

REPORTE DE CASO

Síndrome de May-Thurner en una paciente con antecedentes de Artritis Reumatoidea

May-Thurner syndrome in a patient with a history of Rheumatoid Arthritis.

Síndrome de May-Thurner em paciente com histórico de Artrite Reumatóide.

Alcocer Vargas, Claudia Alexandra^{1*}; Martínez Arqueros, Camila².

Recibido: 23 de marzo de 2023. Aceptado: 30 de abril de 2024

* Correspondencia: Claudia Alexandra Alcocer Vargas.
alealcocerv@gmail.com

1 Sanatorio Juncal, Servicio de Clínica Médica, Temperley, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

2 Sanatorio Juncal, Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Temperley, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Introducción: Se estima que el Síndrome de May-Thurner (SMT) se encuentra entre el 2 y el 5% de los pacientes con algún trastorno venoso de extremidades inferiores. La sospecha clínica temprana es fundamental para confirmar su diagnóstico ya que su tratamiento difiere de otras causas de trombosis venosa profunda (TVP). Si se omite el diagnóstico, la recurrencia de trombosis y eventual tromboembolismo pulmonar conducirá a una morbimortalidad significativa. La anticoagulación oral como única acción terapéutica es insuficiente. El tratamiento endovascular incluye trombólisis, trombo aspiración y colocación de *stent* venoso.

Presentación del caso: Paciente femenina, de 41 años, con antecedentes de artritis reumatoidea, presentó TVP extensa de miembro inferior. El diagnóstico de SMT fue posible por evaluación clínica y angiografía. Se lograron excelentes resultados terapéuticos con tratamiento endovascular y anticoagulación oral.

Conclusión: Dado que SMT es frecuentemente subdiagnosticado, se trata inadecuadamente. Nuestro caso presentaba además artritis reumatoidea y, por consiguiente, mayor riesgo que la población general de desarrollar TVP. El diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica asociada a métodos de imágenes de alta sensibilidad y especificidad, como la angiografía computada. La trombólisis fármaco-mecánica, angioplastia de vena ilíaca e implante de *stent* auto expandible resultaron exitosos en nuestra paciente.

Palabras clave: síndrome de May-Thurner, trombosis de vena profunda, artritis reumatoidea, angiografía por tomografía computarizada, angioplastia, *stents*.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

<https://doi.org/10.54789/rs.v3i1.36>

Abstract

Introduction: May-Thurner Syndrome (MTS) is estimated to be present in between 2 and 5% of patients with a lower limb venous disorder. Early clinical suspicion is essential to confirm its diagnosis as its treatment differs from other causes of deep vein thrombosis (DVT). If diagnosis is missed, recurrence of thrombosis and eventual pulmonary thromboembolism can lead to significant morbidity and mortality. Treatment with oral anticoagulation alone is insufficient. Endovascular treatment includes thrombolysis, thrombus aspiration, and stent implantation.

Case presentation: A 41-year-old female patient with a history of rheumatoid arthritis presented with extensive lower limb DVT. MTS diagnosis was possible with clinical evaluation and angiography. Excellent results were obtained with endovascular treatment and oral anticoagulation.

Conclusion: Since MTS is frequently underdiagnosed, it is inadequately treated. Diagnosis is based on clinical suspicion and imaging methods with high sensitivity and specificity, such as computed tomography angiography. The patient was successfully treated with pharmacomechanical thrombolysis, iliac vein angioplasty, and self-expanding stent implantation.

Keywords: May-Thurner syndrome, deep vein thrombosis, rheumatoid arthritis, computed tomography angiography, angioplasty, stents.

Resumo

Introdução: Estima-se que a Síndrome de May-Thurner (STM) seja encontrada entre 2 e 5% dos pacientes que relatam distúrbio venoso de membros inferiores. A suspeita clínica precoce é essencial para confirmar seu diagnóstico, pois o tratamento difere de outras causas de trombose venosa profunda (TVP). Se o diagnóstico for perdido, a recorrência da trombose e eventual tromboembolismo pulmonar levará a morbidade e mortalidade significativas. A anticoagulação oral como única terapia é insuficiente. O tratamento endovascular inclui trombólise, tromboaspiração e colocação de stent venoso.

Apresentação do caso: Paciente do sexo feminino, 41 anos, com história de artrite reumatoide, com extensa TVP de membro inferior. A avaliação clínica e a angiotomografia permitiram o diagnóstico de SMT. O tratamento endovascular e a anticoagulação oral foram realizados com excelentes resultados terapêuticos.

Conclusão: O interesse do caso reside no fato de que a SMT é frequentemente subdiagnosticada e, portanto, inadequadamente tratada. O diagnóstico é baseado na suspeita clínica associada a métodos de imagem altamente sensíveis e específicos, como a angiotomografia computadorizada. Trombólise farmacomecânica, angioplastia da veia ilíaca e implante de stent auto-expansível foram bem-sucedidos em nosso paciente.

Palavras-chave: síndrome de may-thurner, trombose venosa profunda, artrite reumatóide, angiografia por tomografia computadorizada, angioplastia, stents.

Fuentes de financiamiento:

Las autoras declaran no tener ninguna afiliación financiera ni participación en ninguna organización comercial que tenga un interés financiero directo en cualquier asunto incluido en este manuscrito.

Conflicto de intereses:

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Introducción

El síndrome de May-Thurner (SMT), también llamado síndrome de Cockett o síndrome de compresión de la vena ilíaca, es una entidad clínica poco frecuente en la que la vena iliofemoral izquierda se encuentra comprimida por la arteria ilíaca común derecha, a la altura de la quinta vértebra lumbar (1,2) (Fig.1). La presión crónica de la arteria produce una lesión en la capa íntima del vaso que lleva a la formación de espolones venosos que dificultan el flujo y predisponen a la formación de trombos en la extremidad inferior izquierda, pudiendo provocar insuficiencia venosa crónica o trombosis repetidas a largo plazo (1-4).

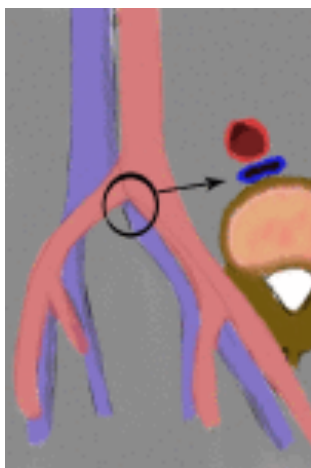


Fig. 1 vena iliofemoral izquierda comprimida por la arteria ilíaca común derecha (2)

Rudolph Virchow, en 1851, fue quien describió por primera vez esta condición anatómica en cadáveres de pacientes con trombosis iliofemoral izquierda. Sin embargo, recién en 1957, May y Thurner reportaron la presencia de bandas fibrosas intraluminales en la vena iliofemoral izquierda secundarias a la compresión de la arteria ilíaca común derecha en el 22% de los 430 cadáveres que disecaron; denominaron a este hallazgo *transformación cicatricial esclerótica causada por inflamación perivenosa* secundaria a la compresión (3-5). Cockett y Thomas fueron los primeros en observar esta condición en pacientes vivos (6).

En general, se estima que el síndrome de May-Thurner causa del 2 al 5 % de todas las trombosis venosas profundas (TVP) (1,7). Sin embargo, muchos estudios cadavéricos y radiográficos retrospectivos estiman que la prevalencia es mucho mayor: entre 14 % y 32 % en autopsias realizadas en la población general. En estudios radiológicos de pacientes con TVP de la extremidad inferior izquierda, la incidencia de May-Thurner oscila entre el 22 % y el 76 % (1). Una revisión sistemática arroja que la incidencia de este síndrome es dos veces mayor en mujeres jóvenes, quienes tienen más probabilidades de presentar una embolia pulmonar además de la TVP en las extremidades inferiores (8). El diagnóstico de SMT se realiza con técnicas de imagen (ultra-

sonido Doppler, angiografía por tomografía computada (TAC), o angiografía por resonancia magnética nuclear (RMN) y ultrasonido intravascular (IVUS, por sus siglas en inglés)) que demuestran la lesión estenótica venosa en una ubicación anatómica precisa (9). Se considera que un único estudio puede resultar insuficiente para su diagnóstico (10).

Se reconoce que esta entidad se encuentra subdiagnosticada dado que los individuos con SMT permanecen asintomáticos a menos que experimenten eventos de hipercoagulabilidad como inmovilización luego de una cirugía, viajes largos, embarazo o postparto (1). En consonancia con la incertidumbre sobre la prevalencia exacta de este síndrome y sus manifestaciones clínicas, es importante mantener esta condición en mente siempre que un paciente, principalmente de género femenino, presente TVP extensa en miembro inferior izquierdo. La sospecha clínica es fundamental para confirmar el diagnóstico ya que el tratamiento difiere de otras causas de TVP: anticoagulación vs angioplastia y colocación de *stent* con anticoagulación. Si se omite el diagnóstico, la recurrencia de trombosis y eventual TEP podría conducir a una morbilidad significativa (11).

Presentación del caso

Una mujer de 41 años acude al servicio de urgencias de un sanatorio privado del sur del Gran Buenos Aires por dolor en miembro inferior izquierdo, que comienza luego de haber permanecido sentada por 14 horas en un viaje en ómnibus y aumenta progresivamente. Refiere antecedentes de artritis reumatoidea y gastritis, en tratamiento con metotrexato, ácido fólico y esomeprazol. No toma anticonceptivos orales, ni cursó embarazos. Al examen físico, presenta TA:100/60 mm Hg, FC:70/minuto, temperatura axilar 36,0, SO₂: 97% (respirando aire ambiente), dolor en fosa ilíaca izquierda, aumento de tamaño de miembro inferior izquierdo en todo su trayecto. No se detectan masas ni organomegalias. En el examen clínico, se observan edema 3/6 en pierna izquierda hasta raíz de muslo, pulsos periféricos conservados y sin cambios en coloración, signo de Homans +.

Ante el diagnóstico probable de TVP, se consideran diferentes entidades que cursan con esta clínica, entre ellos colagenopatías, particularmente artritis reumatoidea ya que la paciente refiere este diagnóstico. Cuando se presenta un caso con TVP unilateral, especialmente en personas jóvenes, debe considerarse el SMT. En nuestra paciente, dada la edad, sexo, presentación clínica y antecedente de viaje prolongado, se sospecha un síndrome de compresión de la vena ilíaca izquierda o SMT.

El laboratorio muestra hematocrito 39.4%, glóbulos blancos 8.830 /mm³, tiempo de tromboplastina 85%, KPTT:23 segundos, recuento de plaquetas:186000 /mm³, RIN:1,08, PCR 0,6 mg/l, eritrosedimentación 10 mm/h, Na 135 mEq/l, K 4,3 mEq/l, Cl 104 mEq/l.

Se realiza angiografía computada de abdomen con contraste en fase arterial y venosa. El informe precisa “extenso defecto de relleno que compromete a la vena iliaca izquierda, con extensión hacia la vena femoral, compatible con trombosis. Dicho evento se asocia a una compresión extrínseca del trayecto vascular, en su sector proximal generado por la arteria iliaca primitiva y el raquis lumbar. Estos hallazgos sugieren un síndrome de May-Thurner” (1-4) (Fig.2 A, B, C, D).



Fig. 2 A. TC de abdomen y pelvis con contraste endovenoso (fase venosa) y reconstrucción coronal, donde se observa arteria iliaca primitiva izquierda con ausencia de contraste endovenoso a partir de su nacimiento.

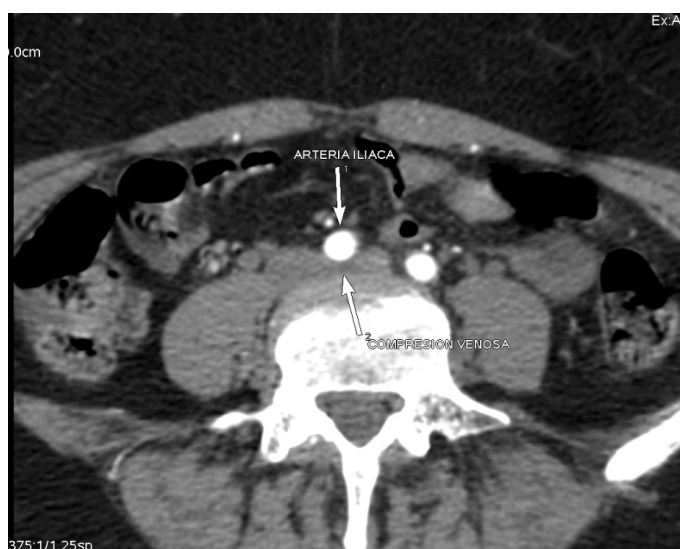


Fig. 2 B. TC de abdomen y pelvis con contraste endovenoso (tiempo arterial) en corte axial, donde se observa compresión venosa a nivel del nacimiento de la vena iliaca primitiva izquierda por arteria iliaca derecha y cuerpo vertebral lumbar (L5) a dicho nivel.

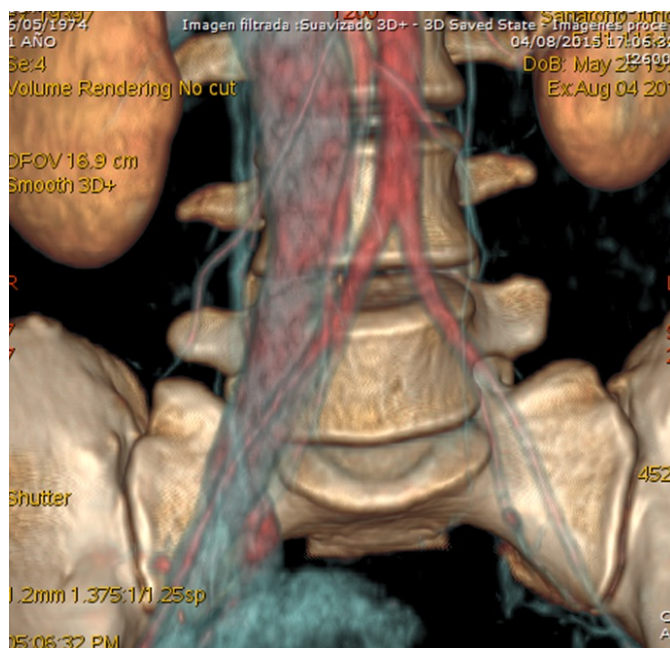


Fig. 2 C. Reconstrucción 3D corte coronal

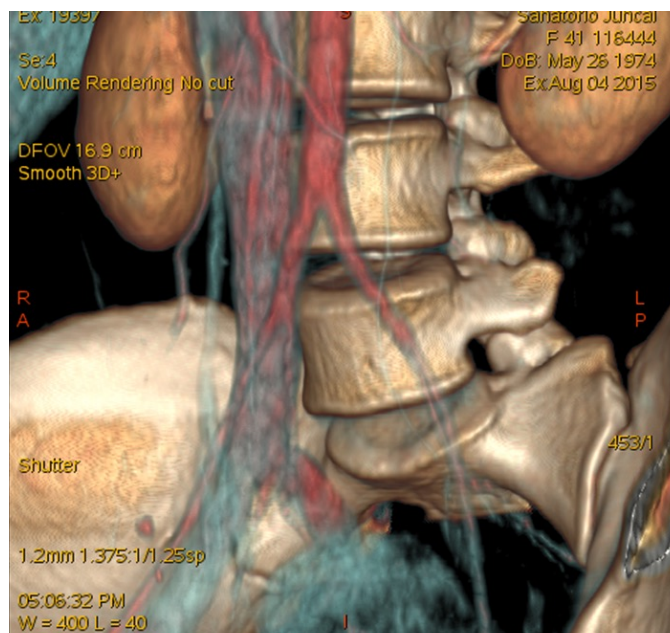


Fig. 2 D. Reconstrucción 3D corte sagital

Con este diagnóstico se propone su manejo endovascular por el Servicio de Hemodinamia. Con la paciente en decúbito prono, se practica una micropunción de la vena poplítea izquierda para colocar un introductor vascular de 10F. Se realiza una flebografía que muestra oclusión trombolítica del eje ilíaco izquierdo constatando estenosis compresiva de vena ilíaca primitiva. Se administran 10 mg de activador del plasminógeno tisular (r-tPA) en bolo y posteriormente se procede a la aspiración mecánica del trombo que resulta efectiva. El control angiográfico permite constatar la permeabilidad de la vena, se realiza

angioplastia de la estenosis ilíaca con balón, con lo que se logra reducir la lesión. Se libera posteriormente un *stent* auto expansible que se extiende en el eje Ilíaco izquierdo hasta la desembocadura de la vena cava inferior con buen control angiográfico final. Posterior al procedimiento se inicia anticoagulación oral con acenocumarol hasta un RIN entre 2-3, con mejoría sustancial del cuadro clínico.

Discusión

Se estima que el SMT se encuentra entre el 2 y el 5% de los pacientes que refieren algún trastorno venoso de extremidades inferiores (1). Se ha especulado que el porcentaje de TVP debido a SMT puede ser mucho más alto que lo que se reconoce clínicamente, dada la notoria mayor incidencia de TVP del lado izquierdo (12,13); estudios clínicos describen que en la mayoría de los pacientes con TVP del lado izquierdo se produce una compresión venosa ilíaca relevante (1, 14) y se ha observado la presencia de espolones fibrosos en 22% a 33% de los cadáveres (1, 15). Sin embargo, aún no se han realizado estudios poblacionales que logren documentar prevalencia o incidencia real de SMT.

En cuanto al diagnóstico diferencial, es fundamental tener en cuenta las principales causas de compresión de la vena ilíaca, además de SMT: malignidad o linfadenopatía, hematoma, celulitis, agrandamiento uterino por fibromas, cáncer o embarazo, masas pélvicas, aneurisma aortoiliaco, la fibrosis retroperitoneal y osteofitos (16).

Los pacientes que desarrollan TVP del lado izquierdo en el contexto de SMT son típicamente adultos jóvenes, incluso se ha documentado su ocurrencia en adolescentes (17). Es más común en mujeres, probablemente debido a la conformación anatómica de la pelvis, que presenta una acentuación de la lordosis lumbar que empuja las vértebras de la zona lumbar inferior anteriormente, comprimiendo la vena ilíaca común izquierda contra la arteria ilíaca común derecha (18).

Es razonable pensar en SMT cuando el paciente no presenta -o se hayan descartado- otras causas de hipercoagulabilidad. Dado que su tratamiento es diferente al de otras causas de trombosis, la sospecha clínica temprana es fundamental para prevenir complicaciones serias y potencialmente letales como TVP recurrente, TEP, celulitis de miembro inferior, dolor pélvico crónico, dispareunia, diversos grados de insuficiencia venosa crónica, *flegmasia cerúlea dolens*, entre otros (5, 19).

En las últimas dos décadas, el diagnóstico y tratamiento de SMT ha evolucionado a pasos agigantados gracias a los avances en técnicas de imagen y tratamientos endovasculares. Con respecto a las técnicas diagnósticas actuales, el estudio inicial es ecografía doppler con una sensibilidad y especificidad del 91% y 99%, respectivamente. Mientras que el primer objetivo de la ecografía es

descartar TVP, también evalúa el tiempo de reflujo venoso (20). La angiografía por TAC o resonancia magnética (RM) tienen un 95% de sensibilidad y especificidad y superan a la ecografía dúplex en cuanto a que no son operador dependiente, la calidad de imagen es mejor y el tiempo de examen es menor. La angiografía por RM supera a la TAC por su mejor caracterización de la patología en estructuras pélvicas y espinales. Sin embargo, la radiación impide su uso en el embarazo y el medio de contraste está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (20). La angiografía, considerada el *gold standard* diagnóstico hasta hace pocos años, permite la definición de colaterales o la presencia de anomalías congénitas venosas, muestra patrones del flujo sanguíneo y la presencia de trombo. Sin embargo, es un procedimiento invasivo, conlleva un mayor riesgo de sangrado y no brinda información extravascular. Además, los pacientes están expuestos a radiación y contraste (20).

Hoy en día, el *gold standard* para el diagnóstico de SMT es la angiografía más el IVUS. Este último es más sensible que la angiografía (>98%). Proporciona alta resolución de imágenes y no utiliza contraste o radiación ionizante. Si bien, el IVUS se considera el avance más importante en patología venosa hasta el momento, sus limitaciones tienen que ver con lo invasivo del procedimiento y la falta de disponibilidad en algunos centros (20).

El caso que se presenta es relevante dado que la paciente tiene antecedentes de artritis reumatoidea (AR) lo que podría actuar como factor confundidor, ya que en la literatura se describe un mayor riesgo de TEV en pacientes con enfermedades autoinmunes (21-22). Un metaanálisis reciente que incluyó 272,884 pacientes con AR muestra que presentan un *odds ratio* (OR) de 2.25 de desarrollar TVP (23). En nuestra paciente se descarta reactivación de AR según los resultados del laboratorio inicial, y se indica angiotomografía computada de abdomen ante la sospecha de SMT. Se destaca la sospecha temprana de SMT, evitando incurrir en el tratamiento incompleto. Por otro lado, vale la pena destacar que con la angiotomografía se logró diagnosticar la entidad -sin recurrir al uso de IVUS-, además de descartar causas neoplásicas o paraneoplásicas.

El tratamiento del SMT depende de la presencia de síntomas y de la severidad. Si los síntomas son moderados a severos, la conducta es angioplastia y colocación de *stent* (21).

En los casos de SMT sin contraindicación para terapia lítica, se recomienda anticoagulación, trombólisis dirigida por catéter (TDC) y/o trombólisis fármaco-mecánica, culminando con angioplastia y colocación de *stent*. En pacientes con SMT con contraindicaciones a la terapia lítica, está indicado el mismo procedimiento sin uso de anticoagulante (20).

La eficacia de los diferentes procedimientos se mide por la tasa de patencia, la lisis completa, la retrombosis y el síndrome pos-

trombótico. Un metaanálisis demostró superioridad de la TDC respecto de la anticoagulación sola en la tasa de patencia y del síndrome posttrombótico. Asimismo, la aparición de una TVP recurrente se relacionó con la demora en la colocación del *stent* (24). En el caso de nuestra paciente, se trató de una trombosis venosa profunda aguda por lo que se decidió aplicar una TDC farmacológica y mecánica. El fármaco utilizado fue r-tPA, lo que permitió la aspiración mecánica del trombo. Dado que existía, además, un compromiso de la pared venosa por SMT, se debió agregar la angioplastia de la estenosis y colocación de *stent*.

La intervención temprana y completa en el caso que presentamos obtuvo excelentes resultados. A los 4 meses la paciente continuaba con anticoagulación con evolución favorable.

Conclusiones

Los pacientes con artritis reumatoidea tienen un riesgo más elevado de desarrollar TEV que la población general. Por ello, en quienes tienen este antecedente y clínica compatible, se debe considerar TVP entre los diagnósticos diferenciales.

El SMT se encuentra frecuentemente subdiagnosticado debido a su baja prevalencia en el conjunto de las TVP. La presencia de TVP de miembro inferior izquierdo en mujeres entre los 20 y 50 años obliga a considerar este diagnóstico. En nuestro caso, la sospecha clínica asociada a imágenes de alta sensibilidad y especificidad tales como la angiotomografía computada permitieron arribar a un diagnóstico de certeza. La trombólisis fármaco-mecánica, angioplastia de vena iliaca e implante de *stent* auto expandible fue un método seguro y eficaz para el tratamiento de la paciente. Asimismo, este tipo de tratamiento combinado permite prevenir complicaciones serias y potencialmente mortales como la TVP recurrente y el TEP.

Contribución de los/as autores:

Ambas autoras han participado en la búsqueda bibliográfica, la recolección y análisis de datos, y en la preparación del manuscrito.

Referencias bibliográficas:

1. Harbin MM, Lutsey PL. May-Thurner syndrome: History of understanding and need for defining population prevalence. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar; 18(3):534-542. doi: 10.1111/jth.14707.
2. Narese D, Bracale UM, Vitale G, Porcellini M, Midiri M, Bracale G. What the young physician should know about May-Thurner syndrome. *Transl Med UniSa*. 2016; 12:19-28.
3. Burke RM, Rayan SS, Kasirajan K, Chaikof EL, Milner R. Unusual case of right-sided May-Thurner syndrome and review of its management. *Vascular*. 2006; 14(1):47-50. doi: 10.2310/6670.2006.00012.
4. Abboud G, Midulla M, Lions C, El Ngheoui Z, Gengler L, Martinelli T, Beregi JP. "Right-sided" May-Thurner syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33(5):1056-9. doi: 10.1007/s00270-009-9654-z.
5. May R, Thurner J. The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins. *Angiology*. 1957; 8 (5):419-27. doi: 10.1177/000331975700800505.
6. Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. *Br J Surg*. 1965; 52(10):816-21. doi: 10.1002/bjs.1800521028.
7. Mousa AY, AbuRahma AF. May-Thurner syndrome: update and review. *Ann Vasc Surg*. 2013; 27(7):984-95. doi: 10.1016/j.avsg.2013.05.001.
8. Kaltenmeier CT, Erben Y, Indes J, Lee A, Dardik A, Sarac T, Ochoa Chara CI. Systematic review of May-Thurner syndrome with emphasis on gender differences. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(3):399-407. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.11.006.
9. Brinegar KN, Sheth RA, Khademhosseini A, Bautista J, Oklu R. Iliac vein compression syndrome: Clinical, imaging and pathologic findings. *World J Radiol*. 2015; 7(11):375-81. doi: 10.4329/wjr.v7.i11.375.
10. McDermott S, Oliveira G, Ergül E, Brazeau N, Wicky S, Oklu R. May-Thurner syndrome: can it be diagnosed by a single MR venography study? *Diagn Interv Radiol*. 2013; 19(1):44-8. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.5939-12.1.
11. Díaz de Santiago I, Insausti Gorbea I, De Miguel Gaztelu M, Albás Sorrosal S, Poblet Florentín J, Rubio Vela T. Síndrome de May-Thurner, diagnóstico y tratamiento: a propósito de un caso [May-Thurner syndrome, diagnosis and treatment: a case report]. *An Sist Sanit Navar*. 2019; 42(1):79-82. Spanish. doi: 10.23938/ASSN.0393.
12. Thijs W, Rabe KF, Rosendaal FR, Middeldorp S. Predominance of left-sided deep vein thrombosis and body weight. *J. Thromb. Haemost*. 2010;8(9):2083-4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03967.x.
13. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ*. 2010; 182(7):657-60. doi: 10.1503/cmaj.091692

14. Brazeau NF, Harvey HB, Pinto EG, Deipolyi A, Hesketh RL, Oklu R. May-Thurner syndrome: diagnosis and management. *Vasa*. 2013;42(2):96-105. doi: 10.1024/0301-1526/a000252.
15. Goldman RE, Arendt VA, Kothary N, Kuo WT, Sze DY, Hofmann LV et al. Endovascular Management of May-Thurner Syndrome in Adolescents: A Single-Center Experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2017; 28(1):71-77. doi: 10.1016/j.jvir.2016.09.005.
16. Mangla A, Hamad H. May-Thurner Syndrome. 2022 Nov 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
17. Barry A. Sonography's Role in the Diagnosis of May-Thurner Syndrome. *J Diagn Med Sonogr*. 2018; 34(1):65-70. doi:10.1177/8756479317714796
18. Montes MC, Carbonell JP, Gómez-Mesa JE. Endovascular and medical therapy of May-Thurner syndrome: Case series and scoping literature review. *J Med Vasc*. 2021; 80-89. doi: 10.1016/j.jdmv.2021.02.004.
19. Armenta Flores R, Armenta-Villalobos D, Ramirez-Centeno E, Harrison-Ragle D, Carrillo LG. May Thurner syndrome: Sixty years later. *Phlebology*. 2022;37(1):5-13. doi: 10.1177/02683555211045202.
20. Young J, Zweibach S, Plenty NL, Tonismae TR. Managing May-Thurner Syndrome and Associated Complications Throughout Pregnancy and Postpartum. Presented virtually at: The Central Association of Obstetricians and Gynecologists 87th Annual Meeting. November 7, 2020. <http://www.caog.org/program-2020.pdf>
21. Molander V, Bower H, Frisell T, Askling J. Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann. Rheum. Dis*. 2021;80(2):169-75. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218419.
22. Conforti A, Berardicurti O, Pavlych V, Di Cola I, Cipriani P, Ruscitti P. Incidence of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, results from a "real-life" cohort and an appraisal of available literature. *Medicine*.2021;100(33). doi: 10.1097/MD.00000000000026953
23. Hu LJ, Ji B, Fan HX. Venous thromboembolism risk in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and updated meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Nov 1;25(22):7005-13. doi: 10.26355/eurrev_202111_27249
24. Wang L, Zhang CL, Mu SY, Yeh CH, Chen LQ, Zhang ZJ. Catheter-directed thrombolysis for patients with acute lower extremity deep vein thrombosis: a meta-analysis. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2018;26:e2990. doi: 10.1590/1518-8345.2309.2990