																													
S	72,25% (64,9 a 78,8)	74,57% (67,4 a 80,9)	77,46% (70,5 a 83,5)																													
E	60,62% (53,3 a 67,6)	56,99% (49,7 a 64,1)	42,49% (35,4 a 49,8)																													
RP+	1,83	1,73	1,35																													
RP-	0,46	0,45	0,53																													
AUC- (IC95%)	0,673* (0,622 a 0,721)	0,679 (0,629 a 0,727)	0,585 (0,532 a 0,636)																													
OR (IC95%)	1,49 (0,9 a 2,4)*	1,58 (1 a 2,4)*	4,42 (2,7 a 7,3)*																													

Anexo 8. Síntesis de evidencia del estudio sobre modelos predictivos de diagnóstico sobre clasificación del riesgo de TEV o AER durante la gestación, en mujeres en edad fértil

CITA ABREVIADA	POBLACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES																																																										
<p>Páramo et al. 2018⁴⁴</p> <p>Objetivo: Evaluar capacidad predictiva de (TiC-RPL) para clasificar el riesgo de AER, relacionada con trombofilia y compararlo con estudio mutación (F5_rs6025, F2_rs1799963) relacionadas con trombofilia.</p> <p>Diseño: Casos-control.</p> <p>Periodo estudio: Feb 2015-Ene 2017</p> <p>Ámbito: 4 centros sanitarios. España.</p>	<p>1) Definición caso: 184 mujeres con AER.</p> <p>Criterios inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad >18 años - ≥ 2 AER - Cariotipo normal pareja - F(x) tiroidea normal o corregida - IMC < 30 Kg/m² - Anatomía utero normal - No diabetes - No enfermedades crónicas - Ac antifosfolípidos (-) - Anti-β₂-glicoproteína (-) - No hidrosalpinx - No tto con ACO o AAG. <p>Definición controles: 180 mujeres</p> <p>Criterios inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad >18 años - >1 gestación a término - No patología crónica - No Hª personal/familiar trombosis. - No Hª complicaciones obstétricas (aborto, muerte fetal, pre-eclampsia, CIR, abruptio placentae) - No tto ACO o AAG durante gestación <p>Punto de partida modelo: (ver criterios población estudio)</p> <p>Punto final modelo: Eventos AER</p> <p>Seguimiento: ND</p>	<p>Tipo estudio: Desarrollo modelo TiC-RPL. Registro: NCT:03336463</p> <p>Modelo: TiC-RPL: (a)</p> <p>Modelo comparación: (b)</p> <p>Evaluación modelo: S, E, VPP, VPN; RP+, RP-, AUC (IC95%). NRI</p> <p>Calibración (Hosmer-Lemeshow test)</p> <p>Validación interna: SI. Método LOOCV. AUC=0,742(IC95%: 0,682 a 0,784).</p> <p>Validación externa: NO</p> <p>Manejo datos perdidos: ND</p> <p>Evaluación:</p> <p>- Utilidad clínica (BN): No</p>	<p>184 casos muestran 407 AER. 400 (98,2%) con <20 semanas gestación.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Evaluación modelo TiC-RPL score vs. comparación con F2+F5</th> </tr> <tr> <th></th> <th>TiC-RPL (a) (1)</th> <th>F2+F5 (b) (2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensibilidad</td> <td>70,65%*</td> <td>11,4%</td> </tr> <tr> <td>Especificidad</td> <td>67,78%*</td> <td>96,7%</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>69,15%</td> <td>77,8%</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>69,32%*</td> <td>51,63%</td> </tr> <tr> <td>RP+</td> <td>2,19</td> <td>3,42</td> </tr> <tr> <td>RP-</td> <td>0,43*</td> <td>0,92</td> </tr> <tr> <td>AUC (IC95%)</td> <td>0,763* (0,715 a 0,811)</td> <td>0,54 (0,514 a 0,567)</td> </tr> <tr> <td>Calibración (p)</td> <td>0,616</td> <td>>0,999</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a): TiC-RPL: Edad y F12_rs1801020; F13_rs5985; F2_rs1799963; F5_rs6025; ABO haplotipo A1: rs8176719; rs8176743; rs8176750; rs7853989. (b): F2+F5: F2_rs1799963; F5_rs6025. Dicotómica: presencia F2 ó F5 o ausencia F2 y F5.</p> <p>(1) Umbral TiC-RPL score: punto en la curva ROC (sensibilidad/especificidad =aprox.70%) (2) Punto de corte para capacidad discriminativa (identificación grupo alto riesgo AER) de 0,5 (que es equivalente a definir de alto riesgo a la persona con mutación en cualquier alelo) * Nivel significación (p<0,05).</p> <p>ACO: Anticoagulantes; AAG: Antiagregante; AER: Abortos espontáneos de repetición; AUC: Área bajo la curva; E: Especificidad; LOOCV: Leave-one-out cross validation approach; PSN: Polimorfismos de un sólo nucleótido; S: Sensibilidad; Seguimiento: Espacio temporal estimación de riesgo; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Reclasificación de mujeres de alto y bajo riesgo de AER según modelo TiC-RPL vs. modelo clásico.</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>Modelo (F2+F5)</th> <th>TiC-AER score 1</th> <th>TiC-AER score 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">AER</td> <td>Alto riesgo</td> <td>VP=21</td> <td>VP=130</td> <td>VP=91</td> </tr> <tr> <td>Bajo riesgo</td> <td>FN=163</td> <td>FN=54</td> <td>FN=93</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">No AER</td> <td>Alto riesgo</td> <td>FP=6</td> <td>FP=58</td> <td>FP=58</td> </tr> <tr> <td>Bajo riesgo</td> <td>VN=174</td> <td>VN=122</td> <td>VN=122</td> </tr> </tbody> </table> <p>TiC-AER score 1: Modelo que cuenta con la edad y el peso que puedan aportar cada uno de los PSN analizados. TiC-AER score 2: Modelo creado por los investigadores para reducir el peso de la edad en aquellas mujeres en edad fértil de edad más avanzada y con PSN alterados. Este modelo trabaja con el concepto de "Presencia de trombofilia" que los investigadores la definen como la presencia de una sola variante genética (PSN) o cualquier combinación de ellas.</p>	Evaluación modelo TiC-RPL score vs. comparación con F2+F5				TiC-RPL (a) (1)	F2+F5 (b) (2)	Sensibilidad	70,65%*	11,4%	Especificidad	67,78%*	96,7%	VPP	69,15%	77,8%	VPN	69,32%*	51,63%	RP+	2,19	3,42	RP-	0,43*	0,92	AUC (IC95%)	0,763* (0,715 a 0,811)	0,54 (0,514 a 0,567)	Calibración (p)	0,616	>0,999	Reclasificación de mujeres de alto y bajo riesgo de AER según modelo TiC-RPL vs. modelo clásico.							Modelo (F2+F5)	TiC-AER score 1	TiC-AER score 2	AER	Alto riesgo	VP=21	VP=130	VP=91	Bajo riesgo	FN=163	FN=54	FN=93	No AER	Alto riesgo	FP=6	FP=58	FP=58	Bajo riesgo	VN=174	VN=122	VN=122	<p>Nuestros resultados muestran que el TiC-RPL score, es significativamente mejor que la determinación mutación en F5rs6025 y F2rs1799963 en la identificación de mujeres con AER, en quienes parece estar asociada con trombofilia.</p> <p>Esta identificación puede guiar un enfoque personalizado en la prevención de aparición de abortos espontáneos de repetición.</p>
Evaluación modelo TiC-RPL score vs. comparación con F2+F5																																																														
	TiC-RPL (a) (1)	F2+F5 (b) (2)																																																												
Sensibilidad	70,65%*	11,4%																																																												
Especificidad	67,78%*	96,7%																																																												
VPP	69,15%	77,8%																																																												
VPN	69,32%*	51,63%																																																												
RP+	2,19	3,42																																																												
RP-	0,43*	0,92																																																												
AUC (IC95%)	0,763* (0,715 a 0,811)	0,54 (0,514 a 0,567)																																																												
Calibración (p)	0,616	>0,999																																																												
Reclasificación de mujeres de alto y bajo riesgo de AER según modelo TiC-RPL vs. modelo clásico.																																																														
		Modelo (F2+F5)	TiC-AER score 1	TiC-AER score 2																																																										
AER	Alto riesgo	VP=21	VP=130	VP=91																																																										
	Bajo riesgo	FN=163	FN=54	FN=93																																																										
No AER	Alto riesgo	FP=6	FP=58	FP=58																																																										
	Bajo riesgo	VN=174	VN=122	VN=122																																																										

Anexo 9. Síntesis de evidencia del estudio de evaluación económica.

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	
Rubio et al. 2015 ⁴⁹	<p>Tipo de evaluación económica: Coste-efectividad.</p> <p>Objetivos: Realizar un análisis económico de la evaluación del riesgo de TEV desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español con Thrombo inCode frente al método estándar.</p> <p>Localización y periodo de realización: España. Trabajan con € de 2013.</p>	<p>Población: Poblaciones SANTPAU (España) y MARTHA (Francia).</p> <p>Intervención: ThromboinCode score.</p> <p>Comparadores: Modelo estándar.</p> <p>Beneficios: Costes (euros del año 2013), QALYs e ICER.</p> <p>Costes: Costes sanitarios.</p>	<p>Perspectiva del análisis: Del proveedor.</p> <p>Horizonte temporal: 35 años. Población con edad de 45 años que tiene prevista una esperanza de vida larga.</p> <p>Ajuste temporal: 3,5%</p> <p>Modelización: No</p> <p>Análisis de sensibilidad: Sí</p>	<p>Parámetros: Sí</p> <p>Análisis incremental:</p> <p>SANTPAU TiC: Coste 832,58 € QALYs 8,587</p> <p>SANTPAU ME: Coste 2795,61 € QALYs 8,2586</p> <p>Diferencias: Coste = - 1963,03 € QALYs: 0,3288</p> <p>Análisis de sensibilidad: En todos los casos, la alternativa de TiC es dominante respecto al ME (Modelo Estándar).</p>	<p>MARTHA TiC: Coste 848,38 € QALYs 8,5871</p> <p>MARTHA ME: Coste 1366,30 € QALYs 8,4784</p> <p>Diferencias: Coste = - 517,92 € QALYs: 0,1087</p>	<p>Según el modelo económico, ThromboinCode es la opción dominante para evaluar el riesgo de TEV, en comparación con el método estándar que se utiliza actualmente.</p> <p>CALIDAD DEL ESTUDIO ALTA</p>

