



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**Valoración de la Profilaxis de la Enfermedad
Tromboembólica Venosa en Pacientes Hospitalizados en
Servicios Médicos. Concordancia entre las Escalas de
Predicción de Riesgo Tromboembólico Venoso.**

Autora:
Clara Smilg Nicolás

Director:
Dr. D. A. Javier Trujillo Santos

Murcia, Julio de 2017



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Antonio Javier Trujillo Director⁽¹⁾ de la Tesis Doctoral titulada “Valoración de la Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en Pacientes Hospitalizados en Servicios Médicos. Concordancia entre las Escalas de Predicción de Riesgo Tromboembólico Venoso” realizada por Dña. Clara Smilg Nicolás en el Departamento de Patología arterial y venosa, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 25 de Julio de 2017.

⁽¹⁾ Si la Tesis está dirigida por más de un Director tienen que constar y firmar ambos.

UCAM



EIDUCAM
Escuela Internacional
de Doctorado

Para mis padrinos, Clara y Dimas.

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar me gustaría agradecer al Dr. Javier Trujillo que confiase en mí para llevar a cabo este proyecto. Su apoyo y ayuda constante ha sido imprescindible para la realización de este trabajo.

A los coordinadores de este proyecto de los diferentes hospitales participantes (Rafael Méndez, Virgen de la Arrixaca y Morales Meseguer), los Dres. Ramón Mateo, Vladimir Rosa y Miguel Torralba.

A Sanofi-Aventis por la concesión de la beca no restringida que ha permitido contar con la ayuda de Paula Ruiz en la realización del trabajo de campo.

Un agradecimiento particular va dirigido al equipo de enfermedad tromboembólica venosa del hospital Santa Lucía de Cartagena: Salud Herrera, María Artero, Gloria Tornel y Francisco Martín. Junto con Javier Trujillo forman un equipo admirable, tanto por su labor clínica junto al paciente como por sus ganas de investigar y avanzar en el conocimiento de esta patología.

Merecen un reconocimiento especial Salud y Gloria. En la vida se toman decisiones que van marcando tu camino y ellas me ayudaron a tomar la que marcó el mío cuando más lo necesitaba. De una forma aún más especial si cabe tengo que destacar a Gloria, no solo por brindarme su apoyo en este trabajo sino por hacerlo desde que nos conocimos al comenzar mi residencia de Medicina Interna: ha sido y sigue siendo mi modelo a seguir.

A Alberto, una de las personas más importantes de mi vida. Hemos compartido muchas, muchas horas de trabajo y cuando ni siquiera las tenía para él, nunca le han faltado palabras de ánimo ni de cariño. Si juntos compartimos trabajo, también compartimos alegrías, proyectos y nuevas ilusiones. Gracias por estar a mi lado siempre, sin ti este trabajo no habría ni siquiera empezado.

A mis padres, Norberto y Santi, imposible agradecerles con palabras su apoyo incondicional, no solo en este proyecto, sino en todo lo que me he propuesto. Sin ellos no habría podido conseguir dedicarme a la profesión que ahora es mi vida, la medicina. A Marta, mucho más que una hermana, una amiga y compañera de viajes que siempre me ha transmitido positividad, fuerza y alegría.

Gracias a todos.

RESUMEN

VALORACIÓN DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN SERVICIOS MÉDICOS. CONCORDANCIA ENTRE LAS ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO.

Objetivos: Evaluar la concordancia existente entre las escala de predicción de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) Padua, PRETEMED, IMPROVE y los criterios del estudio MEDENOX, así como estudiar la capacidad predictiva de las mismas tanto para los eventos tromboembólicos venosos como para los isquémicos arteriales, hemorrágicos y defunciones. Conocer el riesgo hemorrágico calculado según la escala IMPROVE. Valorar la tasa de prescripción de trombopprofilaxis y su correcta indicación. Determinar los factores de riesgo de la ETV y su relación con la trombopprofilaxis y la incidencia de los eventos clínicos anteriormente señalados.

Material y métodos: Estudio multicéntrico observacional analítico de cohortes prospectivo realizado entre Marzo y Septiembre de 2013 en el que participaron 4 hospitales públicos de la Región de Murcia: el Hospital General Universitario Santa Lucía, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital General Universitario Morales Meseguer y Hospital Rafael Méndez. Se incluyeron los pacientes que ingresaron desde el Servicio de Urgencias durante un mes de forma consecutiva para cada uno de los hospitales y que cumplieron los criterios de inclusión: edad igual o superior a 18 años, patología médica aguda distinta a la ETV como motivo de ingreso y firma del consentimiento informado de participación. Durante los dos primeros días de ingreso se recogieron variables demográficas, analíticas, terapéuticas y los los factores de riesgo de ETV y se realizó el cálculo de riesgo de ETV mediante las escalas Padua, PRETEMED, IMPROVE y los criterios de inclusión MEDENOX. Se recogió también la trombopprofilaxis empleada durante la hospitalización. Mediante consulta de la

historia clínica electrónica y entrevista telefónica se realizó el seguimiento del desarrollo de ETV en los 30 y los 90 días siguientes al ingreso hospitalario.

Resultados: El estudio lo conformaron 1662 pacientes, de los cuales 902 (54%) fueron hombres y 760 (46%) mujeres con una media de edad de 64 años (DE=18). Los Servicios Médicos donde estuvieron ingresados fueron los siguientes: Medicina Interna 682 (41%), Neurología 170 (10%), Oncología médica 133 (8%), Neumología 129 (7,8%), Cardiología 81 (4,7%), Enfermedades Infecciosas 68 (4,1%) y 399 (24%) en otros Servicios Médicos. Un total de 1070 (65%) de los pacientes del estudio recibieron profilaxis farmacológica de la ETV, ninguno de ellos recibió profilaxis mecánica. Los fármacos empleados fueron: enoxaparina en 986 casos (92%), bemiparina en 70 casos (6,5%) y fondaparinux en 14 (1,3%). Durante los 90 días de seguimiento se observaron 18 casos de ETV (1%), 8 eventos isquémicos arteriales (0,5%), 11 eventos hemorrágicos (0,7%) y 201 (12%) defunciones. Tras la aplicación de las escala de predicción de riesgo se observó que el 72%, 85%, 61% y 68% de los pacientes fue considerado de alto riesgo de padecer una ETV según Padua, PRETEMED e IMPROVE, respectivamente. La profilaxis se indicó de manera adecuada en el 67%, 61%, 65% y 45% según Padua, PRETEMED, IMPROVE y los criterios MEDENOX respectivamente. De los pacientes considerados de alto riesgo de ETV, sufrieron un evento tromboembólico 15 (85%) según la escala Padua, 13 (72%) según la escala PRETEMED, 13 (72%) según la escala IMPROVE y 11 (61%) según los criterios MEDENOX sin observar diferencias estadísticamente significativas con ninguna de las escalas. Se observó un grado de concordancia bueno ($K=0,61$) entre la escala Padua y la escala IMPROVE; un grado de concordancia moderado entre las escalas IMPROVE y PRETEMED ($K=0,45$) y entre la escala PRETEMED y los criterios MEDENOX ($K=0,43$); un grado de concordancia débil entre las escalas Padua y PRETEMED ($K=0,36$) y la escala IMPROVE y los criterios MEDENOX ($k=0,25$) y un grado de concordancia pobre entre la escala Padua y los criterios MEDENOX ($K=0,20$). Los factores de ETV que se relacionaron con la prescripción de profilaxis y presentaron una mayor fuerza de asociación fueron: sepsis ($OR=3,01$), movilidad reducida más de 3 días ($OR=2,94$), edad mayor de 75 años ($OR=2,8$), ETV previa ($OR 2,8$) y tratamiento con antiagregantes ($OR=2,55$). Los factores de riesgo de ETV que se relacionaron con la incidencia de la misma y presentaron una mayor fuerza de asociación fueron: síndrome nefrótico

(OR=32,17), cáncer activo (OR=4,75), inmovilización durante más de 7 días (OR=3,76), venas varicosas (OR=3,29) e insuficiencia renal (OR=3,24).

Conclusiones: No se observó una buena concordancia entre las escalas de predicción de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa estudiadas, siendo el mayor acuerdo el encontrado entre las escalas Padua e IMPROVE. La escala que más pacientes clasificó en riesgo alto de sufrir una ETV fue la escala PRETEMED, seguida de Padua, criterios MEDENOX y la escala IMPROVE. Ninguna de las escalas de riesgo tromboembólico venoso estudiadas predijeron los eventos de enfermedad tromboembólica venosa. La escala Padua fue la que obtuvo una mayor tasa de prescripción de profilaxis antitrombótica adecuada, siendo los criterios MEDENOX los que obtuvieron la peor. Existen numerosos factores de riesgo que se relacionan con la incidencia de ETV siendo los más frecuentes el síndrome nefrótico, el cáncer activo, la inmovilización durante más de 7 días, las venas varicosas y la insuficiencia renal.

Palabras clave:

- Enfermedad tromboembólica venosa
- Tromboprofilaxis
- Escalas de predicción de riesgo
- Concordancia

ABSTRACT

EVALUATION OF VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS IN MEDICAL HOSPITALIZED PATIENTS. CONCORDANCE AMONG VENOUS THROMBOEMBOLISM RISK ASSESSMENT SCORES.

Objectives: To evaluate the agreement among venous thromboembolism (VTE) risk assessment scores Padua, PRETEMED, IMPROVE and MEDENOX and to study their predictive capacity for VTE, ischemic arterial events, hemorrhagic events and death. To know the hemorrhagic risk calculated according to the IMPROVE score. To assess the prescription rate of thromboprophylaxis and its correct indication. To determine the VTE risk factors and its relationship between thromboprophylaxis and the incidence of the clinical events above mentioned.

Material and methods: Multicenter observational prospective cohort analytical study completed from March to September 2013 with patients from 4 public hospitals from the Region of Murcia: University Hospital Santa Lucía, University Hospital Virgen de la Arrixaca, University Hospital Morales Meseguer and Rafael Méndez Hospital. We included all patients who were admitted from the Emergency Department for a month consecutively for each hospital. The inclusion criteria were: patients older than 18 years, with a medical illness different from VTE and who signed an informed consent in order to participate.

During the first two days of admission we collected demographic, analytical, and therapeutic variables as well as the risk factors for VTE. We also calculated the VTE risk using Padua, PRETEMED, IMPROVE and MEDENOX scores. The thromboprophylaxis used during hospitalization was also collected. A follow-up of the electronic medical records and telephone interviews followed the development of VTE within 30 and 90 days after hospital admission.

Results: The study enrolled 1662 patients, 902 (54%) were men and 760 (46%) women, with an average age of 64 years (SD=18). The medical departments where they were hospitalized were: Internal Medicine 682 (41%), Neurology 170 (10%), Medical Oncology 133 (8%), Pneumology 129 (7,8%), Cardiology 81 (4,7%), Infectious diseases 68 (4,1%) and 399 (24%) from other Medical Services. A total of 1070 (65%) patients received VTE pharmacological prophylaxis and none of them

received mechanical prophylaxis. The treatments used were: enoxaparin in 986 cases (92%), bemiparin in 70 cases (6.5%) and fondaparinux in 14 (1.3%). During the 90-day follow-up, 18 cases of VTE (1%), 8 arterial ischemic events (0.5%), 11 bleeding events (0.7%) and 201 (12%) deaths were observed. After the application of the risk prediction scores, we considered patients with high risk of VTE, 72%, 85%, 61% and 68% according to Padua, PRETEMED, IMPROVE and MEDENOX scores respectively. Thromboprophylaxis was appropriately indicated in 67%, 61%, 65% and 45% according to Padua, PRETEMED, IMPROVE and MEDENOX respectively. We observed a thromboembolic event in 15 patients (85%) according to the Padua score, 13 (72%) according to the PRETEMED score, 13 (72%) according to the IMPROVE score and 11 (61%) according to the MEDENOX criteria, in the patient classified with a high risk for VTE. We did not observe statistically significant differences with any of these scores. A good agreement degree ($K = 0.61$) was observed between Padua and IMPROVE score; a moderate degree of agreement between IMPROVE and PRETEMED score ($K = 0.45$) and between PRETEMED score and MEDENOX criteria ($K = 0.43$); a weak agreement between Padua and PRETEMED score ($K = 0.36$) and IMPROVE score and MEDENOX criteria ($K = 0.25$) and a poor degree of agreement between Padua score and MEDENOX criteria ($K = 0.20$). The VTE risk factors that showed a relationship with the thromboprophylaxis prescription and presented a greater degree of association were: sepsis ($OR=3.01$), reduced mobility more than 3 days ($OR=2.94$), age older than 75 years ($OR=2.8$), previous VTE ($OR=2.8$) and antiaggregant treatment ($OR=2.55$). The VTE risk factors that showed a relationship with the incidence of VTE and presented a greater degree of association were: nephrotic syndrome ($OR=32.17$), active cancer ($OR=4.75$), immobilization for more than 7 days ($OR=3.76$), varicose veins ($OR=3.29$) and renal insufficiency ($OR=3.24$).

Conclusions: An agreement between the VTE risk assessment scores was not observed, finding the greatest agreement among Padua and IMPROVE scores. The score that most patients classified as high risk for VTE was the PRETEMED score, followed by Padua, MEDENOX and IMPROVE score. None of the VTE risk assessment scores studied predicted venous thromboembolic disease events. The Padua score was the one that obtained a higher rate of prescription of adequate thromboprophylaxis, being the MEDENOX score the worst. There were

a lot of VTE risk factors that showed a relationship with incidence of VTE, the most frequent were: nephrotic syndrome, active cancer, immobilization for more than 7 days, varicose veins and renal failure.

Key words:

- Venous Thromboembolic Disease
- Thromboprophylaxis
- Risk assessments scores
- Concordance

ABREVIATURAS

- AAS: ácido acetilsalicílico
- ACCP: American College of Chest Physicians
- ACHO: anticonceptivos hormonales orales
- ACOD: anticoagulante oral directo
- ACP: American College of Physicians
- AINE: antiinflamatorio no esteroideo
- ASCO: American Society of Clinical Oncology
- AT: antitrombina
- AVK: antagonista de la vitamina K
- CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos
- DD: dímero-D
- ECG: electrocardiograma
- EP: embolia pulmonar
- EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ESC: European Society of Cardiology
- ESMO: European Society of Medical Oncology
- ETV: enfermedad tromboembólica venosa
- FFIS: fundación para la formación e investigación sanitarias
- GPC: guía de práctica clínica

- HBPM: heparina de bajo peso molecular
- HNF: heparina no fracionada
- HRM: Hospital Rafael Méndez
- HUBPM: heparina de ultra-bajo peso molecular
- HUMM: Hospital Universitario Morales Meseguer
- HUSL: Hospital Universitario Santa Lucía
- HUVA: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
- IC: intervalo de confianza
- IK: índice kappa
- IMC: índice de masa corporal
- INR: International Normalized Ratio
- NYHA: New York Heart Association
- OR: odds ratio
- PESI: Pulmonary Embolism Severity Index
- PM: peso molecular
- RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
- SAF: síndrome antifosfolípido
- SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- SOGC: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

- TC: tomografía computarizada
- THS: terapia hormonal sustitutiva
- TRT: tiempo en rango terapéutico
- TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada
- TVP: trombosis venosa profunda
- UC: unidad coronaria
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- UI: unidades internacionales

ÍNDICES

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	27
1. ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA.....	29
1.1. ANATOMÍA DEL SISTEMA VENOSO PROFUNDO DE LOS MIEMBROS INFERIORES ...	29
1.2. ANATOMÍA DEL SISTEMA ARTERIAL PULMONAR.....	30
1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA.....	31
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	33
2.1. INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	34
2.2. MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	36
2.3. MORBILIDAD ASOCIADA A LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	37
2.4. COSTE DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	38
3. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	39
3.1. FACTORES DE RIESGO HEREDITARIOS	39
3.1.1. Déficit de proteínas anticoagulantes naturales: antitrombina, proteína C y proteína S	40
3.1.2. Factor V Leiden	40
3.1.3. Mutación G20210A del gen de la protrombina	41
3.1.4. Otros factores de riesgo hereditarios	42
3.2. FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS PERMANENTES	42
3.2.1. Edad	42
3.2.2. Neoplasia maligna	43
3.2.3. Patología venosa	44
3.2.4. Enfermedad renal	45
3.2.5. Anticuerpos antifosfolípido	45
3.2.6. Patología cardíaca y pulmonar	46

3.2.7. Otros factores de riesgo adquiridos permanentes	47
3.3. FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS TEMPORALES	47
3.3.1. Cirugía	47
3.3.2. Embarazo y puerperio	48
3.3.3. Anticonceptivos hormonales orales y terapia hormonal sustitutiva ...	48
3.3.4. Catéter venoso central.....	49
3.3.5. Ingreso hospitalario.....	49
3.3.6. Inmovilización prolongada	49
3.3.7. Hábitos tóxicos	50
3.3.8. Obesidad	50
3.3.9. Infección aguda.....	51
3.3.10. Tratamiento con fármacos antipsicóticos.....	52
4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD	
TROMBOEMBÓLICA VENOSA.....	53
4.1. CLÍNICA DE LA EMBOLIA PULMONAR.....	53
4.2. CLÍNICA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	55
5. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA	
VENOSA	57
5.1 DIAGNÓSTICO DE LA EMBOLIA PULMONAR	57
5.1.1. Aproximación clínica inicial.....	57
5.1.2. Evaluación de la probabilidad clínica	58
5.1.3. Dímero-D	61
5.1.4. Tomografía computarizada con angiografía	63
5.1.5. Gammagrafía de ventilación-perfusión	63
5.1.6. Ecocardiografía	64
5.1.7. Ecografía <i>doppler</i> de miembros inferiores	64
5.1.8. Algoritmo de actuación en el diagnóstico de la embolia pulmonar	65
5.1.9. Estratificación pronóstica de los pacientes con embolia pulmonar	67
5.2. DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	69
5.2.1. Probabilidad clínica	69
5.2.2. Dímero-D	70
5.2.3. Ecografía de miembros inferiores	70

5.2.4. Venografía	71
5.2.5. Algoritmo de actuación en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda.....	72
6. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	73
6.1. ANTICOAGULANTES PARENTERALES.....	73
6.1.1. Heparina no fraccionada	73
6.1.2. Heparina de bajo peso molecular	74
6.1.3. Fondaparinux	75
6.1.4. Inhibidores directos de la trombina.....	75
6.2. ANTICOAGULANTES ORALES	76
6.2.1. Antagonistas de la vitamina K	76
6.2.2. Dabigatrán	77
6.2.3. Rivaroxabán	78
6.2.4. Apixabán.....	79
6.3. TRATAMIENTO DE LA EMBOLIA PULMONAR	80
6.3.1. Tratamiento de la embolia pulmonar en fase aguda	80
6.3.2. Duración de la anticoagulación.....	80
6.4. TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA	81
7. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR UNA PATOLOGÍA MÉDICA AGUDA	83
7.1. INTRODUCCIÓN	83
7.2. PROFILAXIS FARMACOLÓGICA	84
7.2.1. Ácido acetilsalicílico.....	84
7.2.2. Heparinas y fondaparinux	84
7.3. PROFILAXIS EXTENDIDA	88
7.4. PROFILAXIS MECÁNICA	90
7.5. ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO	93
7.5.1. Escala de Padua	94
7.5.2. Escala PRETEMED	95

7.5.3. Escala IMPROVE	99
7.5.4. Escala de Caprini	100
7.5.5. Criterios de inclusión del estudio MEDENOX	102
7.5.6. Otras escalas de predicción de riesgo tromboembólico	102
7.6. ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO HEMORRÁGICO	104
7.7. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	105
7.8. PRESCRIPCIÓN ADECUADA DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	108
7.9. MEDIDAS PROACTIVAS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	114

8. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES QUIRÚRGICOS Y TRAUMATOLÓGICOS 115

8.1. INTRODUCCIÓN	115
8.2. FACTORES DE RIESGO	117
8.3. PROFILAXIS FARMACOLÓGICA	119
8.3.1. Ácido acetilsalicílico	119
8.3.2. Heparinas y fondaparinux	120
8.3.3. Antivitamina K.....	122
8.3.4. Anticoagulantes orales de acción directa	122
8.4. PROFILAXIS MECÁNICA	124
8.5. PRESCRIPCIÓN REAL DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES QUIRÚRGICOS Y TRAUMATOLÓGICOS	125

9. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN OTROS GRUPOS DE PACIENTES 127

9.1. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS	127
9.1.1. Pacientes oncológicos hospitalizados por causas médicas	128
9.1.2. Pacientes oncológicos ambulatorios en tratamiento con quimioterapia	128
9.2. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO	130
9.2.1. Factores de riesgo	131

9.2.2. Profilaxis farmacológica	131
II. HIPÓTESIS	135
1. HIPÓTESIS PRINCIPAL	137
2. HIPÓTESIS SECUNDARIA	137
III. OBJETIVOS	141
1. OBJETIVO PRINCIPAL	141
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	141
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	143
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	145
2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO	145
3. METODOLOGÍA EMPLEADA EN LA RECOGIDA DE DATOS	146
4. VARIABLES	147
4.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS	147
4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA ESTANCIA HOSPITALARIA	147
4.3. VARIABLES CLÍNICAS Y TERAPEÚTICAS RELACIONADAS CON EL PERIODO DE ESTUDIO	148
4.4. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y DE HEMORRAGIA	149
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	153
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	153

5.2. ANÁLISIS BIVARIANTE	153
5.3. ANÁLISIS DE LA CONCORDANCIA	153
V. RESULTADOS	155
1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	157
1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS.....	158
1.2. SERVICIOS MÉDICOS DE INGRESO HOSPITALARIO	158
1.3. ESTANCIA HOSPITALARIA.....	159
1.4. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	159
2. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA ...	161
2.1. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y LA PRESCRIPCIÓN DE TROMBOPROFILAXIS	162
3. EVENTOS CLÍNICOS OCURRIDOS DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO	164
3.1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	164
3.2. EVENTOS ISQUÉMICOS ARTERIALES	166
3.3. EVENTOS HEMORRÁGICOS	169
3.4. DEFUNCIONES	172
4. ESTIMACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y DEL RIESGO HEMORRÁGICO SEGÚN LA APLICACIÓN DE DIFERENTES ESCALAS	175
4.1. PACIENTES EN RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PADUA	175
4.2. PACIENTES EN RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PRETEMED	176
4.3. PACIENTES EN RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE	177
4.4. PACIENTES EN RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LOS CRITERIOS DEL INCLUSIÓN DEL ESTUDIO MEDENOX	178

4.5. PACIENTES EN RIESGO HEMORRÁGICO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE	178
--	-----

5. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO MEDIANTE LAS DISTINTAS ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y HEMORRÁGICO	181
5.1. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO MEDIANTE LA ESCALA PADUA	181
5.1.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala Padua estratificando por Servicio Médico	181
5.2. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO MEDIANTE LA ESCALA PRETEMED	184
5.2.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala PRETEMED estratificando por Servicio Médico	184
5.3. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO MEDIANTE LA ESCALA IMPROVE	187
5.3.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala IMPROVE estratificando por Servicio Médico	187
5.4. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO MEDIANTE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ESTUDIO MEDENOX	190
5.4.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por los criterios de inclusión del estudio MEDENOX estratificando por Servicio Médico	190
5.5. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO HEMORRÁGICO CALCULADO MEDIANTE LA ESCALA IMPROVE	193
5.5.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo hemorrágico calculado por la escala IMPROVE estratificando por Servicio Médico	193
5.6. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO CALCULADO MEDIANTE LAS DIFERENTES ESCALAS Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO HEMORRÁGICO IMPROVE	196

5.6.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala Padua y el hemorrágico de la escala IMPROVE	196
5.6.2. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala PRETEMED y el hemorrágico de la escala IMPROVE	197
5.6.3. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala IMPROVE y el hemorrágico de la escala IMPROVE	198
5.6.4. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por los criterios de inclusión del estudio MEDENOX y el hemorrágico de la escala IMPROVE	199

6. VALORACIÓN DE LA CORRECTA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y HEMORRÁGICO CALCULADOS..... 200

7. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN” OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LAS DIFERENTES ESCALAS..... 204

7.1. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”, OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBOLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PADUA .	204
7.2. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”, OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBOLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PRETEMED	206
7.3. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”, OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBOLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE	208

7.4. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”, OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBOLICO VENOSO SEGÚN LOS CRITERIOS MEDENOX	210
---	-----

**8. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA VENOSA, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”
OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO
HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA
PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LAS
DIFERENTES ESCALAS**

8.1. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”, OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBOLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PADUA	212
8.2. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”, OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBOLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PRETEMED	215
8.3. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”, OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBOLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE	218
8.4. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”, OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBOLICO VENOSO SEGÚN LOS CRITERIOS MEDENOX	221

**9. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS HEMORRÁGICOS OCURRIDOS EN
LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA
PREDICCIÓN DE RIESGO HEMORRÁGICO SEGÚN LA ESCALA
IMPROVE**

224

10. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS HEMORRÁGICOS OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO HEMORRÁGICO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE	225
---	------------

11. CONCORDANCIA ENTRE LAS DIFERENTES ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO	227
11.1. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA PADUA E IMPROVE	227
11.2. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA PADUA Y PRETEMED	227
11.3. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA PADUA Y LOS CRITERIOS MEDENOX	228
11.4. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA IMPROVE Y PRETEMED	228
11.5. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA IMPROVE Y LOS CRITERIOS MEDENOX ..	229
11.6. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA PRETEMED Y LOS CRITERIOS MEDENOX	229

12. FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y SU RELACIÓN CON EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA	231
12.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS	231
12.2. HÁBITOS TÓXICOS	232
12.3. PATOLOGÍA VENOSA	232
12.4. ANTECEDENTES CARDIACOS Y RESPIRATORIOS	233
12.5. PATOLOGÍA NEFROLÓGICA	234
12.6. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INGRESO HOSPITALARIO Y LA INMOVILIZACIÓN	235
12.7. OTROS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS	237
12.8. ALTERACIONES ANALÍTICAS	239
12.9. TRATAMIENTOS ACTIVOS	239

13. FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	242
13.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS	242
13.2. HÁBITOS TÓXICOS	242

13.3. PATOLOGÍA VENOSA.....	243
13.4. ANTECEDENTES CARDIACOS Y RESPIRATORIOS	244
13.5. PATOLOGÍA NEFROLÓGICA	245
13.6. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INGRESO HOSPITALARIO Y LA INMOVILIZACIÓN	245
13.7. OTROS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS.....	247
13.8. ALTERACIONES ANALÍTICAS	249
13.9. TRATAMIENTOS ACTIVOS	249
13.10. ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA QUE PRESENTAN UNA RELACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON EL DESARROLLO DE UNA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS	251
13.11. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y EL DESARROLLO DE UNA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	253
14. FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE EVENTOS ISQUÉMICOS ARTERIALES	255
14.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS	255
14.2. HÁBITOS TÓXICOS	255
14.3. PATOLOGÍA VENOSA.....	256
14.4. ANTECEDENTES CARDIACOS Y RESPIRATORIOS	257
14.5. PATOLOGÍA NEFROLÓGICA	258
14.6. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INGRESO HOSPITALARIO Y LA INMOVILIZACIÓN	258
14.7. OTROS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS.....	260
14.8. ALTERACIONES ANALÍTICAS	262
14.9. TRATAMIENTOS ACTIVOS	262
14.10. ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA QUE PRESENTAN UNA RELACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON EL DESARROLLO DE UN EVENTO ISQUÉMICO ARTERIAL SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS	264

14.11. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y EL DESARROLLO DE UN EVENTO ISQUÉMICO ARTERIAL SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	266
15. FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE EVENTOS HEMORRÁGICOS.....	268
15.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS	268
15.2. HÁBITOS TÓXICOS	268
15.3. PATOLOGÍA VENOSA.....	269
15.4. ANTECEDENTES CARDIACOS Y RESPIRATORIOS	270
15.5. PATOLOGÍA NEFROLÓGICA	270
15.6. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INGRESO HOSPITALARIO Y LA INMOVILIZACIÓN	271
15.7. OTROS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS.....	273
15.8. ALTERACIONES ANALÍTICAS	275
15.9. TRATAMIENTOS ACTIVOS	275
15.10. ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA QUE PRESENTAN UNA RELACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON EL DESARROLLO DE UN EVENTO HEMORRÁGICO SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS	277
15.11. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y EL DESARROLLO DE UN EVENTO HEMORRÁGICO SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	278
16. FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y SU RELACIÓN CON LAS DEFUNCIONES OCURRIDAS DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO	279
16.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS	279
16.2. HÁBITOS TÓXICOS	280
16.3. PATOLOGÍA VENOSA.....	280
16.4. ANTECEDENTES CARDIACOS Y RESPIRATORIOS	281
16.5. PATOLOGÍA NEFROLÓGICA	282
16.6. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INGRESO HOSPITALARIO Y LA INMOVILIZACIÓN	283

16.7. OTROS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS.....	285
16.8. ALTERACIONES ANALÍTICAS	287
16.9. TRATAMIENTOS ACTIVOS	287
16.10. ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA QUE PRESENTAN UNA RELACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON LA DEFUNCIÓN SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS	289
16.11. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA DEFUNCIÓN SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	297
VI. DISCUSIÓN	300
1. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	303
2. EVENTOS CLÍNICOS OCURRIDOS EN EL PERIODO DE ESTUDIO: ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA, ISQUEMIA ARTERIAL, HEMORRAGIA Y DEFUNCIÓN.....	305
3. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADA POR LAS DIFERENTES ESCALAS	310
4. CAPACIDAD DEL AS ESCALA DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO DE PREDECIR EVENTOS CLÍNICOS	316
5. CONCORDANCIA ENTRE LAS DISTINTAS ESCALA DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO.....	319
6. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	322

6.1. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y SU RELACIÓN CON LA PRESCRIPCIÓN DE PROFILAXIS Y EL DESARROLLO DE TROMBOSIS VENOSA.....	323
6.2. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y SU RELACIÓN CON LOS EVENTOS ISQUÉMICOS ARTERIALES	328
6.3. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y SU RELACIÓN CON LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS	329
6.4. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y SU RELACIÓN CON LA DEFUNCIÓN	330
7. DISEÑO DEL ESTUDIO	332
8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	333
VII. CONCLUSIONES	335
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	339
IX. ANEXO	373

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Escala de Wells de probabilidad clínica de EP	59
Tabla 2: Escala de Ginebra de probabilidad clínica de EP	60
Tabla 3: Escala revisada de Ginebra de probabilidad clínica de EP	61
Tabla 4: Escalas clínicas pronósticas en pacientes con EP aguda sintomática	68
Tabla 5: Escala de Wells de probabilidad clínica de TVP.....	70
Tabla 6: Escala de predicción de riesgo tromboembólico venoso de Padua	95
Tabla 7: Escala de predicción de riesgo tromboembólico venoso PRETEMED	98
Tabla 8: Escala de predicción de riesgo tromboembólico venoso IMPROVE	100
Tabla 9: Escala de predicción de riesgo tromboembólico venoso de Caprini	101
Tabla 10: Criterios de inclusión del estudio MEDENOX	102
Tabla 11: Escala de predicción de riesgo hemorrágico IMPROVE	105
Tabla 12: Patologías médicas agudas y su relación con el riesgo de ETV y la prescripción de profilaxis en el estudio de Bergmann <i>et al.</i>	109
Tabla 13: Riesgo absoluto de ETV en pacientes hospitalizados	116
Tabla 14: Riesgo de ETV en pacientes ingresados por patologías quirúrgicas que no reciben profilaxis	117
Tabla 15: Datos demográficos y antropométricos	158
Tabla 16: Dosis de los fármacos empleados en la tromboprofilaxis	162
Tabla 17: Pacientes con 3 o más factores de riesgo y su relación con la prescripción de profilaxis	163
Tabla 18: Pacientes con 4 o más factores de riesgo y su relación con la prescripción de profilaxis	163
Tabla 19: Localización de las ETV ocurridas durante el periodo de estudio	164

Tabla 20: ETV en los 30 y 90 días posteriores al ingreso y su relación con la profilaxis antitrombótica	165
Tabla 21: Localización de los eventos isquémicos ocurridos durante el periodo de estudio	166
Tabla 22: Eventos isquémicos arteriales en los 30 y 90 días posteriores al ingreso y su relación con la profilaxis antitrombótica	167
Tabla 23: Eventos isquémicos arteriales y su relación con la ETV durante el periodo de estudio	168
Tabla 24: Localización de los eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio	169
Tabla 25: Complicaciones hemorrágicas en los 30 y 90 días posteriores al ingreso y su relación con la profilaxis antitrombótica	170
Tabla 26: Complicaciones hemorrágicas y su relación con la ETV durante el periodo de estudio	171
Tabla 27: Defunciones en los 30 y 90 días posteriores al ingreso y su relación con la profilaxis antitrombótica	173
Tabla 28: Defunciones durante el periodo de estudio y su relación con la ETV, eventos isquémicos arteriales y complicaciones hemorrágicas	173
Tabla 29: Defunciones durante el periodo de estudio y su relación con la ETV, eventos isquémicos arteriales y complicaciones hemorrágicas estratificado por el uso de profilaxis	174
Tabla 30: Prescripción de profilaxis según el riesgo tromboembólico de la escala de Padua	181
Tabla 31: Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala de Padua estratificando por Servicio Médico	183
Tabla 32: Prescripción de profilaxis según el riesgo tromboembólico de la escala PRETEMED	184

Tabla 33: Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala PRETEMED estratificando por Servicio Médico	186
Tabla 34: Prescripción de profilaxis según el riesgo tromboembólico de la escala IMPROVE	187
Tabla 35: Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala IMPROVE estratificando por Servicio Médico	189
Tabla 36: Prescripción de profilaxis según el riesgo tromboembólico según los criterios MEDENOX	190
Tabla 37: Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala MEDENOX estratificando por Servicio Médico	192
Tabla 38: Prescripción de profilaxis según el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE	193
Tabla 39: Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala IMPROVE de hemorragia estratificando por Servicio Médico	195
Tabla 40: Prescripción de profilaxis según el riesgo de ETV de la escala de Padua y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE	196
Tabla 41: Prescripción de profilaxis según el riesgo de ETV de la escala PRETEMED y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE	197
Tabla 42: Prescripción de profilaxis según el riesgo de ETV de la escala IMPROVE y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE	198
Tabla 43: Prescripción de profilaxis según el riesgo de ETV de los criterios MEDENOX y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE	199
Tabla 44: Valoración de la profilaxis indicada y pauta según el riesgo tromboembólico medido por las diferentes escalas	201

Tabla 45: Descripción de la profilaxis adecuada y no adecuada según el riesgo tromboembólico medido por las diferentes escalas	201
Tabla 46: Valoración de la profilaxis según el riesgo tromboembólico medido por las diferentes escalas y servicio médico de hospitalización	202
Tabla 47: Relación entre la ETV ocurrida en los 30 y 90 posteriores al ingreso hospitalario y la predicción de riesgo tromboembolico venoso según la escala de Padua.....	205
Tabla 48: Relación entre la ETV ocurrida en los 30 y 90 posteriores al ingreso hospitalario y la predicción de riesgo tromboembolico venoso según la escala PRETEMED	207
Tabla 49: Relación entre la ETV ocurrida en los 30 y 90 posteriores al ingreso hospitalario y la predicción de riesgo tromboembolico venoso según la escala IMPROVE	209
Tabla 50: Relación entre la ETV ocurrida en los 30 y 90 posteriores al ingreso hospitalario y la predicción de riesgo tromboembolico venoso según los criterios MEDENOX	211
Tabla 51: Relación entre los eventos “ETV, isquemia arterial y defunción” ocurridos en los 30 y 90 días posteriores al ingreso hospitalario, uso de profilaxis antitrombótica y predicción de riesgo de ETV según la escala de Padua.....	214
Tabla 52: Relación entre los eventos “ETV, isquemia arterial y defunción” ocurridos en los 30 y 90 días posteriores al ingreso o, el uso de profilaxis antitrombótica y la predicción de riesgo de ETV según la escala PRETEMED ..	217
Tabla 53: Relación entre los eventos “ETV, isquemia arterial y defunción” ocurridos en los 30 y 90 días posteriores al ingreso, el uso de profilaxis antitrombótica y la predicción de riesgo tromboembólico venoso según la escala IMPROVE	220
Tabla 54: Relación entre los eventos “ETV, isquemia arterial y defunción” ocurridos en los 30 y 90 días posteriores al ingreso, el uso de profilaxis antitrombótica y la predicción de riesgo tromboembólico venoso según MEDENOX	223

Tabla 55: Eventos hemorrágicos ocurridos a los 30 y 90 días posteriores al ingreso y su relación con la predicción de riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE .	224
Tabla 56: Relación entre los eventos hemorrágicos ocurridos en los 30 y 90 días posteriores al ingreso, el uso de profilaxis antitrombótica y la predicción de hemorrágico según la escala IMPROVE	226
Tabla 57: Concordancia entre la escala Padua e IMPROVE	227
Tabla 58: Concordancia entre la escala Padua y PRETEMED	227
Tabla 59: Concordancia entre la escala Padua y los criterios MEDENOX	228
Tabla 60: Concordancia entre la escala IMPROVE y PRETEMED	228
Tabla 61: Concordancia entre la escala IMPROVE y los criterios MEDENOX	229
Tabla 62: Concordancia entre la escala PRETEMED y los criterios MEDENOX	229
Tabla 63: Resumen de los grados de concordancia obtenidos entre las escalas de predicción de riesgo de ETV estudiadas	230
Tabla 64: Datos demográficos y antropométricos y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis	231
Tabla 65: Hábitos tóxicos y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis	232
Tabla 66: Antecedentes relacionados con la ETV y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis	233
Tabla 67: Antecedentes cardio-respiratorios y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis	234
Tabla 68: Antecedentes nefrológicos y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis	235
Tabla 69: Antecedentes relacionados con el ingreso y la inmovilización y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis	236
Tabla 70: Otros antecedentes médicos y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis	238

Tabla 71: Alteraciones analíticas y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis	239
Tabla 72: Tratamientos activos y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis	241
Tabla 73: Datos demográficos y antropométricos y su relación con la ETV	242
Tabla 74: Hábitos tóxicos y su relación con la ETV	243
Tabla 75: Patología venosa y su relación con la ETV	243
Tabla 76: Antecedentes cardio-respiratorios y su relación con la ETV	244
Tabla 77: Antecedentes renales y su relación con la ETV	245
Tabla 78: Factores de riesgo relacionados con el ingreso y su relación con la ETV	246
Tabla 79: Otros antecedentes médicos y su relación con la ETV	248
Tabla 80: Alteraciones analíticas y su relación con la ETV	249
Tabla 81: Alteraciones analíticas y su relación con la ETV	250
Tabla 82: Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con la ETV según la administración de profilaxis	252
Tabla 83: Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de ETV según los factores de riesgo para la misma	254
Tabla 84: Datos demográficos y antropométricos y su relación con los eventos isquémicos arteriales	255
Tabla 85: Hábitos tóxicos y su relación con los eventos isquémicos arteriales ..	256
Tabla 86: Patología venosa y su relación con los eventos isquémicos arteriales .	256
Tabla 87: Antecedentes cardio-respiratorios y su relación con los eventos isquémicos arteriales	257
Tabla 88: Antecedentes renales y su relación con los eventos isquémicos arteriales	258

Tabla 89: Antecedentes relacionados con el ingreso y su relación con los eventos isquémicos arteriales	259
Tabla 90: Antecedentes relacionados con el ingreso y su relación con los eventos isquémicos arteriales	261
Tabla 91: Alteraciones analíticas y su relación con los eventos isquémicos arteriales	262
Tabla 92: Tratamientos activos y su relación con la isquemia arterial	263
Tabla 93: Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con la isquemia arterial según la administración de profilaxis	265
Tabla 94: Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de isquemia arterial según los factores de riesgo para la misma	267
Tabla 95: Datos demográficos y antropométricos y su relación con los eventos hemorrágicos	268
Tabla 96: Hábitos tóxicos y su relación con los eventos hemorrágicos	269
Tabla 97: Patología venosa y su relación con los eventos hemorrágicos	269
Tabla 98: Antecedentes cardiacos y respiratorios y su relación con los eventos hemorrágicos	270
Tabla 99: Antecedentes nefrológicos y su relación con los eventos hemorrágicos	271
Tabla 100: Factores de riesgo relacionados con el ingreso y la inmovilización y su relación con los eventos hemorrágicos	272
Tabla 101: Otros antecedentes médicos y su relación con los eventos hemorrágicos	274
Tabla 102: Alteraciones analíticas y su relación con los eventos hemorrágicos ..	275
Tabla 103: Tratamientos activos y su relación con los eventos hemorrágicos	276
Tabla 104: Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con los eventos hemorrágicos según la administración de profilaxis	277

Tabla 105: Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de isquemia arterial según los factores de riesgo para la misma	278
Tabla 106: Datos demográficos y antropométricos y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio	279
Tabla 107: Hábitos tóxicos y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio	280
Tabla 108: Patología venosa y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio	281
Tabla 109: Antecedentes cardio-respiratorios y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio	282
Tabla 110: Antecedentes nefrológicos y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio	283
Tabla 111: Antecedentes relacionados con el ingreso y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio	284
Tabla 112: Otros antecedentes médicos y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio	286
Tabla 113: Alteraciones analíticas y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio	287
Tabla 114: Tratamientos activos y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio	288
Tabla 115: Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con la defunción según la administración de profilaxis	293
Tabla 116: Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de isquemia arterial según los factores de riesgo para la misma	297

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Hospitales de procedencia de los pacientes incluidos en el estudio ...	157
Figura 2: Diagrama de selección de los pacientes participantes en el estudio	157
Figura 3: Distribución de los pacientes según el servicio hospitalario de ingreso	159
Figura 4: Pacientes con 3 o más factores de riesgo	159
Figura 5: Pacientes con 4 o más factores de riesgo	160
Figura 6: Porcentaje de pacientes que recibieron profilaxis farmacológica	161
Figura 7: Fármaco empleado en la profilaxis	161
Figura 8: ETV a los 30 y 90 días desde el ingreso	165
Figura 9: Eventos isquémicos arteriales a los 30 y 90 días desde el ingreso	167
Figura 10: Eventos hemorrágicos a los 30 y 90 días desde el ingreso	170
Figura 11: Defunciones a los 30 y 90 días desde el ingreso	172
Figura 12: Puntuación obtenida según la escala Padua	175
Figura 13: Predicción de riesgo tromboembólico según la escala Padua	175
Figura 14: Puntuación obtenida en la escala PRETEMED	176
Figura 15: Predicción de riesgo según tromboembólico la escala PRETEMED .	176
Figura 16: Puntuación obtenida en la escala IMPROVE	177
Figura 17: Predicción de riesgo tromboembólico según la escala IMPROVE	177
Figura 18: Predicción de riesgo tromboembólico según los criterios de MEDENOX	178
Figura 19: Puntuación obtenida en la escala de riesgo hemorrágico IMPROVE	179
Figura 20: Predicción de riesgo hemorrágico según la escala IMPROVE	180

I- INTRODUCCIÓN

1. ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA.

El sistema venoso está constituido por una serie de vasos que confluyen entre sí hacia el corazón. Conforme avanzan en esta dirección disminuyen en número y aumentan su calibre. Se distinguen dos sistemas: uno que proviene exclusivamente de los pulmones, cuyas venas confluyen en la aurícula izquierda, que recoge la sangre de la arteria pulmonar y forma el sistema venoso de la circulación menor o pulmonar y otro que procede del resto del organismo, que devuelve a la aurícula derecha del corazón la sangre desoxigenada que distribuyó la aorta y forma el sistema venoso de la circulación mayor¹⁻².

1. 1. ANATOMÍA DEL SISTEMA VENOSO PROFUNDO DE LOS MIEMBROS INFERIORES.

El sistema venoso de las extremidades presenta unas características anatómicas peculiares. Está formado por un doble sistema venoso, uno superficial y otro profundo; posee vasos comunicantes y un sistema valvular antirreflujo. Destacan también sus características funcionales ya que su flujo es de baja presión, variable y discontinuo³.

Las venas del sistema profundo acompañan a las arterias. Las venas que acompañan a las arterias del pie y pierna (plantares, pedia, tibiales y peronea) son dobles y con frecuencia unidas por anastomosis. La vena poplítea y femoral son ya únicas y reciben los afluentes que corresponden a las arterias y a los dos principales troncos venosos superficiales. La principal vena profunda que drena la extremidad es la vena femoral. Se convierte en la vena iliaca externa cuando pasa por debajo del ligamento inguinal para entrar en la cavidad abdominal¹⁻².

La contracción de los músculos esqueléticos comprime las paredes de las venas profundas y acciona el flujo venoso, formando así otro mecanismo además de la bomba cardíaca que activa la circulación a través del sistema venoso. Las válvulas venosas aseguran el flujo sanguíneo unidireccional, son necesarias para el retorno eficaz de la sangre especialmente en las extremidades inferiores donde está presente la fuerza gravitacional estando distribuidas de tal forma que la

dirección del flujo sanguíneo venoso sólo puede ir hacia el corazón⁴. Los miembros inferiores poseen un número considerable de válvulas venosas, hasta veinte en la tibial posterior. La poplítea tiene de una a cuatro y la femoral hasta cinco, siendo la más constante la que está en su parte craneal por encima de la desembocadura de la safena interna¹⁻².

Las venas superficiales se localizan en el tejido conjuntivo subcutáneo y están interconectadas con venas profundas en las cuales drenan. Forman una red de mallas alargadas cuya sangre se conecta en dos venas principales, la safena interna y la externa. La interna desemboca en la vena femoral en el triángulo de Scarpa y la externa en la vena poplítea¹⁻².

1. 2. ANATOMÍA DEL SISTEMA ARTERIAL PULMONAR.

El pulmón tiene dos circulaciones, una circulación de bajo flujo y alta presión y otra de alto flujo y baja presión. La primera aporta la sangre oxigenada arterial sistémica a la tráquea, al árbol bronquial incluidos los bronquiolos terminales, a los tejidos de sostén del pulmón y a las capas adventicias de las arterias y venas pulmonares. Ésta circulación la forman las arterias y venas bronquiales, que forman el sistema vascular “nutritivo” de los tejidos pulmonares, suponiendo aproximadamente el 1-2% del gasto cardiaco total. Una vez que esta sangre arterial ha pasado a través de los tejidos de soporte es drenada hacia las venas pulmonares y entra en la aurícula izquierda, en lugar de regresar hacia la aurícula derecha³.

La circulación de alto flujo y baja presión suministra la sangre venosa que proviene de todo el organismo a los capilares alveolares en los que se añade el oxígeno y se extrae el dióxido de carbono. Las arterias pulmonares derecha e izquierda se originan en el tronco pulmonar y llevan la sangre desoxigenada a los pulmones desde el ventrículo derecho del corazón. La división de las arterias pulmonares sigue la ramificación del árbol bronquial. Acompañando a los bronquios lobares se encuentran las arterias lobares. Con la división del árbol bronquial en bronquios segmentarios las arterias también se dividen en arterias segmentarias⁵. La arteria pulmonar es delgada y el grosor de su pared es un tercio del grosor de la aorta. Las ramas de las arterias pulmonares son muy cortas y

todas las arterias pulmonares, incluso las arterias más pequeñas y las arteriolas, tienen diámetros mayores que sus correspondientes arterias sistémicas. Este hecho, unido a que los vasos arteriales son delgados y distensibles, da al árbol arterial pulmonar una gran distensibilidad que permite que las arterias pulmonares se acomoden al gasto del volumen sistólico del ventrículo derecho³.

Las venas pulmonares llevan la sangre oxigenada desde los pulmones de vuelta al corazón. Estas venas parten del hilio pulmonar y drenan en la aurícula izquierda para que tras pasar al ventrículo izquierdo la sangre oxigenada se distribuya por todo el organismo³.

1. 3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

En el siglo XIX Virchow definió los factores que hacen posible que la sangre, dentro de una vena, pierda su estado natural líquido para convertirse en un trombo. Estos factores son la estasis venosa, la lesión del endotelio vascular y el estado de hipercoagulabilidad⁶.

Un trombo formado en el sistema venoso profundo de una extremidad inferior puede desaparecer por la fibrinólisis fisiológica. En otras ocasiones, no es así y se extiende por la extremidad, llegando a ocluir por completo el flujo venoso. En este momento el trombo es especialmente friable, por lo que se puede fragmentar con facilidad. Los fragmentos seguirán hacia la vena cava, luego hacia las cavidades derechas del corazón y desde allí a las arterias pulmonares, dando lugar a una embolia de pulmón (EP). Con independencia de que se produzca o no la embolia, la trombosis provoca siempre desestructuración y pérdida de la función del aparato valvular venoso. Las válvulas se vuelven incompetentes o incluso llegan a destruirse. Si esto ocurre la persona puede desarrollar venas varicosas y el llamado síndrome posttrombótico³.

Cuando el émbolo alcanza el lecho arterial pulmonar se desencadenan una serie de fenómenos que obedecen, por un lado, al efecto mecánico de la oclusión vascular y por otro a la liberación por parte de las plaquetas de sustancias vasoactivas y broncoactivas. Por ello, se produce vasoconstricción arteriolar pulmonar que provoca incrementos de la resistencia vascular, hipertensión arterial pulmonar y eventual fracaso de las cavidades derechas del corazón. Del

mismo modo, tiene lugar un aumento del espacio muerto alveolar y del cortocircuito fisiológico pulmonar, bronco-constricción y disminución del surfactante pulmonar. Este último fenómeno aparece más tardíamente que el resto y es responsable de la formación de micro atelectasias. Todo ello genera una alteración del intercambio de gases por desigualdades regionales de las relaciones pulmonares de ventilación-perfusión cuyo resultado es la hipoxemia arterial aunque su aparición no es constante³.

En general, en las primeras 48-72 horas se produce el inicio de la resolución del émbolo, que suele completarse en las 2-4 semanas siguientes. No obstante, hay una amplia variabilidad individual en la forma de resolución del émbolo que se atribuye a su antigüedad y composición, el grado de fragmentación, la disposición en los vasos pulmonares, el estado cardiopulmonar previo y la actividad fibrinolítica. En un 25-60% de los pacientes persisten alteraciones de la perfusión pulmonar a los seis meses de la EP. En pocos casos, los émbolos no se resuelven y pueden llegar a provocar hipertensión arterial pulmonar crónica⁶⁻⁷.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye tanto la EP como a la trombosis venosa profunda (TVP) y ambas suponen un importante problema de salud pública tanto por su magnitud epidemiológica, como por su gravedad y sus costes económicos.

2. 1. INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Se desconoce el número exacto de personas afectas por ETV, probablemente la incidencia está subestimada ya que se trata, en muchas ocasiones, de una enfermedad asintomática con un diagnóstico complejo que con frecuencia no llega a alcanzarse.

Silverstein *et al.*⁸ en uno de los primeros estudios poblacionales con datos ajustados por edad y sexo en población blanca de Estados Unidos, estimaron una incidencia de 117 casos por 100.000 habitantes/año. La incidencia de la TVP aislada era del 48 por 100.000 habitantes/año y de EP con o sin TVP asociada de 69 por 100.000 habitantes/año. La tasa global de incidencia ajustada por edad fue de 130 por 100.000 habitantes/año en varones y 110 en mujeres.

Anderson *et al.*⁹, en 1980, determinaron la incidencia de ETV en Massachusetts durante un periodo de 18 meses mediante la revisión de los registros de alta hospitalaria de todos los pacientes codificados como ETV, incluyendo tanto los primeros episodios (107 casos por 100.000 habitantes/año) como los recurrentes (36 casos por 100.000 habitantes/año).

Kniffin *et al.*¹⁰, emplearon los datos del alta hospitalaria a través del sistema de cobertura de seguridad social de Estados Unidos "Medicare" entre los años 1986 y 1989 para estudiar la incidencia de la ETV. Estimaron una incidencia en pacientes de edad comprendida entre 65 y 69 años de 125 casos por 100.000 habitantes/año para la EP y 175 casos por 100.000 habitantes/año para la TVP.

Cushman *et al.*¹¹, en el estudio "Investigación Longitudinal de la Etiología del Tromboembolismo" (LITE), combinaron dos estudios poblacionales de

cohortes de pacientes norteamericanos mayores de 45 años y encontraron una incidencia ajustada por edad de 192 casos por 100.000 habitantes/año.

Cohen *et al.*¹², en un estudio realizado con la población de seis países de la Unión Europea (España, Francia, Alemania, Italia, Suecia y Reino Unido) durante el periodo comprendido entre 2004 y 2007 estimaron una incidencia de ETV de 95 a 148 casos por 100.000 habitantes/año.

En un estudio reciente, Heit *et al.*¹³ estimaron una incidencia en población europea de 104 a 183 casos por 100.000 habitantes/año. La incidencia para los eventos combinados de EP y TVP fue de 29 a 78 casos por 100.000 habitantes/año y para la TVP aislada de 45 a 117 casos por 100.000 habitantes/año.

En España no existen estudios epidemiológicos y las estimaciones se basan en la extrapolación de tasas calculadas para otros países. El Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) recoge los diagnósticos codificados en todas las altas hospitalarias del Sistema Nacional de Salud (SNS) y se ha empleado en numerosos estudios para conocer la epidemiología de la ETV en nuestro país. Como inconveniente destaca que quedan sin recoger los pacientes tratados en consultas externas, atención primaria y en los Servicios de Urgencias. La calidad de esta información depende tanto de la calidad de los informes, como de la calidad de los servicios de codificación¹⁴. La tasa de ETV diagnosticada anualmente con respecto al total de altas del SNS varió entre el 0,69% en 1999 hasta el 0,89% en 2005. Entre los eventos de ETV, el 47% fueron EP y el 53% TVP. En 2003 la tasa anual de altas con diagnóstico de ETV fue de 76,3 por 100.000 habitantes/año. Si se extrapola esta tasa de diagnósticos al total de las altas ocurridas en España, tanto en hospitales públicos como en privados y además se tiene en cuenta el porcentaje de pacientes atendidos en los hospitales pero no ingresados, la tasa de ETV en España en 2005 sería de 103 casos por 100.000 habitantes¹⁵.

La incidencia difiere si se analiza según distintos grupos poblacionales atendiendo a la edad, etnia o sexo. Numerosos estudios han mostrado que la incidencia de ETV idiopática aumenta exponencialmente con la edad. Se estima una incidencia menor a 5 por 100.000 habitantes/año en niños menores de 15 años y puede llegar a ser de 450.000 a 600.000 por 100.000 habitantes/año en el grupo de mayores de 80 años¹⁶.

Si se analiza la incidencia por grupos étnicos algunos estudios observan que ésta es mayor entre afroamericanos que entre personas blancas. White *et al.*¹⁷, en un estudio realizado con población de California, describieron una incidencia menor de ETV idiopática entre las personas asiáticas y de las islas del Pacífico que entre las personas blancas. Estos hallazgos concuerdan con el hecho de que la prevalencia de la mutación del factor V Leiden es menos frecuente en los asiáticos. Además, expusieron que la incidencia de la TVP idiopática es mayor en afroamericanos que en blancos. Del mismo modo, tanto en pacientes ingresados por procesos médicos o quirúrgicos los afroamericanos presentan un riesgo relativo mayor de ETV. Esta mayor incidencia no puede explicarse por una mayor prevalencia de la mutación del factor V Leiden, ya que dicha mutación genética se presenta en un porcentaje muy similar en ambas poblaciones. Parte de esas diferencias pueden explicarse por la falta de vigilancia de ETV, la baja sospecha clínica en poblaciones de riesgo y el pobre de acceso a la atención médica en determinadas poblaciones¹⁸.

Analizando la incidencia de la ETV según sexos, en general es mayor en los hombres (130 por 100.000 habitantes/año) que en las mujeres (110 por cada 100.000 habitantes/año) con una razón hombre:mujer de 1,2:1. Las tasas de incidencia son algo más altas en las mujeres durante los años reproductivos, mientras que las tasas de incidencia después de los 45 años de edad son generalmente más altas en los hombres¹³.

Para conocer las incidencias de las principales formas de la ETV es importante tener en cuenta los datos obtenidos de las autopsias clínicas. Muchos estudios que no incluyen los datos de las autopsias aportan resultados con una incidencia de TVP muy superior, hasta el doble que la de la EP. Los estudios que incluyen una proporción importante de casos de ETV diagnosticados por autopsia normalmente informan de un porcentaje mayor de EP que de TVP. Probablemente la autopsia clínica sobrestima la incidencia de EP ya que detecta casos asintomáticos mientras que el diagnóstico clínico la subestima¹⁶.

La etiología de la ETV es multifactorial, intervienen tanto factores genéticos como adquiridos. Muchos de los factores adquiridos como la obesidad, la edad avanzada, los viajes prolongados en avión y las enfermedades crónicas se están incrementando en la población por lo que se puede esperar un aumento de la incidencia de la ETV en los próximos años¹⁹.

2. 2. MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Los eventos tromboembólicos siguen siendo una causa relativamente común de muerte en pacientes hospitalizados, a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la ETV y parecen ocurrir más frecuentemente en pacientes no quirúrgicos que entre los pacientes quirúrgicos²⁰.

La falta de realización rutinaria de autopsias implica que no se conozcan muchas EP que han sido la causa principal del fallecimiento, produciéndose así una subestimación de su incidencia. Estudios previos afirman que por cada caso de EP sintomática no fatal se producen 2,5 casos de EP fulminantes detectados en autopsia. La estimación del número de muertes relacionadas con la ETV debe incluir los casos de muerte súbita, los de fallecimiento tras el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad así como los fallecimientos por enfermedad no diagnosticada ni tratada¹².

Dependiendo del uso de los datos de autopsias clínicas, se estima que la ETV presenta una tasa de mortalidad entre el 10% y el 30%. La mayoría de los fallecimientos se deben a EPs ocurriendo hasta en un 25% en forma de muerte súbita²¹.

Cushman *et al.*¹¹ observaron una tasa de mortalidad a los 28 días del primer episodio de TVP del 9,4% y de EP del 15,1%. Entre los pacientes con ETV idiopática, la tasa de mortalidad a los 28 días fue del 5,2% en comparación con el 7,3% de los casos de ETV secundaria y del 25,4% entre los pacientes oncológicos.

White *et al.*¹⁶ recogieron una tasa de mortalidad a los 6 meses del 10,5% entre los pacientes con TVP y del 14,7% con EP.

En el estudio de Prandoni *et al.*²², realizado con 355 pacientes que habían sufrido un primer evento de ETV, se expone que el 16,7% falleció en el primer año, siendo la mayoría de ellos enfermos oncológicos.

En el estudio de Siddique *et al.*²³ se analizó la tasa de mortalidad a los 30 días después del primer evento de ETV entre personas de 65 años de edad afroamericanas y caucásicas, encontrando una tasa de 16,1% entre las primeras y de 12,9% entre las segundas.

Martínez *et al.*²⁴, en un estudio realizado en Reino Unido con más de 28.000 pacientes no enfermos de cáncer, estimaron un riesgo de mortalidad por cualquier causa del 21,6% en el primer año después de padecer una ETV, del

25,5% después de los dos primeros años, del 28,9% después de 3 años, 34,5% después de 5 años y un riesgo de 47,1% en los primeros 10 años.

2.3 MORBILIDAD ASOCIADA A LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La ETV se considera una enfermedad crónica y sus complicaciones requieren importantes recursos sanitarios para su manejo. Los pacientes con ETV tienen un riesgo elevado de presentar un nuevo episodio de TVP o de EP. Aproximadamente el 30% de los que ha padecido una TVP sufrirá una recurrencia en los siguientes 10 años, siendo el riesgo mayor en los 2 primeros años. La recurrencia es más probable si el episodio inicial fue espontáneo que si fue secundario a cirugía, traumatismo, embarazo, anticoncepción hormonal oral o terapia hormonal sustitutiva. Los pacientes con EP sintomática tienden a presentar mayor riesgo de recurrencia que aquellos con síntomas de TVP y este riesgo es superior en los varones que en las mujeres²⁵.

Otra complicación muy frecuente es el síndrome posttrombótico y la insuficiencia venosa crónica que se producen hasta en una tercera parte de las TVP, bien inmediatamente o a partir de los 5 años del episodio inicial. La consecuencia del síndrome posttrombótico es la aparición de dolor, edema, úlceras y necrosis cutánea^{21,25}.

Prandoni *et al.*²² recogieron una incidencia acumulada de síndrome posttrombótico del 17,3% después de un año de seguimiento y del 22,8% después de 2 años. La incidencia acumulada aumenta gradualmente hasta el 28% a los 5 años pero no sigue aumentando en gran medida a partir de ese momento. El desarrollo de TVP recurrente ipsilateral se asocia con un aumento del riesgo de desarrollar un síndrome posttrombótico. Sin embargo, no encontraron asociación entre TVP en poplíteas, trombos oclusivos o trombosis venosas extensas y el síndrome posttrombótico.

Tras un episodio de EP, puede desarrollarse en el territorio pulmonar un cuadro de hipertensión pulmonar crónica. En Europa, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica puede afectar a más de 4.000 pacientes por año y su incidencia aproximada es del 4% en los dos años siguientes tras haber sufrido una EP²⁶. En Estados Unidos se producen unos 2.500 casos nuevos al año y se calcula

que la incidencia es de unos 3 casos por cada 100 casos de EP. La etiología tromboembólica crónica está dentro de las causas más frecuentes de hipertensión pulmonar y presenta una incidencia acumulada del 1-5% en los 2 años siguientes al episodio. Existe un importante número de pacientes, entre el 23% y el 63% en los cuales el episodio de EP que originó la hipertensión pulmonar pasó inadvertido²⁷.

2.4. COSTE DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Se considera coste sanitario el derivado directamente de la asistencia sanitaria, ya sea hospitalaria o en atención primaria. En España, el coste anual sanitario de la ETV se estima en 66,5 millones de euros. Esta cifra supone un incremento anual medio del 8,4% en el periodo 1999-2002. La EP supone el 67,7% del coste (45 millones de euros) y la TVP el 33,3% restante (21,4 millones de euros). La gran parte de este coste se deriva de la atención hospitalaria, suponiendo la atención primaria tan sólo el 10% (6,7 millones de euros). Este coste, además, se incrementa con un ritmo de entre el 8% y el 9% cada año. El componente más importante de este coste es la EP, que es el que más crece tanto en número de casos como en costes por caso¹⁵.

Pendergraft *et al.*²⁸ estimaron que el coste promedio de una hospitalización en aquellos pacientes que ingresaban en un servicio médico por cualquier motivo y eran diagnosticados de ETV durante el ingreso aumentaba en 17.848 dólares de media. Esta cifra incrementaba notablemente en aquellos pacientes en los que se realizaba el diagnóstico de ETV después del alta hospitalaria.

3. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Se conoce como “factor de riesgo” cualquier característica que afecte a la incidencia de aparición de una enfermedad. El término “riesgo” se utiliza generalmente como sinónimo de probabilidad o tasa. De este modo, un factor de riesgo es una característica en la presencia de la cual, la probabilidad de que ocurra la enfermedad es mayor que en su ausencia²⁹. La identificación de aquellos factores que van a determinar una mayor probabilidad para desarrollar una ETV es de gran importancia para establecer una estrategia preventiva adecuada.

Los factores de riesgo pueden clasificarse como hereditarios o adquiridos. Hoy en día, las clasificaciones más modernas diferencian los factores de riesgo adquiridos según sean temporales o persistentes³⁰.

3.1. FACTORES DE RIESGO HEREDITARIOS

Se define como trombofilia la alteración congénita de la coagulación causada por alteraciones hereditarias de proteínas o por mutaciones genéticas que predisponen al desarrollo de la ETV. Se consideran factores de riesgo hereditarios el déficit de proteínas anticoagulantes, como antitrombina, proteína C, proteína S y las mutaciones de los genes del factor V y de la protrombina, conocidas como factor V Leiden y mutación G20210A, respectivamente. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes con TVP presenta al menos uno de estos cinco factores. Una persona con una alteración genética de la coagulación no tiene por qué desarrollar necesariamente un evento trombótico. Se estima que menos del 10% de estos portadores desarrollarán una trombosis con repercusión clínica. Es importante tener en cuenta que el riesgo es superior al de la población general, sobre todo cuando coexisten otros factores de riesgo adquiridos²⁵.

3.1.1. Déficit de proteínas anticoagulantes naturales: antitrombina, proteína C y proteína S

En 1965 Egeberg describió el primer defecto genético ligado a la trombofilia: el déficit de antitrombina³¹. Los déficits de proteína C y proteína S fueron descritos por primera vez en la década de los años 80³²⁻³³. Actualmente son considerados factores de riesgo fuertes para el desarrollo de ETV con un riesgo en una proporción de 5 a 10 veces mayor que el la población general.

La frecuencia con la que ocurren estos déficits de proteínas anticoagulantes naturales en la población general es baja, aproximadamente menos del 1%. En concreto, la prevalencia de déficit de antitrombina en heterocigóticos varía entre el 0,02% y el 0,2% con una incidencia anual de ETV entre el 1% y el 4%. Los déficits de proteína C y S son menos frecuentes, con tasas de prevalencia del 0.2% al 0,4% y de 0.03 a 0.5%, respectivamente. En ellos la incidencia de ETV anual es del 1% al 2% para los sujetos con déficit de proteína C y del 0.7% al 2% para sujetos con déficit de proteína S³⁴.

Los déficits de proteínas anticoagulantes naturales pueden dar lugar a manifestaciones trombóticas extremadamente graves, como la púrpura fulminante neonatal o necrosis cutánea inducida por warfarina, sobre todo en pacientes homocigóticos. En general, las personas con deficiencias heterocigóticas desarrollan episodios menos graves, suelen presentar una ETV a una edad más temprana (40-45 años), a menudo sin desencadenantes ambientales y en ocasiones, en lugares inusuales (senos venosos cerebrales o sistema venoso profundo de extremidades superiores). Estos pacientes presentan también una tendencia aumentada a desarrollar una ETV recurrente y a menudo tienen una historia familiar positiva³⁵.

3.1.2. Factor V Leiden

En 1993, Dahlbäck estudió el plasma de una familia con episodios frecuentes y repetidos de trombosis y observó que carecía de la capacidad de prolongar el tiempo de tromboplastina parcial activada después de la adición de proteína C activada. Esta condición que fue llamada resistencia a la proteína C

activada se conocería más tarde como Factor V Leiden³⁵. La proteína C activada es una proteasa con potentes propiedades anticoagulantes, que se forma en sangre a través de un precursor inactivo. Durante la hemostasia normal la proteína C activada, mediante inactivación proteolítica, limita la formación del factor de coagulación V y VIII. Cuando se produce la sustitución de un solo aminoácido, Guanina en lugar de Adenina, en posición 506, la proteína C activada no reconoce el punto de escisión para limitar la formación de factor V.

Esta mutación es la causa más común de trombofilia y se considera un factor de riesgo moderado para la ETV con un riesgo de 2 a 5 veces mayor que la población general. La frecuencia del factor V Leiden es relativamente alta siendo del 2% al 15% en la población caucásica. Entre los pacientes con ETV se encuentra hasta en un 20% y en aproximadamente el 50% de los pacientes con trombofilia familiar³⁶.

3.1.3. Mutación G20210A del gen de la protrombina

La mutación G20210A del gen de la protrombina fue descrita por primera vez en 1996. Al igual que el Factor V Leiden esta mutación produce una ganancia de función en el sistema de la coagulación con mayores niveles de protrombina. Se considera un factor de riesgo moderado para la ETV con un riesgo de 2 a 5 veces mayor que la población general. Los portadores de la mutación tienen un 30% más de protrombina en plasma que los no portadores. Esta mutación está presente entre el 2% y el 4% de la población caucásica, con una prevalencia en el sur de Europa hasta dos veces mayor que en el norte. Entre los pacientes con ETV tiene una prevalencia hasta del 20%. Debido a la relativamente alta frecuencia de la mutación de la protrombina y del factor V Leiden en la población caucásica general, su presencia combinada también se observa y esta población presenta un riesgo mucho mayor de presentar un evento tromboembólico venoso que aquellos que presentan únicamente una de las dos mutaciones³⁶.

3.1.4. Otros factores de riesgo hereditarios

Existen otras proteínas anticoagulantes naturales menos estudiadas que las anteriores como el inhibidor de la vía del factor tisular, la trombomodulina y el receptor endotelial de la proteína C. Niveles bajos del inhibidor de la vía del factor tisular se han asociado con un mayor riesgo trombótico que puede llegar a ser hasta el doble que en la población general³⁶.

El grupo sanguíneo también juega un papel importante entre los factores de riesgo de ETV. La personas con grupo sanguíneo distinto de 0 presentan de 2 a 4 veces más riesgo de trombosis que los que tienen el grupo sanguíneo 0. El grupo sanguíneo 0 se asocia con niveles reducidos del factor de von Willebrand y del factor VIII³⁶.

Bezemer *et al.*³⁷, en su estudio "Gene variants associated with deep vein thrombosis", analizaron más de 3.000 pacientes con una primera TVP y más de 5.000 controles. Identificaron hasta 7 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs), es decir, una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base de una secuencia del genoma, que se asocian con un ligero aumento de riesgo de TVP, con riesgos relativos entre 1,2 y 1,5.

La variación de Citosina por Timina en la posición 10034 de la secuencia génica del fibrinógeno-gamma reduce su concentración en plasma, hecho que se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos. Aproximadamente el 6% de la población es portadora de esta variante, lo que hace que tengan un riesgo trombótico hasta 2 veces mayor que la población general³⁶.

3. 2. FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS PERMANENTES

3.2.1. Edad

El riesgo de sufrir una ETV aumenta con la edad, los eventos trombóticos raramente ocurren antes de la pubertad y a partir de esta, la incidencia aumenta progresivamente. Las posibles explicaciones para este hecho se basan en que la población de mayor edad tiene una incidencia mayor de neoplasias malignas y

con frecuencia se ven sometidos a cirugías, sobre todo protésicas articulares. Existen estudios contradictorios sobre si las alteraciones hereditarias de la coagulación también pueden incrementar el riesgo trombótico asociado a la edad. Ridker *et al.*³⁸ demostraron en su estudio que los heterocigotos para el factor V Leiden presentaban un incremento del riesgo trombótico asociado a la edad. Existen otros estudios que demuestran que la prevalencia del factor V Leiden es la misma en personas mayores que en jóvenes sin presentar efecto de selección³⁹. Sakkinen *et al.*⁴⁰ demostraron en un estudio realizado con pacientes mayores de 65 años de edad, que no hay asociación entre la edad y los niveles plasmáticos de antitrombina, proteína C, proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular.

3.2.2. Neoplasia maligna

La ETV es una complicación frecuente del cáncer y en ocasiones un presagio de neoplasia oculta. Existen varios mecanismos etiológicos que explican el riesgo aumentado de trombosis en los pacientes oncológicos. Los macrófagos al interactuar con células malignas, liberan factor de necrosis tumoral e interleucinas que ocasionan daño endotelial convirtiendo al endotelio en una superficie trombogénica. La interacción entre las células tumorales y los macrófagos también activa las plaquetas y los factores de coagulación XII y X lo que conduce a la generación de trombina y al riesgo aumentado de trombosis⁴¹.

Blom *et al.*⁴², en un estudio de casos y controles con más de 3.000 participantes, objetivaron que los pacientes con una neoplasia maligna presentaban en general un riesgo siete veces mayor de desarrollar una ETV. Este riesgo se veía influenciado por el tipo de cáncer y el tiempo desde su diagnóstico. Describieron que el riesgo de desarrollar una trombosis es mayor cuando el diagnóstico del cáncer es reciente. En los primeros tres meses después del diagnóstico de cáncer el riesgo alcanza su pico máximo siendo hasta 53 veces mayor aunque a partir del tercer mes comienza a disminuir. Después de los dos primeros años el riesgo disminuye considerablemente pero no llega a igualarse con la población general. En este estudio, el cáncer gastrointestinal, el de pulmón y el hematológico suponían un riesgo alto para el desarrollo de un evento trombótico venoso, coincidiendo estos datos con los de otros estudios³⁵. La

presencia de metástasis a distancia en tumores de órgano sólido aumenta el riesgo de trombosis cincuenta y ocho veces en comparación con los pacientes sin cáncer. Este riesgo también es mucho mayor que el riesgo para los pacientes con cáncer sin metástasis a distancia⁴².

Los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia también presentan un riesgo mayor de padecer una ETV, sobre todo si se emplean terapias basadas en L-asparaginasa, talidomida, lenalidomida o tamoxifeno. Este riesgo es aún mayor si el cáncer es pancreático o gástrico, tienen un recuento plaquetar superior a 350.000 plaquetas, una hemoglobina inferior a 10 gr/dl, leucocitos totales por encima de 11.0000/L, o un índice de masa corporal (IMC) superior a 35 kg/m²^{13,35,43}.

Varios estudios han analizado la incidencia del cáncer después de un evento trombotico. Sun *et al.*⁴⁴ observaron un riesgo aumentado en los primeros seis meses después de una ETV y sugirieron que la ETV puede servir como indicador de neoplasia oculta.

3.2.3. Patología venosa

Los pacientes que han tenido una ETV tienen mayor riesgo de padecer nuevos eventos tromboembólicos venosos. El antecedente de ETV es un factor de riesgo independiente para eventos tromboticos posteriores³⁵. El daño producido en las válvulas venosas como consecuencia de una TVP, es un factor importante que contribuye a la estasis, lo que aumenta el riesgo de recidiva.

Prandoni *et al.*²² observaron en su estudio que el riesgo de recurrencia de una ETV tras una TVP persiste durante años, sobre todo en aquellos pacientes sin factores de riesgo transitorios de ETV.

Aunque tanto la insuficiencia venosa crónica como las venas varicosas son considerados factores de riesgo para la ETV, en el estudio de Musil *et al.*⁴⁵, se observó que hubo significativamente más episodios de ETV en pacientes con insuficiencia venosa crónica que en pacientes con venas varicosas.

3.2.4. Enfermedad renal

La enfermedad renal crónica moderada-severa se considera un factor de riesgo para sufrir una ETV. En estadios menos avanzados, leve-moderado, esta asociación es más discutida⁴⁶. Mahmoodi *et al.*⁴⁷ agruparon los datos de pacientes de 5 estudios de cohortes europeas para evaluar la asociación de la tasa estimada de filtrado glomerular, la albuminuria y la enfermedad renal crónica con la ETV. Observaron que una disminución del filtrado glomerular por debajo de 60 y un ratio albúmina-creatinina superior a 30 mg/dl se relacionaba con un riesgo mayor de ETV.

El síndrome nefrótico supone un riesgo aumentado de ETV, por promover un estado de hipercoagulabilidad. La incidencia y prevalencia exacta de ETV en este síndrome se desconoce. Medjeral-Thomas *et al.*⁴⁸ observaron que la ETV ocurre en el 7-40% de los pacientes con síndrome nefrótico. Kayali *et al.*⁴⁹ describieron que la TVP es la complicación trombótica más común en estos pacientes. Por el contrario, Suri *et al.*⁵⁰ observaron que la EP es más común que la TVP en una población de niños. En un estudio prospectivo de Li *et al.*⁵¹ estudiaron 100 pacientes con síndrome nefrótico mediante tomografía computarizada (TC) de arterias pulmonares, concluyendo que la EP estaba presente en el 17% de los pacientes.

El mecanismo fisiopatológico se relaciona con el daño que sufre membrana glomerular en esta patología, que produce un aumento de la filtración de proteínas como la antitrombina III, plasminógeno, proteína C y proteína S, lo que facilita el estado de hipercoagulabilidad. Además, en estos pacientes la pérdida de albúmina y la consiguiente hipoalbuminemia da como resultado un aumento de la síntesis hepática de fibrinógeno, lo que también favorece la formación de trombos⁵².

3.2.5. Anticuerpos antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una patología autoinmune caracterizada por el desarrollo de anticuerpos frente a los fosfolípidos. Los anticuerpos implicados más conocidos son los anticardiolipina, anti-beta2-glicoproteína y el anticoagulante lúpico. Clínicamente se manifiesta con trombosis

recurrentes, tanto venosas como arteriales, complicaciones obstétricas y alteraciones hematológicas⁵³. La trombosis venosa más frecuente es la de las extremidades inferiores, que puede ir acompañada o no, de EP. Un hecho observado es la tendencia a recurrir en el mismo territorio vascular: las trombosis venosas recurren en territorio venoso y las arteriales en el arterial. La prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos en la población general no está bien establecida, pero en los pacientes con ETV varía entre un 5% y un 15%³⁵.

3.2.6. Patología cardíaca y pulmonar

Existe controversia sobre si la insuficiencia cardíaca se considera un factor de riesgo de ETV. La mayoría de estudios consideran la insuficiencia cardíaca congestiva como un factor de riesgo a tener en cuenta⁵⁴ y más aún si cursa con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuída⁵⁵. Sin embargo otros autores no han podido demostrar esta asociación⁵⁶. Al contrario que en la insuficiencia cardíaca no hay evidencia de que el infarto de miocardio se relacione con un aumento de riesgo de ETV⁵⁷.

Los pacientes con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tienen un mayor riesgo de ETV, especialmente durante las exacerbaciones agudas. La EPOC se asocia con un estado procoagulante debido a un aumento de los niveles circulantes de fibrinógeno y de factor XIII. La frecuencia de EP oscila entre el 20% en pacientes ambulatorios y el 25% en aquellos que requieren hospitalización. Sin embargo, basándose en estudios *post mortem* la incidencia de EP puede aproximarse al 30% en pacientes que requieren hospitalización⁵⁸. Piazza *et al.*⁵⁸ concluyeron en su estudio que los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de fallecer durante la hospitalización y en los primeros 30 días después de haber sido hospitalizados por una ETV. Otros estudios, a pesar de haber descrito esta asociación, no han conseguido resultados estadísticamente significativos⁵⁹.

3.2.7. Otros factores de riesgo adquiridos permanentes

Existen numerosas patologías crónicas que han demostrado asociar un riesgo aumentado de trombosis. Entre ellas se encuentra un numeroso grupo de enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Behçet, la celiaquía, la trombocitopenia inmune, la artritis reumatoide, la tromboangeítis obliterante, la púrpura trombocitopénica trombótica, la hemoglobinuria paroxística nocturna, el lupus eritematosos sistémico y granulomatosis con poliangeítis. Varias patologías hematológicas también se relacionan con un riesgo aumentado de trombosis. Destacan la coagulación intravascular diseminada, la policitemia vera, la anemia de células falciformes y la trombocitemia esencial. Entre las patologías metabólicas destacan la homocistinuria y la hiperhomocisteinemia. La trombocitopenia inducida por heparina, el hipertiroidismo, las infecciones, la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de apnea-hipopnea nocturna también se han relacionado con un riesgo aumentado de ETV¹³.

3.3. FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS TEMPORALES

3.3.1. Cirugía

El riesgo de ETV en el paciente quirúrgico depende de la edad del paciente, si es o no fumador y si presenta un proceso neoplásico maligno activo. El tipo y la duración de la cirugía son también factores influyentes¹³. El riesgo de ETV es menor después de una anestesia raquídea o epidural que con anestesia general. Los procedimientos considerados de alto riesgo quirúrgico incluyen la neurocirugía, la cirugía ortopédica mayor de la pierna, cirugía torácica, abdominal, cirugía pélvica por proceso oncológico, trasplante renal y cirugía cardiovascular. La incidencia de la ETV postoperatoria se incrementa para los pacientes mayores de 65 años. El riesgo de ETV posquirúrgica es máximo en la primera o dos primeras semanas después de la cirugía general, sin embargo la EP puede sobrevenir más tarde. Por ello la duración del riesgo es variable dependiendo del tipo de cirugía. El periodo de máximo riesgo en caso de cirugía general es aproximadamente de 7 a 10 días; en caso de cirugía oncológica de 4 semanas y en cirugía ortopédica entre 4 y 6 semanas⁶⁰.

3.3.2. Embarazo y puerperio

La incidencia de la ETV en mujeres embarazadas y en el puerperio es superior a la incidencia entre las mujeres no embarazadas de la misma edad. La incidencia global de la ETV asociada al embarazo es de aproximadamente 200 por 100.000 mujeres al año³⁵. Durante el embarazo el riesgo es más alto durante las últimas 20 semanas. El periodo del postparto es el de mayor riesgo de ETV, sobre todo para EP. El riesgo durante el puerperio es aproximadamente cinco veces mayor que el riesgo durante el embarazo⁶¹. El factor de riesgo individual más importante de ETV en el embarazo es una historia previa de trombosis, entre el 15% y el 25% de los eventos tromboembólicos en el embarazo son eventos recurrentes⁶². La EP sigue siendo una de las causas más comunes de muerte materna en los países industrializados. La tasa de muerte materna relacionada con la EP se mantiene en alrededor de 2 a 3 por 100.000 nacidos vivos en los Estados Unidos⁶¹.

3.3.3. Anticonceptivos hormonales orales y terapia hormonal sustitutiva

Los anticonceptivos hormonales orales (ACHO) y la terapia hormonal sustitutiva (THS) incrementan el riesgo de trombosis. En concreto los ACHO que contienen estrógenos y gestágenos aumentan de dos a ocho veces el riesgo de ETV. La formulación inyectable anticonceptiva de liberación prolongada de acetato de medroxiprogesterona se asocia con un riesgo hasta tres veces mayor que el de la población general, en cambio el dispositivo intrauterino de levonorgestrol no supone prácticamente ningún riesgo. No obstante el riesgo absoluto de ETV con el empleo de AHO en mujeres en edad fértil es relativamente bajo, de 2 a 8 por 10.000 mujeres al año²⁵. Las mujeres postmenopáusicas que reciben THS presentan un riesgo de 2 a 4 veces superior que el de la población general de sufrir una ETV, sobre todo cuando se emplean dosis altas de estrógenos (>1.25mg/día)¹³.

3.3.4. Catéter venoso central

Los pacientes con un catéter venoso central presentan una incidencia de trombosis variable entre el 1 y el 66% de los casos. Los catéteres venosos centrales y los marcapasos transvenosos suponen el 9% de toda la ETV. El acceso venoso central a través de la vena femoral asocia una mayor incidencia de ETV que a través de la subclavia⁶³.

3.3.5. Ingreso hospitalario

Los pacientes hospitalizados tienen una incidencia 100 veces mayor para ETV que la población general. El estudio ENDORSE⁶⁴ realizado con más de 68.000 pacientes hospitalizados mostró que más de la mitad de ellos (51,8%) estaban en riesgo de sufrir una ETV.

Los pacientes ingresados en servicios médicos suponen la mayor proporción de los ingresos hospitalarios. Se diferencian del resto de pacientes tanto por sus patologías de base (insuficiencia cardiaca congestiva, obesidad, edad...) como por los factores de riesgo para desarrollar una ETV (estado protrombótico causado por la enfermedad médica aguda y estasis secundaria a la inmovilización)⁶⁵.

La mayoría de los pacientes ingresados en un hospital tienen al menos un factor de riesgo para la ETV y aproximadamente el 40% tiene al menos tres de ellos⁶⁶.

3.3.6. Inmovilización prolongada.

Las situaciones que alteran la función de la musculatura de las piernas y dificultan el retorno venoso están asociadas a un mayor riesgo de trombosis. Los moldes de yeso, el reposo en cama, la parálisis de extremidades o los viajes aéreos prolongados adquieren un papel importante en la ETV.

Estudios sobre series de autopsias de pacientes encamados durante largos periodos de tiempo han encontrado una prevalencia de la ETV desde el 15% al 80%¹³.

Chandra *et al.*⁶⁷, realizaron un metaanálisis con más de 4.000 casos de ETV para estudiar la relación entre los viajes prolongados y el riesgo de tromboembolismo venoso. Concluyeron que las personas que realizan un viaje prolongado asocian hasta 3 veces más riesgo de desarrollar una ETV que la población general, con una 18% más de riesgo por cada aumento de 2 horas de duración del viaje.

3.3.7. Hábitos tóxicos

El hábito tabáquico es un factor de riesgo bien establecido para la enfermedad aterosclerótica, pero su papel como un factor de riesgo independiente para la ETV sigue siendo controvertido. Cheng *et al.*⁶⁸ realizaron un metaanálisis para conocer la evidencia acerca del riesgo de ETV en fumadores y determinar si existe una relación dosis-respuesta. Se valoraron 32 estudios observacionales con 3.966.184 participantes y 35.151 eventos de ETV y se concluyó que el tabaquismo se asocia con un ligero aumento del riesgo de ETV.

No se conoce la relación entre el consumo de alcohol y la ETV. Existen pocos trabajos dirigidos a esta asociación y los estudios disponibles muestran resultados muy variables y poco consistentes⁶⁹.

En el metaanálisis de Mahmoodi *et al.*⁷⁰ publicado en 2017 que incluyó 9 estudios prospectivos, se concluyó que existe un riesgo aumentado de ETV entre los pacientes fumadores con una *Odds Ratio* (OR) de 1,08, aunque los autores señalan que esta asociación puede verse interferida por condiciones de los pacientes del estudio como el antecedente de cáncer.

3.3.8. Obesidad

La obesidad supone un problema importante de salud y se asocia a un amplio espectro de patologías donde se incluye la enfermedad de las arterias coronarias, la diabetes *mellitus*, la hipertensión, el accidente cerebrovascular y la ETV. Aunque la asociación entre la obesidad y la ETV parece ser moderada, puede interactuar con otros factores ambientales o genéticos y suponer un riesgo

significativamente mayor de ETV entre los pacientes obesos y que están expuestos simultáneamente a otros factores de riesgo para ETV⁷¹.

Stein *et al.*⁷², utilizando la base de datos de la Encuesta Nacional de Alta Hospitalaria de Estados Unidos, investigaron el riesgo potencial de obesidad en la ETV. Concluyeron que la obesidad es un factor de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa tanto en hombres como en mujeres.

Rocha *et al.*⁷³, en una revisión sistemática de 37 estudios, señalaron que la obesidad parece desempeñar un papel adyuvante en el desarrollo de la ETV en pacientes hospitalizados con otros factores de riesgo. La eficacia de la profilaxis antitrombótica sólo se evaluó en 6 estudios, por ello los autores, tras detectar algunos defectos metodológicos en estos estudios, refieren que no pueden extraer conclusiones definitivas aunque con la evidencia disponible se sugiere que la profilaxis es eficaz y segura en este grupo de pacientes.

3.3.9. Infección aguda

Existen numerosos estudios que relacionan la infección aguda con un riesgo aumentado de ETV. Cowan *et al.*⁷⁴ en el estudio ARIC observaron que la infección hospitalaria es un desencadenante de la ETV. Alikhan *et al.*²⁰ en el estudio MEDENOX, describieron un riesgo 1,74 veces mayor de ETV en los pacientes con infecciones agudas.

La infección por VIH fue una de las primeras infecciones relacionadas con el riesgo de ETV y se estima que supone un riesgo de seis a siete veces mayor que en la población general, sobre todo en aquellos pacientes en tratamiento con terapia antirretroviral⁷⁵.

Existe controversia acerca de si la infección por citomegalovirus asocia riesgo de ETV según estudios en los que se obtienen resultados a favor de la relación, aunque no son estadísticamente significativos⁷⁶⁻⁷⁸.

Smeeth *et al.*⁷⁹ observaron en su estudio que tanto la infección respiratoria como la urinaria se asocian a un aumento transitorio del riesgo de eventos tromboembólicos venosos en el entorno comunitario y abogan a favor de que la infección se considere como un factor precipitante para el desarrollo de una ETV.

3.3.10. Tratamiento con fármacos antipsicóticos

Con base en los estudios publicados hasta el momento, parece que los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de sufrir una ETV. No hay datos suficientes para hacer una valoración por principios activos individualizados. Zornberg *et al.*⁸⁰ realizaron un estudio de casos y controles en hombres y mujeres menores de 60 años observando que el tratamiento con antipsicóticos se asociaba a un aumento significativo del riesgo de ETV. Los antipsicóticos de baja potencia como la clorpromacina presentaron un mayor riesgo de ETV que los de alta potencia como el haloperidol. El riesgo fue mayor durante los primeros meses de uso de estos fármacos.

Zhang *et al.*⁸¹ en una revisión sistemática de estudios de casos y controles analizaron 7 estudios que incluían 31.095 casos y 143.472 controles. Los resultados indicaron que la exposición a fármacos antipsicóticos producía un incremento del riesgo del 139% para la ETV y que el empleo de antipsicóticos de baja potencia suponía el riesgo más importante para ETV, seguido de los antipsicóticos atípicos, los convencionales y por último los fármacos de alta potencia. Entre las conclusiones, la revisión sugiere que los fármacos antipsicóticos suponen un factor de riesgo para la ETV y que son necesarios estudios de cohortes amplias para validar los hallazgos.

Otra revisión sistemática publicada por Barbui *et al.*⁸² en 2014 analizó la incidencia de TVP y EP en pacientes en tratamiento con fármacos antipsicóticos. Incluyó 17 estudios descriptivos, 11 de ellos de casos y controles, y seis de cohortes. Se observó un incremento significativo de ETV tanto con antipsicóticos de primera como de segunda generación. No se pudo establecer el riesgo de fármacos individuales ya que la mayoría de estudios no ofrecieron esta información.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Una proporción importante de los pacientes con EP o TVP no presenta síntomas, por lo que es importante mantener un alto índice de sospecha y conocer bien las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades.

4.1. CLÍNICA DE LA EMBOLIA PULMONAR

La clínica de la EP puede ser muy variable, desde pacientes oligosintomáticos con descompensación de una patología previa, hasta síncope, insuficiencia cardiorrespiratoria y muerte súbita.

En ocasiones la EP puede ser silente, Hughes *et al*⁸³, describieron una prevalencia del 13,1% de EP silente en pacientes con TVP distal y del 32% en aquellos con TVP proximal. Este porcentaje puede aumentar hasta el 50% en los casos de TVP que se extiende a las venas pélvicas⁸⁴. Una revisión sistemática de 28 estudios objetivó que la EP silente fue diagnosticada en el 32% de los pacientes con una TVP, siendo esta incidencia mayor en la TVP distal que en la proximal⁸⁵.

El inicio de la clínica suele ser brusco, con disnea y dolor torácico como síntomas más habituales, aunque no son raros los casos de presentación insidiosa. Otros síntomas como la hemoptisis y el dolor pleurítico son menos frecuentes y reflejan la existencia de un infarto pulmonar⁸⁶.

La disnea puede ser aguda y grave en la EP masiva, y leve y transitoria en una EP periférica. En los pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente o enfermedad pulmonar, el empeoramiento de la disnea puede ser el único síntoma indicativo de EP. El dolor torácico es un síntoma frecuente de EP y por lo general es causado por irritación pleural secundaria a una embolia pulmonar distal que causa infarto pulmonar. En la EP masiva el dolor torácico suele parecerse a un evento isquémico coronario y requiere el diagnóstico diferencial con el síndrome coronario agudo y la disección aórtica. La hipotensión arterial y el shock son presentaciones clínicas poco frecuentes pero importantes, ya que indican EP masiva. El síncope es poco frecuente pero puede ocurrir independientemente de la presencia de inestabilidad hemodinámica⁸⁷.

La exploración física suele ser anodina, aunque son hallazgos habituales la taquicardia y la taquipnea. Es frecuente la febrícula y si existe hipertensión pulmonar (considerado dato de mal pronóstico), puede detectarse un desdoblamiento del segundo tono cardiaco y un aumento de la presión venosa central. Del mismo modo es necesario investigar la presencia de signos y síntomas de TVP, como dolor, calor y edema en los miembros inferiores⁸⁷.

El estudio norteamericano EMPEROR (Emergency Medicine Pulmonary Embolism in Real World Registry)⁸⁸ recogió los síntomas y signos de presentación de la EP referidos más frecuentemente por los pacientes que acuden a los servicios de Urgencias y son diagnosticados de EP. Entre ellos se encontraba la disnea de reposo (50,1%), dolor torácico pleurítico (39,4%), disnea de esfuerzo (27%), tos sin hemoptisis (22,9%), dolor torácico retroesternal (15,2%), mareo (12,2%), diaforesis (11,7%), dolor en hemiabdomen superior (10,7%), fiebre (9,7%), tos con hemoptisis (7,6%), dolor de miembro inferior (5,9%), síncope (5,5%), alteración del nivel de consciencia (4,8%) y angina (3,9%). En cuanto a los hallazgos de la exploración física se describen como más frecuentes los signos inflamatorios sugestivos de TVP en una extremidad (23,5%), dificultad respiratoria (16,4%), estertores en la auscultación pulmonar (8,4%) y diaforesis (7,1%).

El estudio PIOPED II⁸⁹, estudio prospectivo multicéntrico, arrojó datos similares. La disnea súbita, en reposo o con el ejercicio, fue el síntoma más frecuente entre los pacientes con EP sin enfermedad cardiopulmonar previa (73%). El dolor torácico pleurítico fue más frecuente que la hemoptisis (44% frente al 34%) y la tos cuando estuvo presente fue normalmente no productiva. La taquipnea se produjo en aproximadamente la mitad de los pacientes con EP y la taquicardia en un cuarto de ellos. La auscultación pulmonar fue patológica en el 29% de los pacientes con EP sin enfermedad cardiopulmonar previa y en el 37% de los que la tenían, siendo los crepitantes y la disminución del murmullo vesicular los hallazgos más frecuentes. La combinación de disnea y taquipnea estuvo presente hasta en el 86% y fue menos frecuente entre los pacientes de mayor edad que entre los más jóvenes.

Lobo *et al.*, en el registro RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica)⁹⁰, estudiaron si los patrones clínicos típicos de EP (infarto pulmonar, disnea y shock hipotensivo) se asociaban a un determinado pronóstico.

Describieron tasas de mortalidad mayores durante los primeros 15 días en aquellos pacientes que presentaron en el ingreso disnea o hipotensión (6,2% y 6,5%, respectivamente) frente a los que debutaron con clínica de infarto pulmonar (2,5%).

4. 2. CLÍNICA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La sintomatología de la TVP se ha resumido clásicamente con la tríada de dolor, tumefacción e impotencia funcional⁶. En la actualidad se sabe que ésta descripción se corresponde con la realidad sólo en un número limitado de casos. Se calcula que aproximadamente la mitad de los pacientes que presenta una TVP no presentan ninguno de los síntomas ni signos citados anteriormente. En estos casos, la trombosis pasa inadvertida y no es diagnosticada. En algunos pacientes el primer y único síntoma es un episodio de EP⁹¹.

En la TVP el dolor es frecuente, de curso y severidad variable pero habitualmente profundo y generalizado. Aumenta con la bipedestación y la palpación y en ocasiones se acompaña de impotencia funcional. Se conoce como signo de Homans el dolor en la pantorrilla al realizar la dorsi-flexión del pie y sólo está presente en el 10% de las TVPs. También se puede encontrar en la exploración física dolor a la palpación de los trayectos venosos, dolor al balanceo y a la palpación de la musculatura de la pantorrilla⁷.

El edema se produce de forma secundaria a la afectación del retorno venoso. La piel del territorio afecto se vuelve tensa y brillante con ocasionales telangiectasias. La localización del edema depende de la localización de la trombosis. La afectación del territorio poplíteo-tibial produce edema en pie y pantorrilla. Si se afecta el territorio iliaco-femoral el edema se extiende a todo el miembro desde su raíz⁹¹.

La hipertermia cutánea y la aparición de circulación colateral se observa con frecuencia debido a la dilatación de las venas superficiales, especialmente las subcutáneas, lo que se conoce como "venas centinelas de Pratt". La coloración del miembro afecto puede ser normal, pálida, cianótica o púrpura. En ocasiones aparece cianosis con el ortostatismo, que traduce la estasis sanguínea venosa en los plexos subcutáneos. La palpación de un cordón venoso duro y doloroso en el

trayecto vascular es un dato de valor cuando se encuentra. También se puede encontrar disminución de pulsos periféricos secundaria al edema de la extremidad. En ocasiones aparecen signos y síntomas de repercusión sistémica de la trombosis, encontrando fiebre y leucocitosis⁶⁻⁷.

La flegmasía cerúlea *dolens* y la flegmasía *alba dolens* son formas especiales e infrecuentes de TVP que asocian una alta morbilidad y mortalidad. Se deben a la obstrucción de la totalidad del sistema iliaco-femoral hasta la bifurcación de la cava. Ocasionan un importante edema de toda la extremidad hasta la región inguinal con dolor muy intenso, coloración cianótica o palidez generalizada, signos de shock hipovolémico y afección arterial que ocasiona parestesias, frialdad y abolición de pulsos en todo el miembro. Si no se trata con rapidez puede evolucionar a la gangrena del miembro y la muerte del paciente⁶⁻⁷.

Existen numerosas patologías que cursan con edema y dolor de una extremidad con las que se debe plantear el diagnóstico diferencial de una TVP. Entre las causas generales se debe descartar la insuficiencia cardiaca congestiva, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico o la hipoproteinemia. Entre las causas venosas también es importante diferenciar la TVP de la insuficiencia venosa crónica. Otras patologías como el linfedema, la celulitis, el síndrome compartimental, fármacos, mixedema pretibial o la hemihipertrofia pueden cursar también con un cuadro clínico similar⁶.

5. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La EP y la TVP son las principales manifestaciones clínicas de la ETV. Dada la elevada morbilidad y mortalidad de ambas es importante realizar un diagnóstico de certeza y precoz.

5.1. DIAGNÓSTICO DE LA EMBOLIA PULMONAR

El diagnóstico de la EP se establece aproximadamente en el 30% de todos los pacientes con sospecha clínica. Esto se debe a que la EP presenta síntomas y signos variados y no específicos. En la mayoría de casos la sospecha diagnóstica se basa en la clínica de disnea, dolor torácico, presíncope o síncope y hemoptisis⁶⁻⁷. Sin embargo, en algunas ocasiones la EP es asintomática y puede ser descubierta en fase crónica durante el diagnóstico de otra patología o incluso ser diagnosticada post-mortem en el marco de la autopsia clínica⁸⁵.

El diagnóstico precoz de la EP sigue siendo un reto. Se estima que el 16% de los pacientes con EP se diagnostican después de más de 10 días del inicio de los síntomas. Debido a que la EP puede ser fatal cuando no se trata, un diagnóstico precoz y preciso es de vital importancia⁹¹.

Para determinar la probabilidad de la EP es importante reconocer los factores de riesgo de la ETV, ya que la probabilidad de este diagnóstico aumenta cuantos más factores predisponentes presente el paciente. El enfoque diagnóstico del paciente con sospecha clínica de EP se basa en una aproximación clínica inicial y en pruebas diagnósticas secuenciales. La primera aproximación diagnóstica se basa en la combinación de probabilidad clínica, medida del dímero-d en plasma, ecografía de miembros inferiores y TC de arterias pulmonares⁸⁷.

5.1.1. Aproximación clínica inicial

El diagnóstico de EP comienza con una sospecha clínica adecuada y el apoyo de una serie de exploraciones iniciales como la radiografía de tórax, el electrocardiograma (ECG) y la gasometría. La verdadera utilidad de estas pruebas

complementarias básicas no es tanto su capacidad diagnóstica como su capacidad de excluir otros diagnósticos alternativos que pueden cursar con la misma presentación clínica que la EP.

Las atelectasias basales con elevación del hemidiafragma y opacidades parenquimatosas, el derrame pleural de escasa cuantía o los infiltrados pulmonares son los hallazgos que con mayor frecuencia se pueden encontrar en la radiografía de tórax de un paciente con EP, aunque hasta en un tercio de los casos la radiografía de tórax es normal. Es menos común encontrar los signos radiológicos clásicos como la joroba de Hampton (infiltrado alveolar localizado, en forma de cuña y de base pleural con borde inferior convexo que aparece en los casos de infarto pulmonar) o el signo de Westermark (área de oligoemia focal causada por un defecto en la perfusión que conlleva hiperclaridad marcada)⁶⁻⁷.

El ECG puede presentar alteraciones inespecíficas hasta en el 65% de los pacientes con EP. Es frecuente encontrar taquicardia sinusal, cambios inespecíficos en el segmento ST o en la onda T y signos de *cor pulmonale* en los casos de EP masiva (bloqueo de rama derecha y patrón de sobrecarga de presión en el ventrículo derecho “S1Q3T3”)⁸⁶.

La gasometría arterial puede no mostrar hipoxemia hasta en el 20% de los casos. La alcalosis respiratoria asociada a hipoxemia arterial es el hallazgo más frecuente en el contexto de la EP aguda⁹².

5.1.2. Evaluación de la probabilidad clínica

Se han desarrollado diferentes escalas que establecen la probabilidad de padecer una ETV previa a la realización de pruebas complementarias, conocidas como escalas clínicas de probabilidad pretest. Las más empleadas son la escala de Wells y la de Ginebra, ampliamente validadas y estandarizadas⁹³.

La escala de Wells⁹⁴ fue publicada en 2000 e incorpora siete variables derivadas de los antecedentes personales y de la exploración física que se pueden obtener de manera rápida y sencilla en el primer contacto con el paciente. Uno de sus inconvenientes es que uno de los datos que más puntúa hace referencia a la posibilidad de un diagnóstico alternativo, dando mucho peso a la subjetividad del clínico. Esta escala asigna puntuaciones de 1, 1,5 y 3 puntos a las diferentes

variables para finalmente categorizar a los pacientes en probabilidad clínica baja (menos de 2 puntos), intermedia (de 2 a 6 puntos) y probabilidad alta (más de 6 puntos). (Tabla 1).

Posteriormente se publicó la escala de Wells simplificada, otorgando únicamente un punto a cada una de las siete variables para facilitar su uso en la práctica clínica⁹⁵.

Tabla 1: Escala de Wells de probabilidad clínica de EP⁹⁴.

ESCALA DE WELLS (EP)	
VARIABLES	PUNTUACIÓN
Signos y síntomas de TVP	3
Un diagnóstico alternativo es menos probable que la EP	3
Frecuencia cardiaca mayor de 100 lpm	1,5
Inmovilización o cirugía en las 4 semanas previas	1,5
TVP o EP previa	1,5
Hemoptisis	1
Cáncer (tratado en los últimos 6 meses o paliativo)	1
PROBABILIDAD CLÍNICA	
Baja	<2
Intermedia	2-6
Alta	>6

La escala de Ginebra⁹⁶, es más objetiva que la de Wells pero requiere de realización de una gasometría basal, algo que, con frecuencia, no es posible en una situación de urgencia. (Tabla 2).

La escala revisada de Ginebra⁹⁷ es una modificación simplificada para intentar solventar esta limitación sin perder capacidad diagnóstica⁹³. (Tabla 3).

Tabla 2: Escala de Ginebra de probabilidad clínica de EP⁹⁶.

ESCALA DE GINEBRA	
VARIABLES	PUNTUACIÓN
PO ₂ en mm Hg:	
- <50	4
- 50-59	3
- 60-70	2
- 71-80	1
pCO ₂ en mm Hg:	
- <36	2
- 36-39	1
Cirugía reciente o inmovilización durante > 7 días	3
TVP o EP previa	2
Edad > 80 años	2
Edad 60-79	1
Atelectasias	1
Elevación diafragmática	1
Frecuencia cardiaca > 100 lpm	1
PROBABILIDAD CLÍNICA	
Baja	0-4
Intermedia	5-8
Alta	> 8

Tabla 3: Escala revisada de Ginebra de probabilidad clínica de EP⁹⁷.

ESCALA REVISADA DE GINEBRA	
VARIABLES	PUNTUACIÓN
Frecuencia cardiaca:	
- 95 lpm	5
- 74-95 lpm	3
Dolor a la palpación en MMII y edema unilateral	4
Dolor unilateral de miembros inferiores	3
EP o TVP previa	3
Cirugía con anestesia general o fracturas < 1 mes	2
Hemoptisis	2
Cáncer activo	2
Edad > 65 años	1
PROBABILIDAD CLÍNICA	
Baja	0-3
Intermedia	4-10
Alta	> 10

5.1.3. Dímero-D

El Dímero-D (DD) es un producto específico de la degradación de la fibrina que resulta de la acción de tres enzimas: la trombina, el factor XIII y la plasmina. Se han desarrollado diferentes pruebas para medir el DD. El ELISA (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas) ofrece una medida cuantitativa y muy sensible, pero requiere tiempo para su realización; los inmunoensayos con base de látex ofrecen una medida semicuantitativa y menos sensible que el ELISA pero más rápida; y los ensayos con base de látex con lecturas inmunturbidimétricas ofrecen valores cuantitativos y son tan sensibles como el ELISA y muy rápidos. El

DD tiene un valor predictivo negativo alto pero un valor predictivo positivo bajo ya que puede elevarse en otras muchas circunstancias distintas a la ETV tales como procesos inflamatorios, neoplasias o tras traumatismos o cirugías⁹⁸.

El nivel de corte predeterminado en la mayoría de ensayos comerciales para descartar ETV es de 500 g/L. Varios estudios han demostrado que los niveles de DD aumentan con la edad, por lo que el valor predictivo de la prueba se vería reducido. Righini *et al.*⁹⁹ en su estudio “The Adjust-PE Study”, determinaron que el punto de corte de DD ajustado por edad (edad multiplicada por diez en pacientes mayores de 50 años) combinado con la evaluación de la probabilidad clínica se asoció con un mayor número de pacientes en los que la EP puede descartarse con una probabilidad muy baja de EP posterior. Schouten *et al.*¹⁰⁰ objetivaron en un metaanálisis que el punto del corte del DD ajustado a la edad aumenta la especificidad en un 34%-46% al mismo tiempo que conserva una sensibilidad en torno al 97%.

El DD no debe utilizarse como una prueba independiente para excluir o confirmar la ETV. Se debe utilizar en pacientes sintomáticos y en combinación con un test de probabilidad clínica. En ocasiones la medida del DD puede ser un resultado falsamente negativo por lo que se debe interpretar con precaución. Los pacientes con síntomas de ETV durante más de 14 días (los trombos formados hace días son menos susceptibles a la degradación por plasmina), aquellos con sospecha de ETV que reciban heparina profiláctica o anticoagulantes orales y los pacientes con hipofibrinólisis pueden presentar un resultado de DD negativo aún sufriendo una EP. El DD también debe usarse con precaución en los pacientes con ETV recurrente, en pacientes ancianos y en los pacientes hospitalizados ya que en estas circunstancias puede disminuir su sensibilidad⁹⁸.

Una determinación de DD medida por ELISA negativa en combinación con una probabilidad clínica baja, puede excluir la enfermedad sin necesidad de realizar más pruebas complementarias. Esta circunstancia se observa en aproximadamente el 30% de los pacientes que acuden al servicio de urgencias con sospecha de EP⁹⁴.

5.1.4. Tomografía computarizada con angiografía

Desde su introducción, tomografía computarizada con angiografía, se ha convertido en el método de elección para obtener imágenes de la vasculatura pulmonar en pacientes con sospecha de EP. Esta técnica permite la visualización adecuada de las arterias pulmonares hasta al menos el nivel de arterias segmentarias¹⁰¹.

En pacientes con una probabilidad clínica baja o intermedia, medida por la escala de Wells, una TC con angiografía negativo tiene un alto valor predictivo negativo para EP del 96% y 89% respectivamente. Por otra parte, el valor predictivo positivo es alto (92-96%) en pacientes con una probabilidad clínica intermedia o alta, pero mucho más bajo (58%) en pacientes con probabilidad clínica baja. Por este motivo, en los casos de discordancia entre la clínica y el resultado de imagen se debe considerar la necesidad de realizar más pruebas diagnósticas¹⁰².

Cada vez es más frecuente el hallazgo casual de una EP en un TC realizado por otro motivo, llegando a diagnosticar una EP silente hasta en el 1-2% de los TC torácicos. Se observa con más frecuencia entre los pacientes oncológicos y en aquellos con FA paroxística e insuficiencia cardiaca¹⁰³.

5.1.5. Gammagrafía de ventilación-perfusión

La gammagrafía de ventilación-perfusión era considerada la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de EP hasta la llegada del TC multicorte. Para su realización se administra de forma intravenosa tecnecio marcado con partículas de macroagregados de albúmina. Al tratarse de una prueba de contraste por radiación tiene unas indicaciones limitadas⁹². Esta prueba es diagnóstica en aproximadamente el 30-50% de los pacientes valorados en el servicio de urgencias por sospecha de EP y tiene un alto valor predictivo negativo. El número de pacientes con hallazgos no concluyentes se puede ver reducido si se tiene en cuenta la probabilidad clínica pre-test. En los centros donde esta técnica está disponible puede considerarse una opción válida para pacientes con DD elevado y con contraindicación para la TC con angiografía

(alergia a contraste yodado, insuficiencia renal grave y en pacientes con mieloma y paraproteinemia). La gammagrafía de ventilación perfusión debe considerarse como primera opción, antes que la TC con angiografía, en mujeres jóvenes y embarazadas¹⁰⁴.

5.1.6. Ecocardiografía

La EP aguda puede conducir a una sobrecarga de presión y a una disfunción del ventrículo derecho que puede ser detectado por ecocardiografía. Debido a la peculiar geometría del ventrículo derecho no existe un parámetro individual que proporcione información fiable y rápida de su tamaño o función. Por estos motivos, los criterios para el diagnóstico de la EP por ecocardiograma están muy discutidos en los diferentes estudios. Se le atribuye un valor predictivo negativo del 40-50% por lo que un resultado negativo no puede excluir la EP. Por otra parte, los signos de sobrecarga o disfunción del ventrículo derecho también pueden deberse a patología cardiaca o respiratoria concomitante. El examen ecocardiográfico no se recomienda como parte del diagnóstico diferencial inicial en el paciente hemodinámicamente estable. En el paciente de alto riesgo con sospecha de EP y hemodinámicamente inestable, un estudio ecocardiográfico sin signos de sobrecarga de ventrículo derecho, descarta la EP como causa de la inestabilidad. Del mismo modo, en un paciente inestable con sospecha de EP y con signos de sobrecarga o disfunción del ventrículo derecho, está justificado el tratamiento de reperfusión de emergencia si no es posible realizar de manera inmediata un angio-TC⁸⁷.

5.1.7. Ecografía *doppler* de miembros inferiores

En el 80 % de los casos de EP se puede demostrar la existencia de una TVP en las extremidades inferiores que, en más de la mitad de los casos, es asintomática. Por el contrario, el 50 % de los pacientes con TVP sintomática presentan una EP, muchas de ellas silentes. La ecografía *doppler* del sistema venoso de los miembros inferiores demuestra la existencia de un coágulo en

menos del 30 % de los pacientes que consultan por sospecha de embolia⁹².

La primera generación de TC ofrecía una sensibilidad baja, de aproximadamente el 70% para el diagnóstico de EP y siempre tenía que hacerse de manera paralela una ecografía de miembros inferiores para poder descartar o confirmar dicho diagnóstico. Los nuevos TC multicorte han aumentado mucho la sensibilidad diagnóstica de la EP y numerosos estudios apoyan que el TC puede usarse de manera individual sin tener que ir acompañado de la ecografía de miembros inferiores para obtener un diagnóstico de certeza¹⁰⁵. Righini *et al.* estudiaron dos estrategias diagnósticas diferentes en 1819 pacientes con sospecha de EP: medida del DD, ecografía de miembros inferiores y TC de arterias pulmonares frente a medida del DD y TC de arterias pulmonares sin realización de ecografía. No encontraron diferencias significativas entre ambos brazos¹⁰⁶.

En la actualidad, la ecografía de miembros inferiores previa al angio-TC debe ser una opción en los pacientes con una contraindicación para la realización de TC como, por ejemplo, los pacientes con fracaso renal, con alergia al contraste o las embarazadas. El hallazgo de una TVP en aquellos pacientes con sospecha de EP es suficiente para iniciar un tratamiento de anticoagulación⁸⁷.

5.1.8. Algoritmo de actuación en el diagnóstico de la embolia pulmonar

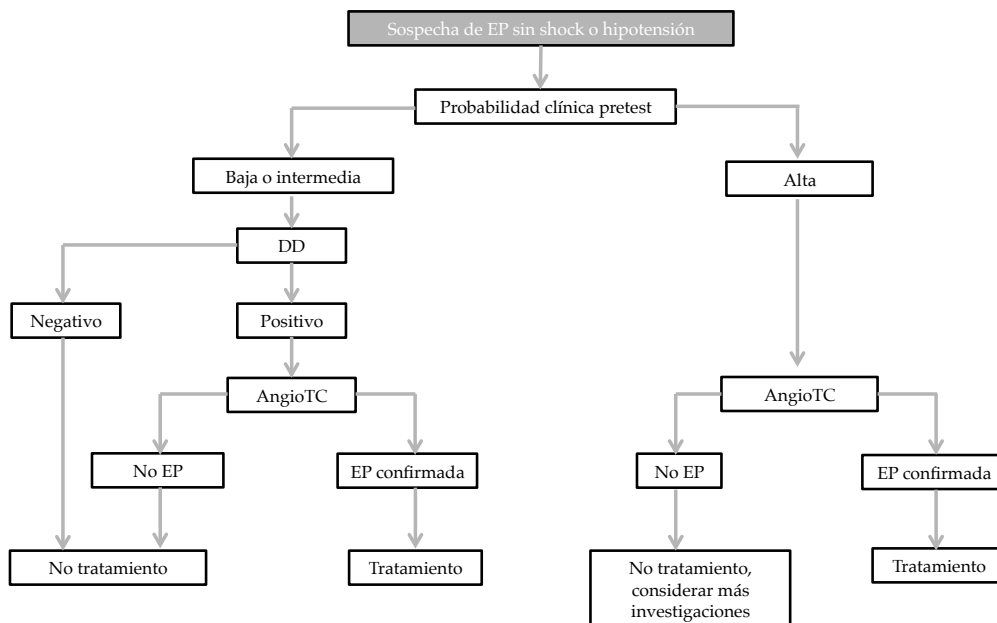
La prevalencia de la EP confirmada en pacientes sometidos a pruebas diagnósticas por sospecha de la enfermedad es baja: entre el 10 y el 35%. Este hecho justifica el uso de algoritmos diagnósticos con diversas combinaciones de pruebas complementarias. Las guías clínicas más importantes como la guía de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) junto con la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)¹⁰⁷, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁸⁷ y la guía de la "American College of Physicians" (ACP)¹⁰⁸, coinciden en el algoritmo de actuación en los diferentes supuestos.

Ante un paciente hemodinámicamente inestable se debe realizar una ecocardiografía como primera prueba diagnóstica. Si no existe sobrecarga de ventrículo derecho, se deben seguir estudiando otras causas, pero si por el contrario existe sobrecarga, está indicado iniciar un tratamiento para la EP. Si el

paciente está estable y existe disponibilidad de TC con angiografía debe realizarse éste en primer lugar: si es positivo se tratará como tal y si es negativo se continuará el diagnóstico diferencial de la EP^{87,107-108}.

Las guías también coinciden en el algoritmo diagnóstico del paciente con sospecha de EP hemodinámicamente estable. (Figura 1). El primer escalón es conocer la probabilidad clínica pretest. En pacientes de bajo riesgo o riesgo intermedio se debe solicitar el DD, si es negativo, se descarta la EP como diagnóstico y si es positivo, se debe realizar una TC con angiografía. En los casos de probabilidad clínica alta, se realiza directamente la TC con angiografía sin necesidad de solicitar antes el DD. En pacientes con contraindicación para la realización de TC con angiografía la gammagrafía de ventilación-perfusión es una opción. En los centros donde la gammagrafía no esté disponible o no es diagnóstica y en pacientes con DD alto y contraindicación para la TC está indicada la realización de una ecografía *doppler* de miembros inferiores. La arteriografía o flebografía quedarían reservadas para aquellos pacientes en los que exista una discordancia entre la probabilidad pretest de EP y los hallazgos de las pruebas diagnósticas anteriores (TC con angiografía y gammagrafía)^{87,107-108}.

Figura 1: Algoritmo de actuación ante una sospecha de EP.



5.1.9. Estratificación pronóstica de los pacientes con embolia pulmonar

Una vez confirmada la EP es importante la estratificación del riesgo, ya que puede influir en el lugar y en la duración del tratamiento. El factor pronóstico más importante es la situación hemodinámica en el momento del diagnóstico. En los pacientes con EP que se encuentran normotensos, los factores pronósticos que se utilizan evalúan la situación clínica y el estado de salud del paciente, la disfunción del ventrículo derecho, la carga trombótica y el daño miocárdico. La estratificación de estos pacientes sirve, en general, para identificar un subgrupo de pacientes de bajo riesgo de mortalidad que pueden beneficiarse del alta precoz y de un tratamiento ambulatorio e identificar a otro subgrupo de mayor riesgo que pueden beneficiarse de tratamientos más agresivos como la fibrinólisis⁸⁷.

Las escalas clínicas “Pulmonary Embolism Severity Index” (PESI)¹⁰⁹⁻¹¹⁰ y su versión simplificada (PESIs)¹¹¹ son escalas extensamente validadas y se usan como una herramienta muy útil para la identificación de pacientes con bajo riesgo (aproximadamente un 30% de los casos) con una mortalidad muy baja a corto plazo. (Tabla 4). La mortalidad a corto plazo es menor en los pacientes clase PESI I y II y se podría contemplar la opción de alta hospitalaria temprana o tratamiento ambulatorio¹¹².

Tabla 4: Escalas clínicas pronósticas en pacientes con EP aguda sintomática.

ESCALAS CLÍNICAS PRONÓSTICAS EN PACIENTES CON EP AGUDA SINTOMÁTICA		
VARIABLES	PESI	PESI S
Edad	Edad en años	1 (si > 80 años)
Sexo varón	10	-
Cáncer	30	1
Insuficiencia cardiaca	10	Variable combinada Enfermedad cardiopulmonar: 1
EPOC	10	
Frecuencia Cardiaca \geq 110 lpm	20	1
Tensión arterial sistólica < 100 mm Hg	30	1
Frecuencia respiratoria \geq 30 rpm	20	-
Temperatura < 36°C	20	-
Estado mental alterado	60	-
Saturación O ₂ <90%	20	-
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO		
Clase I (riesgo muy bajo) < 65 puntos Clase II (riesgo bajo): 65-85 puntos Clase III (riesgo intermedio): 86-105 puntos Clase IV (riesgo alto): 106-125 puntos Clase V (riesgo muy alto): >125 puntos		Riesgo bajo: 0 puntos Riesgo alto: \geq 1 puntos

5.2. DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La TVP es una patología común que puede dar lugar a complicaciones importantes como el síndrome posttrombótico y la EP. El enfoque para el diagnóstico de la TVP ha evolucionado a lo largo de los años. Actualmente el diagnóstico se basa en un algoritmo que combina la probabilidad clínica pretest, la medida del DD y la ecografía de compresión. En los pacientes con probabilidad pretest baja y un resultado de DD negativo se puede descartar la TVP sin necesidad de recurrir a un diagnóstico por imagen¹¹³.

5.2.1. Probabilidad clínica

Para la TVP también se han desarrollado modelos predictivos que ayudan a calcular la probabilidad pretest de padecer dicha patología. La escala más usada es la de Wells¹¹⁴.

Tabla 5: Escala de Wells de probabilidad clínica de TVP¹¹⁴.

ESCALA DE WELLS (TVP)	
VARIABLES	PUNTUACIÓN
Neoplasia activa o tratada en los últimos 6 meses	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente en una pierna	1
Encamamiento reciente > 3 días o cirugía mayor en las últimas 4 semanas	1
Dolor localizado en el territorio venoso profundo de una extremidad	1
Tumefacción de la totalidad una extremidad	1
Tumefacción de una pantorrilla 3cms más que la contralateral	1
Edema con fóvea limitado a la pierna sintomática	1
Venas colaterales superficiales	1
Diagnóstico alternativo más probable	-2
PROBABILIDAD CLÍNICA	
Baja	0
Intermedia	1-2
Alta	> 2

5.2.2. Dímero-D

Se aplica lo desarrollado en el apartado 5.1.3.

5.2.3. Ecografía de miembros inferiores

La ecografía venosa de miembros inferiores es una prueba no invasiva, segura, con una alta sensibilidad diagnóstica y con un coste relativamente bajo; por todos estos motivos se considera la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de la TVP. El criterio ecográfico más importante para la detección de la trombosis venosa es el fracaso al comprimir la luz de la vena bajo una presión

suave de la sonda. Si a la ecografía de compresión se le añade el modo *doppler* se aumenta su capacidad diagnóstica, al valorar con mayor precisión el flujo venoso. La ecografía *doppler* tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de TVP proximal. La mayoría de las TVP se localizan en venas proximales (70-80%), en concreto en la vena poplítea y en la femoral superficial. La venas distales se ven afectas en un porcentaje menor (20-30%) y las afectadas con mayor frecuencia son la tibial anterior y tibial posterior¹¹³.

La ecografía venosa aporta otras ventajas, como su capacidad para diagnosticar otras patologías distintas a la trombosis que pueden simularla como, por ejemplo, quistes de Baker, hematomas, linfadenopatías, aneurismas o abscesos. Su limitación más importante reside en dificultad para detectar trombos distales. Su capacidad diagnóstica también puede verse limitada por determinadas características del paciente como la obesidad, el edema o el dolor, así como yesos o dispositivos de inmovilización que limiten el acceso y la compresión de la extremidad. La repetición de la ecografía venosa está indicada si el examen inicial es negativo, el paciente está sintomático, tiene una alta sospecha de TVP y está contraindicada otra prueba de imagen¹¹⁵.

5.2.4. Venografía

La venografía es la prueba diagnóstica definitiva de la TVP pero se usa en ocasiones limitadas dado que las pruebas no invasivas (medición de DD y ecografía) suelen llegar al diagnóstico. Permite una buena valoración del territorio sural que se explora de forma deficiente mediante la ecografía *doppler*. Se considera la exploración de referencia para confirmar o descartar el diagnóstico con certeza¹¹⁶.

Para su realización se canula una vena distal y se inyecta un medio de contraste por lo general no yodado. El signo característico para el diagnóstico es encontrar un defecto de llenado intraluminal. Esta técnica es muy sensible, especialmente en la identificación de la ubicación, extensión y fijación del coágulo y también altamente específica. Entre sus inconvenientes es de destacar que se trata de una prueba invasiva, dolorosa, con exposición a contraste con el riesgo

adicional de reacciones alérgicas y disfunción renal y que, incluso en ocasiones, puede complicarse produciendo por sí misma una TVP¹¹⁵.

5.2.5. Algoritmo de actuación en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda

Ante un paciente con sospecha de TVP se debe realizar una historia clínica y una exploración física completa. Si la exploración orienta hacia una posible TVP se debe medir la probabilidad clínica pretest con un modelo de predicción de riesgo (escala de Wells). Si la probabilidad clínica es baja y el DD es negativo se puede descartar el diagnóstico de TVP. En cambio, si el DD es positivo aunque la probabilidad clínica sea baja se debe realizar una ecografía *doppler* de MMII que confirmará o no el diagnóstico¹¹⁷.

Si la probabilidad clínica es alta y el DD positivo, se debe realizar una ecografía de miembros inferiores. Si la ecografía no es diagnóstica, se debe repetir una semana después; si la segunda ecografía es negativa, se rechaza el diagnóstico de TVP y si es positiva se confirma¹¹⁷.

Si la probabilidad clínica es alta y el DD es negativo, se realiza el estudio ecográfico. Si la ecografía es negativa, se descarta el diagnóstico pero si es positiva a pesar de un DD negativo, se diagnostica de TVP y se trata como tal,¹¹³

¹¹⁷⁻¹¹⁹

6. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Los objetivos del tratamiento de la ETV en la fase aguda se basan en la prevención de la muerte precoz y en evitar tanto recurrencias como complicaciones a largo plazo. La principal medida terapéutica es la anticoagulación que evita la progresión del trombo, mientras que el sistema fibrinolítico endógeno resuelve la obstrucción vascular.

En la fase inicial de la anticoagulación se ha empleado clásicamente un anticoagulante parenteral, para conseguir un efecto rápido, seguido de un fármaco antagonista de la vitamina K (AVK) como el acenocumarol.

En el momento actual, además de los AVK existen comercializados en España anticoagulantes orales directos (ACODs) entre los que se incluyen el dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), rivaroxabán y apixabán (inhibidores del factor Xa).

6.1. ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Los fármacos anticoagulantes parenterales pueden actuar como inhibidores indirectos de la trombina (heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular y fondaparinux) e inhibidores directos (hirudinas, bivalirudinas y argatrobán)¹²⁰.

6.1.1. Heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) es una mezcla heterogénea de moléculas de glicosaminoglicanos, de peso molecular (PM) comprendido entre 3.000 y 30.000 *daltons*. La unión de la heparina a la antitrombina (AT) se realiza mediante una secuencia concreta de cinco azúcares, denominada pentasacárido esencial. Aproximadamente un tercio de las moléculas de HNF contienen el pentasacárido esencial y tienen la capacidad de unirse a la AT, siendo esta fracción la principal responsable del efecto anticoagulante. La HNF no se absorbe por vía oral y puede

administrarse de manera subcutánea o intravenosa continua. Con la administración subcutánea el efecto anticoagulante se demora una hora con un pico plasmático máximos a las 3 horas, por tanto si se requiere un efecto inmediato, la dosis inicial subcutánea debe acompañarse de una dosis en bolo intravenosa. En el tratamiento de la EP la dosis inicial es de 80 U/kg en bolo, seguido de una infusión intravenosa de 18 U/Kg/hora. Si se emplea la vía subcutánea existen dos opciones: bolo intravenoso inicial de 5.000 U seguido de 250 U/kg cada 12 horas o dosis subcutánea inicial de 333 U/Kg seguida de 250 U/Kg cada 12 horas. El aclaramiento de la HNF se realiza a través de dos vías: por la unión a células endoteliales y macrófagos y por vía renal. El efecto anticoagulante de la HNF es heterogéneo y existe asociación entre la dosis de heparina administrada y su eficacia y seguridad, por lo que la dosis debe ser ajustada mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). El principal efecto adverso de la HNF es el riesgo de complicación hemorrágica, además de la trombocitopenia inducida por la heparina y la osteoporosis. Los efectos de la HNF pueden ser rápidamente antagonizados mediante la administración intravenosa de sulfato de protamina¹²⁰.

6.1.2. Heparina de bajo peso molecular

La síntesis y el desarrollo de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) han supuesto un gran avance en la terapéutica antitrombótica. Sus propiedades les confieren un perfil de eficacia y seguridad muy ventajoso con respecto a la HNF. Las HBPM se obtienen a partir de la HNF mediante despolimerización química o enzimática. Al igual que la HNF, consisten en una mezcla de glicosaminoglicanos polisulfatados pero con un peso molecular medio menor que varía entre 4.000 y 5.000 *daltons*¹²¹.

Las diferencias en la farmacocinética y en las propiedades biológicas entre las HBPM y la HNF se deben al menor tamaño de sus cadenas. Las HBPM presentan una menor unión a proteínas plasmáticas por lo que la respuesta anticoagulante es más predecible y no es necesaria la monitorización del efecto anticoagulante. Presentan también menor unión a células endoteliales, lo que produce un aumento de su biodisponibilidad y una menor unión a macrófagos lo

que hace que tengan una mayor vida media, permitiendo su administración en forma de dosis única diaria. El hecho de que la unión a la plaquetas sea también menor hace que la incidencia de trombocitopenia inducida por heparina sea menor con las HBMP que con la HNF¹²².

Las HBMP tienen una biodisponibilidad del 90% tras su inyección subcutánea. Se administran en dosis ajustadas al peso del paciente, generalmente no requieren monitorización de laboratorio y no afectan al TTPA. No existe ningún método probado para neutralizar el efecto de las HBPM. Se puede emplear protamina aunque sólo revierte una porción variable de la actividad anti-Xa. Las diferentes HBPM que se pueden encontrar en la actualidad son: bemiparina, deltaparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina. En sus características, por lo que deben ser consideradas como fármacos distintos con dosis no superponibles¹²⁰.

6.1.3. Fondaparinux

El fondaparinux es un análogo sintético del pentasacárido esencial presente en las cadenas de HNF y HBPM que posee una potente afinidad por la AT. Su PM es de 1.728 *daltons* y como consecuencia de su reducida longitud de cadena, posee una casi total especificidad de acción anti-Xa. Tras la administración subcutánea, la respuesta anticoagulante es rápida y predecible. Su eliminación se produce por vía renal. Puede administrarse en forma de dosis única diaria sin necesidad de realizar controles de laboratorio. Al igual que las HBPM no precisa monitorización del efecto y tampoco tiene antídoto específico (no siendo útil el sulfato de protamina)¹²⁰.

6.1.4. Inhibidores directos de la trombina

A diferencia de los anticoagulantes indirectos, los inhibidores directos de la trombina poseen actividad intrínseca, ya que se unen a la trombina y bloquean su actividad enzimática. Los inhibidores parenterales directos de la trombina aprobados actualmente son las hirudinas, la bivalirudina y el argatrobán. Para la

monitorización del efecto anticoagulante se suele emplear el TTPA aunque la relación dosis-respuesta no es lineal. Su uso en el manejo de la ETV es anecdótico, quedando relegado a pacientes con trombopenia inducida por heparina¹²⁰.

6.2. ANTICOAGULANTES ORALES

Desde su introducción en la década de 1950, los AVK han sido los únicos fármacos orales disponibles en el tratamiento y profilaxis de la ETV. En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos orales con un efecto inhibitorio directo de la actividad enzimática de la trombina o del factor Xa, convirtiéndose en una alternativa frente a los fármacos AVK. Estos fármacos tienen como principales ventajas que pueden administrarse por vía oral sin ajuste de dosis, ya que su respuesta anticoagulante es predecible, y no precisan monitorización, lo que simplifica en gran medida el tratamiento. No obstante, deben ser utilizados con precaución en pacientes ancianos, con insuficiencia renal y polimedicados, estando contraindicados en mujeres embarazadas¹²³.

6.2.1. Antagonistas de la vitamina K

La vitamina K es esencial para la síntesis de los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como para la síntesis de las proteínas anticoagulantes C y S. El efecto antitrombótico de los AVK se debe a la disminución en la síntesis de estos factores, fundamentalmente a la reducción de la protrombina. Los AVK más empleados son la warfarina en Estados Unidos y países anglosajones y el acenocumarol en España¹²³.

El tratamiento con estos fármacos presenta numerosas limitaciones debido a su rango inespecífico de inhibición de la coagulación y a las interacciones farmacológicas (sobre todo con inductores e inhibidores del citocromo P450) que pueden aumentar o disminuir su efecto anticoagulante. Además, numerosos alimentos, especialmente vegetales, pueden alterar sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Otras condiciones asociadas a la inestabilidad del efecto anticoagulante son: la disfunción hepática, los estados hipermetabólicos, el fallo cardíaco o la insuficiencia renal terminal. Debido a que

la vida media de la protrombina es de 36-42 horas, el estado de protección trombótica eficaz se demora varios días tras el inicio del fármaco. La monitorización de los AVK debe realizarse mediante la prueba estandarizada del ratio internacional normalizado (INR), que es el resultado del cociente entre el TP del paciente y TP medio normal.

Para reducir el riesgo de sangrado, los pacientes tratados con AVK se deben mantener en un margen terapéutico estrecho, teniendo en cuenta que los valores de INR mayores de 3 aumentan el riesgo de sangrado y por debajo de 2 son infraterapéuticos. Se conoce como tiempo en rango terapéutico (TRT) el tiempo en el que el INR se mantiene entre 2 y 3. Existe una fuerte relación entre el TRT y la tasa de hemorragias y tromboembolismos. Del mismo modo, una mala calidad de la anticoagulación durante los 3 primeros meses del tratamiento de una TVP con una proporción elevada de INR subterapéuticos, se asocia a una tasa superior de recurrencia. El factor más importante relacionado con el riesgo de hemorragia es la intensidad de anticoagulación. Se aprecia un incremento marcado del mismo a partir de un INR de 5. La reversión de los AVK se puede realizar mediante la suspensión del fármaco. En pacientes con necesidad de reversión rápida la administración de fitomenadiona acelera el proceso¹²⁴.

6.2.2. Dabigatrán

El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina, enzima clave en la cascada de la coagulación al convertir el fibrinógeno en fibrina. Se administra en forma de profármaco (dabigatrán etexilato) para posibilitar su absorción intestinal. No es metabolizado por el citocromo P450 y su biodisponibilidad oral es del 6-7%. Alcanza el pico de concentración en plasma entre una y dos horas después de su administración y presenta una semivida de 9-13 horas. Circula unido a proteínas plasmáticas en un 35%. Aproximadamente el 80% del fármaco se elimina por vía renal¹²⁵.

Se administra en dosis de 150 mg dos veces al día, tras un período de 5 a 10 días de anticoagulación parenteral. Está indicado en la prevención primaria de episodios de tromboembolismo venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o a cirugía de reemplazo total de rodilla; como

tratamiento de las TVP y de EP: como profilaxis de TVP y EP recurrentes y en la prevención eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular¹²⁶.

Se han realizado tres estudios de fase III que demuestran, como mínimo, la misma eficacia y seguridad que los AVK en el tratamiento de la EP. El ensayo clínico RE-COVER¹²⁷ evaluó la eficacia y seguridad en la prevención secundaria de la ETV de dabigatrán (150 mg/12 horas) comparado con warfarina. En el estudio ambos brazos recibían tratamiento inicial con HBPM los primeros días. La incidencia de retrombosis tras 6 meses de tratamiento fue del 2,4% en el grupo que recibió dabigatrán y del 2,1% en el brazo de la warfarina, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencias significativas en los episodios de sangrado mayor (1,6 frente a 1,9%). Sin embargo, dabigatrán presentó un menor número de sangrados totales (16,1% frente a 21,9%).

6.2.3. Rivaroxabán

Rivaroxabán es un inhibidor directo y selectivo del factor Xa. El factor Xa es también una diana atractiva para la terapia antitrombótica al estar colocado en la vía común de la coagulación, en la encrucijada entre las vías intrínseca y extrínseca, impidiendo la generación de trombina. Se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad del 80%, alcanzando máximas concentraciones a las 2,5-4 horas. Su vida media es de 7 a 13 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 92-95%. Su eliminación se realiza por vía renal y en su mayoría por vía hepática. No se debe emplear en combinación con inhibidores del citocromo P-450 ni glucoproteína-P, tales como ketoconazol e inhibidores de proteasas¹²⁵.

Se administra por vía oral, en dosis de 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguido de 20 mg una vez al día y no precisa anticoagulación parenteral inicial. Rivaroxabán tiene las mismas indicaciones que dabigatrán¹²⁸.

El ensayo clínico EINSTEIN-DVT¹²⁹ comparó rivaroxabán, administrado desde el primer día tras el diagnóstico de TVP, frente a enoxaparina, seguida de warfarina para el tratamiento inicial y la prevención secundaria de la TVP. La eficacia de rivaroxabán fue no inferior a la del tratamiento convencional (2,1% frente a 3,0% de eventos tromboticos recurrentes sintomáticos). El evento

primario de seguridad (sangrados clínicamente relevantes) fue del 8,1% en ambos grupos.

En el ensayo clínico EINSTEIN-PE¹³⁰ el tratamiento con rivaroxabán administrado desde el primer día tras el diagnóstico resultó no inferior al tratamiento estándar habitual con heparina más AVK también en pacientes con EP.

6.2.4. Apixabán

Al igual que rivaroxabán, apixabán inhibe selectivamente el factor Xa, presenta una biodisponibilidad oral superior al 50% y alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 3 horas. Su vida media es de 8 a 13 horas y es metabolizado fundamentalmente en el hígado, siendo excretado un 75% por las heces y en un 25% vía renal. Inhibidores del citocromo P-450 y de la glucoproteína-P pueden incrementar sus niveles plasmáticos. Se administra por vía oral, en dosis de 10 mg dos veces al día los primeros 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día sin precisar anticoagulación parenteral inicial. Apixabán presenta las mismas indicaciones que los dos ACOs anteriores^{125,131}.

El ensayo clínico AMPLIFY¹³² comparó el tratamiento con apixabán iniciado desde el primer día del diagnóstico frente a enoxaparina seguida de warfarina para el tratamiento inicial y la prevención secundaria de la TVP. La eficacia de apixabán no fue inferior a la del tratamiento convencional (2,3% frente a 2,7% de eventos trombóticos recurrentes sintomáticos o muerte por tromboembolismo). Apixabán presentó menor número de sangrados mayores (0,6% frente a 1,8%).

6. 3. TRATAMIENTO DE LA EMBOLIA PULMONAR

6.3.1. Tratamiento de la embolia pulmonar en fase aguda

El tratamiento de la fase aguda de la EP tiene como objetivos la estabilización médica del paciente, el alivio de los síntomas y la prevención de las recurrencias. En la mayoría de las ocasiones, el tratamiento anticoagulante convencional es suficiente para evitar la progresión del trombo, mientras el sistema fibrinolítico endógeno resuelve la obstrucción vascular y se desarrolla la circulación colateral. En una minoría de pacientes, habitualmente aquellos con inestabilidad hemodinámica (EP de alto riesgo) o contraindicación para la anticoagulación, son necesarios otros tratamientos farmacológicos (trombolíticos) o medidas mecánicas (filtros de vena cava) para acelerar la lisis del coágulo o prevenir una nueva embolización a la circulación pulmonar respectivamente¹³³.

El tratamiento de la fase aguda de la EP sin inestabilidad hemodinámica se basa en el empleo de anticoagulación parenteral durante los 5-10 primeros días, siendo de elección la HBPM. Este tratamiento debe solaparse con un fármaco AVK, o continuarse con Dabigatrán¹²⁵. En el caso de elegir como anticoagulante Rivaroxabán o Apixabán se administran sin anticoagulación parenteral previa desde el momento del diagnóstico. Para estos dos fármacos, el tratamiento para la fase aguda consiste en el uso de dosis mayores durante las 3 primeras semanas (Rivaroxabán)¹²⁸ o los primeros 7 días (Apixabán)¹³¹.

6.3.2. Duración de la anticoagulación

En el tratamiento a largo plazo, está bien establecido que la anticoagulación previene eficazmente las recidivas, pero la duración óptima no se conoce con exactitud. En pacientes con EP idiopática la duración del tratamiento anticoagulante debe ser de al menos 3 meses. Si el riesgo de sangrado es bajo o moderado se recomienda continuar la anticoagulación de manera indefinida. El valor del dímero-D después del primer mes tras finalizar la anticoagulación puede influir en la decisión de interrumpir definitivamente o continuar el tratamiento. En todas las situaciones la indicación de anticoagulación indefinida

debe de reevaluarse periódicamente¹³⁴.

La duración recomendada para aquellos pacientes con un EP producido tras una cirugía es también de 3 meses. Si el factor de riesgo para la EP no ha sido una cirugía sino otro factor de riesgo transitorio, la recomendación es la misma. En los pacientes con un segundo episodio de EP idiopático y en aquellos con un cáncer activo que presentan un bajo riesgo de sangrado se recomienda la anticoagulación indefinida. Si la EP no se relaciona con un evento oncológico, las últimas guías de consenso recomiendan como fármacos de elección los ACODs (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán). En aquellos pacientes con una EP secundaria a un proceso oncológico se recomienda tratamiento anticoagulante con HBPM antes que AVK o ACODs¹³⁴.

En los pacientes con una EP idiopática que suspenden el tratamiento anticoagulante está indicado continuar el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS). Aunque el AAS es mucho menos eficaz para prevenir recurrencias que la anticoagulación se considera una alternativa razonable en pacientes que no pueden realizar una terapia extendida con fármacos anticoagulantes¹³⁴.

En aquellos pacientes que deben continuar con una terapia indefinida se recomienda no cambiar el fármaco anticoagulante que se inició durante los primeros 3 meses¹³⁴.

En el caso de la EP subsegmentaria sin TVP proximal con bajo riesgo de recurrencia se recomienda observación clínica y no la anticoagulación si existe una buena función cardiopulmonar y un alto riesgo de sangrado¹³⁴.

6. 4. TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Las recomendaciones para el tratamiento de la TVP proximal son similares a las de la EP. En pacientes con TVP distal idiopática la duración del tratamiento anticoagulante debe ser de al menos 3 meses. Si el riesgo de sangrado es bajo o moderado se recomienda continuar la anticoagulación de manera indefinida, pero si el riesgo de sangrado es alto se recomienda una duración de 3 meses¹³⁴.

En los pacientes con una TVP proximal o distal provocada tras una cirugía o secundaria a otro factor de riesgo transitorio, la duración recomendada es de 3 meses¹³⁴.

En los pacientes con un segundo episodio de TVP proximal idiopática y en aquellos con un cáncer activo que presenta un bajo riesgo de sangrando se recomienda la anticoagulación indefinida¹³⁴

En pacientes no oncológicos con una TVP, las últimas guías de consenso también recomiendan como fármacos de elección los ACODs (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán). En los pacientes oncológicos se recomienda tratamiento anticoagulante con HBPM antes que con AVK o ACODs¹³⁴.

En las TVP distales que no asocien síntomas severos y sin factores de riesgo de extensión (DD elevado sin otra razón alternativa, trombo extenso de más de 5 cm de longitud, implicación de varias venas, sin factores de riesgo transitorios de TVP, cáncer activo, antecedente de ETV previa u hospitalización) se recomienda realizar un control seriado de imagen durante dos semanas. En estas dos semanas se recomendaría no anticoagular si el trombo no se extiende y se aconsejaría iniciar anticoagulación si el trombo se extiende, tanto si queda confinado a venas distales como si se extiende a la región proximal. Si desde el inicio se asocian síntomas severos y el paciente presenta riesgo alto de extensión, se recomienda la anticoagulación con las mismas sugerencias que para la TVP proximal¹³⁴.

En los pacientes con una TVP aguda no se recomienda el uso rutinario de medias de compresión para prevenir la aparición de síndrome posttrombótico. En aquellos con síntomas crónicos podría estar justificado su uso¹³⁴.

7. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR UNA PATOLOGÍA MÉDICA AGUDA

7. 1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes hospitalizados por patologías médicas agudas presentan un porcentaje mayor de ETV (oscila entre el 10% y el 20%) que los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, si bien dicho riesgo está menos caracterizado y la necesidad de profilaxis menos extendida¹³⁵.

La EP es la causa del 10% de las muertes ocurridas en los hospitales y de estas el 75% aparece en enfermos a los que no se les ha realizado un proceso quirúrgico²⁰. Lindblad *et al.*¹³⁶ en un estudio con casi 1.000 autopsias observaron que la mayoría de los casos de EP fatal ocurrieron en pacientes ingresados en Medicina Interna, por delante de los pacientes ingresados en Cirugía General y Oncología Médica.

Los pacientes hospitalizados en Servicios Médicos son los que conforman la mayor proporción de los ingresos hospitalarios y tienen unas características que los diferencian del resto. Se distinguen de los pacientes quirúrgicos tanto en sus patologías de base como en la patogénesis de la enfermedad tromboembólica (estado protrombótico causado por la enfermedad médica aguda y la estasis secundaria a la inmovilización)^{65,137}. Según un estudio de Guijarro *et al.*¹⁴ donde se estudió la epidemiología de la ETV en España a través de los informes de alta hospitalaria, el 74% de los pacientes que presentaron una ETV durante el ingreso estaban hospitalizados por una patología médica. Entre las patologías médicas que tienen asociado un mayor riesgo de desarrollar una ETV se encuentran la insuficiencia cardiaca, el ictus, el EPOC, las infecciones respiratorias, las enfermedades reumatológicas y las patologías inflamatorias intestinales¹³⁸.

Es importante conocer los factores de riesgo individuales que predicen el riesgo de ETV para seleccionar los pacientes de alto riesgo que se pueden beneficiar de una profilaxis antitrombótica¹³⁹. En el estudio de Anderson *et al.*⁶⁶ se describió un prevalencia de 1 o más factores de riesgo en el 78% de los pacientes hospitalizados, 2 o más en el 48% y 3 o más factores de riesgo en el 19%. Sin tromboprofilaxis, la incidencia de ETV hospitalaria en pacientes ingresados en

Servicios médicos es del 10-20%, en los ingresados en Cirugía General del 15-40% y aquellos que han sufrido una cirugía ortopédica mayor aumenta hasta alcanzar un 40-80%¹³⁵.

7.2. PROFILAXIS FARMACOLÓGICA

Los datos de metaanálisis indican que los fármacos anticoagulantes son efectivos para la prevención de ETV y su uso está justificado cuando existen mayores beneficios que riesgos. La evidencia es más fuerte para el uso de fármacos anticoagulantes que para la profilaxis mecánica¹⁴⁰.

7.2.1. Ácido acetilsalicílico

A pesar de su reconocida eficacia en la profilaxis de la cardiopatía isquémica y del ictus isquémico, su utilidad en la prevención de la ETV ha sido muy controvertida. En la séptima conferencia del “American College of Chest Physicians” (ACCP) en 2004 ya se desaconseja formalmente su uso en cualquier grupo de pacientes¹⁴¹.

7.2.2. Heparinas y fondaparinux

En los pacientes ingresados en servicios médicos que presentan alto riesgo de ETV tanto las heparinas como el fondaparinux han demostrado reducir el riesgo de ETV. Los fármacos anticoagulantes más utilizados han sido la HNF a dosis bajas y más recientemente las HBPM y el fondaparinux¹³⁹.

La trombocitopenia inducida por heparina es una complicación que puede tener lugar después de la exposición a heparina no fraccionada y más raramente a la heparina de bajo peso molecular. Es producida por la formación de anticuerpos contra el complejo heparina-factor plaquetario 4. Dicha unión produce una activación plaquetaria y causa la liberación de micropartículas protrombóticas, consumo de plaquetas y trombopenia¹⁴²⁻¹⁴³.

Los mayores avances en profilaxis de la ETV en pacientes hospitalizados en

Servicios Médicos proceden de tres grandes ensayos clínicos de alta calidad: “Prophylaxis in medical patients with enoxaparin” (MEDENOX)¹⁴⁴ que compara enoxaparina frente a placebo; “Prospective evaluation of dalteparin efficacy for prevention of VTE in immobilized patients trial” (PREVENT)¹⁴⁵ que compara deltaparina con placebo y “ARixtra for ThromboEmbolic prevention in a Medical Indications Study” (ARTEMIS)¹⁴⁶ que enfrenta el fondaparinux con el placebo. Los tres fármacos demostraron ser efectivos y seguros y disminuir el riesgo de ETV sin aumentar las complicaciones hemorrágicas.

El grupo de trabajo MEDENOX¹⁴⁴ realizó en 1999 un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, de distribución aleatoria, controlado con placebo con 1.102 pacientes hospitalizados en 68 hospitales de 9 países diferentes. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 40 mg de enoxaparina, 20 mg de enoxaparina o placebo, administrado por vía subcutánea una vez al día durante un periodo de tiempo variable entre 6 y 14 días. La variable principal fue la incidencia de ETV (EP o TVP) entre los días 1 y 14, realizando posteriormente un seguimiento durante tres meses. Las causas más comunes de ingreso hospitalario fueron la insuficiencia cardíaca y las enfermedades respiratorias, infecciosas y reumatológicas. Se observó que la incidencia de ETV fue significativamente menor en el grupo que recibió 40 mg de enoxaparina (5,5%) que en el grupo que recibió placebo (14,9%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió 20 mg de enoxaparina (incidencia de ETV del 15%) y el grupo placebo. La incidencia de efectos adversos y muerte no difirió significativamente entre el grupo placebo y ninguno de los grupos de enoxaparina. El estudio concluye que el tratamiento profiláctico con 40 mg al día por vía subcutánea de enoxaparina reduce de manera segura el riesgo de ETV en pacientes con enfermedades médicas agudas.

El estudio PREVENT¹⁴⁵ es un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la deltaparina en la prevención del a ETV en pacientes ingresados por una patología médica. Se reclutaron 3.706 pacientes y se distribuyeron aleatoriamente para recibir 5.000 Unidades Internacionales (UI) de deltaparina por vía subcutánea al día o placebo durante 14 días, se realizó un seguimiento durante 90 días. Se observó que la incidencia de ETV se redujo significativamente de un 4,96% en el grupo de placebo a 2,77% en el grupo de deltaparina. El beneficio observado se

mantuvo durante los 90 días de seguimiento. La incidencia general de hemorragia grave fue baja, pero mayor en el grupo de deltaparina (0,49%) que en el de placebo (0,16%).

El estudio ARTEMIS¹⁴⁶, al igual que el anterior, es un ensayo clínico, de distribución aleatoria, doble ciego, controlado por placebo que fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del fondaparinux en la prevención de ETV en pacientes hospitalizados por patología médica con riesgo moderado o alto de ETV. Participaron en total 849 pacientes mayores de 60 años ingresados por insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad respiratoria aguda en los que se suponía un encamamiento en los 4 días siguientes al día del ingreso. Se administraron 2,5 mg de fondaparinux subcutáneo o placebo de manera aleatoria una vez al día durante un periodo de tiempo comprendido entre 6 y 14 días. Se observó un evento tromboembólico venoso en el 5,6% de los pacientes tratados con fondaparinux y en el 10,5% de los que recibieron placebo, con una reducción del riesgo relativo del 46,7%. No se produjo ningún episodio de EP en el grupo de fondaparinux, en cambio tuvieron lugar cinco episodios en el de placebo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Se produjo un evento de hemorragia mayor en un paciente de cada grupo. Por ello el estudio concluye que el fondaparinux es eficaz en la prevención de eventos tromboembólicos venosos sintomáticos y asintomáticos en pacientes mayores de 60 años ingresados por patología médica.

Se han publicado además numerosos metaanálisis que estudian el efecto de la profilaxis antitrombótica entre los pacientes ingresados por patología médica.

Dentali *et al.*¹⁴⁷ seleccionaron 9 ensayos clínicos de distribución aleatoria que sumaban un total de 19.958 pacientes ingresados en Servicios Médicos que recibían profilaxis con HNF o con HBPM. Observaron que la profilaxis antitrombótica se asociaba a una reducción significativa de EP y EP fatal con una reducción absoluta del riesgo del 0,29% y 0,38% respectivamente. Sin embargo, aunque se demostró una reducción del riesgo, no alcanzaron la significación estadística las variables “incidencia de TVP sintomática” ni en “riesgo de sangrado mayor” (aunque esta variable fue muy heterogénea entre los diferentes estudios).

Wein *et al.*¹⁴⁸ realizaron otro metaanálisis con 36 ensayos clínicos para comparar cuatro terapias antitrombóticas diferentes: HNF frente a placebo,

HBPM frente a placebo, HBPM frente a HNF e inhibidor selectivo del factor Xa frente a placebo. El estudio mostró que la HNF y la HBPM disminuyen de forma significativa el riesgo de ETV. Cuando se compara la HNF y la HBPM, ésta última resulta ser más eficaz pero no hay diferencias entre ambos en el riesgo de hemorragia o de trombopenia. Ninguno de los fármacos demostró disminuir la mortalidad global.

Lloid *et al.*¹⁴⁹ realizaron un metaanálisis con 4 ensayos clínicos y un total de 5.516 pacientes con el fin de determinar si la profilaxis farmacológica reducía el riesgo de TVP asintomática en pacientes ingresados en Servicios Médicos en situación de riesgo comparándolos con aquellos pacientes sin profilaxis. Se evaluaron las variables TVP asintomática, TVP proximal asintomática, hemorragia grave y mortalidad. Se demostró que, en comparación con el placebo, la profilaxis con anticoagulantes parenterales se asoció a un riesgo significativamente menor de sufrir una TVP asintomática pero a su vez se asoció a un aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor. No hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa.

En 2014 Alikhan *et al.*⁶⁵ publicaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de la heparina profiláctica en pacientes ingresados por patología médica, excluyendo aquellos pacientes ingresados por un infarto agudo de miocardio o un ictus (isquémico o hemorrágico) y los que precisaron ingreso en una unidad de cuidados intensivos. En conjunto se incluyeron en esta revisión 16 estudios con un total de 34.369 pacientes. En 10 estudios se comparaba el tratamiento con heparina frente a placebo y en 6 estudios se comparaba la HBPM frente a la HNF. Se concluyó que el uso de heparina suponía una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de TVP y una reducción en el límite de la significación estadística para la incidencia de EP fatal y no fatal en comparación con placebo, sin evidenciar una disminución significativa de la mortalidad global. En presencia de heparina la tasa de hemorragia mayor fue estadísticamente más alta que con placebo. El uso de HBPM presenta menos riesgo de ETV y de sangrado al compararla con la HNF, por lo que se sugiere que la HBPM tiene un mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con la HNF.

A pesar de que en todos los estudios anteriores la profilaxis antitrombótica ha demostrado disminuir la incidencia de ETV, ninguno ha demostrado que

disminuya la mortalidad global. Con el fin de evaluar la tasa de mortalidad por cualquier causa en los pacientes hospitalizados y su relación con el uso de la profilaxis antitrombótica se diseñó el estudio LIFENOX¹⁵⁰. En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, se comparó el efecto de la enoxaparina subcutánea (40 mg/día) frente a placebo en pacientes que llevaban medias elásticas de compresión graduada. El estudio, formado por 8.307 pacientes objetivó que la tasa de mortalidad por cualquier causa a los 30 días era del 4,9% en el grupo de enoxaparina en comparación con el 4,8% en el grupo placebo ($p=0,83$). La tasa de hemorragias graves fue del 0,4% en el grupo de enoxaparina y el 0,3% en el grupo placebo ($p=0,35$). El estudio concluyó que el uso de enoxaparina y medias elásticas comparado con el uso únicamente de medias elásticas no se asocia con una reducción de la tasa de muerte por cualquier causa.

7.3. PROFILAXIS EXTENDIDA

Los grandes ensayos clínicos han demostrado los beneficios de la profilaxis de ETV a corto plazo en pacientes hospitalizados por patología médica aguda. La profilaxis extendida con una duración aproximada de 4 semanas, ha demostrado reducir significativamente la incidencia de ETV en comparación con un régimen estándar de una semana en los pacientes de alto riesgo quirúrgico. Sin embargo, son muy pocos los estudios que han evaluado la eficacia y seguridad de la profilaxis extendida en pacientes ingresados por patología médica. El estudio EXCLAIM¹⁵¹ surgió de la idea de que, si un régimen con enoxaparina de duración prolongada es eficaz en los pacientes sometidos a artroplastía de cadera, podría ser igualmente beneficiosa en los pacientes hospitalizados por patología médica aguda con alto riesgo de ETV. Para ello se diseñó un ensayo clínico de distribución aleatoria que evaluase la eficacia y seguridad de la profilaxis con enoxaparina con una duración extendida en comparación con placebo en 5.963 pacientes, de 370 hospitales, de 20 países, de América, Europa y Asia. Todos los pacientes eran mayores de 40 años y presentaban movilidad reducida recientemente. Se administró enoxaparina 40 mg al día por vía subcutánea o placebo, durante 28 ± 4 días. Todos los pacientes habían recibido enoxaparina durante un período inicial de 10 ± 4 días. Se observó que la profilaxis con

enoxaparina en un esquema de profilaxis extendida redujo el riesgo de ETV al compararla con placebo (2,5% frente a 4%, siendo esta relación estadísticamente significativa). El tratamiento con enoxaparina provocó un aumento estadísticamente significativo de sangrados (0,8% frente a 0,3% con placebo). El análisis por subgrupos reveló que las diferencias estadísticamente significativas en la reducción del riesgo de ETV se daban únicamente en el grupo de mujeres, en aquellos con nivel de movilidad 1 (reposo en cama) y en los pacientes mayores de 75 años. El estudio sugiere que en estos grupos de riesgo se debería considerar el uso de la profilaxis extendida, ya que aunque la tasa de sangrados es mayor que con placebo, no difiere de los eventos encontrados en estudios previos de profilaxis a corto plazo en pacientes ingresados en Servicios Médicos.

A pesar de los resultados expuestos en el estudio EXCLAIM¹⁵¹, la eficacia y seguridad de la prolongación de la profilaxis de ETV en pacientes con enfermedades médicas más allá del alta hospitalaria siguen siendo inciertas.

El estudio ADOPT¹⁵² con apixaban y el estudio MAGELLAN¹⁵³ con rivaroxaban se diseñaron para conocer si la profilaxis extendida con un ACOD era más segura y eficaz que la profilaxis a largo plazo con enoxaparina.

ADOPT¹⁵² es un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, con 6.528 pacientes hospitalizados por una enfermedad médica grave y al menos, un factor de riesgo adicional para ETV. Se les administró de forma aleatoria apixabán (2,5 mg vía oral cada 12 horas durante 30 días) o enoxaparina (40 mg subcutáneos cada 24 horas entre 6 y 14 días). La variable principal del estudio fue la muerte relacionada con la ETV (EP sintomática, TVP sintomática o TVP asintomática proximal detectada con ecografía de compresión bilateral) a los 30 días del ingreso. Se observó un 2,71% de eventos tromboembólicos en el grupo de apixabán y un 3,06% en el grupo de enoxaparina (p=0,44). En el día 30 había ocurrido una hemorragia grave en el 0,47% de los pacientes del grupo de apixabán y en el 0,19% del de enoxaparina (p= 0,04). En el estudio se concluye que una profilaxis prolongada con apixabán no demostró ser superior a un tratamiento más corto con enoxaparina.

MAGELLAN¹⁵³ es un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, con 8.101 pacientes mayores de 40 años hospitalizados por una enfermedad médica distribuidos aleatoriamente para recibir enoxaparina (40 mg subcutáneos cada 24 horas entre 6 y 14 días) y placebo oral entre 31 y 39 días o placebo por vía

subcutánea entre 6 y 14 días y rivaroxabán (10 mg una vez al día entre 31 y 39 días). La variable principal de eficacia fue la incidencia de TVP proximal o de EP sintomática hasta el día 10 (prueba de no inferioridad) y hasta el día 35 (prueba de superioridad). La variable principal de seguridad fue la hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante. El resultado primario de eficacia se produjo en el 2,7% de los pacientes que recibieron rivaroxabán y en el 2,7% de los que recibieron enoxaparina en el día 10 ($p=0,003$) y en el 4,4% de los que recibieron rivaroxabán y el 5,7% de los que recibieron enoxaparina en el día 35 ($p=0,02$). La hemorragia se produjo en el 2,8% en el grupo de rivaroxabán y en el 1,2% en el grupo de enoxaparina en el día 10 ($p<0,001$) y 4,1% y 1,7% en los grupos respectivos en el día 35 ($p<0,001$). Por tanto, del estudio se concluye que rivaroxabán fue no inferior a enoxaparina en la profilaxis de duración convencional y aunque redujo el riesgo de ETV en la profilaxis extendida no consiguió alcanzar la significación estadística. En ambos grupos rivaroxabán se asoció con un mayor riesgo de sangrado.

A pesar de que los dos estudios anteriores, ADOPT¹⁵² y MAGELLAN¹⁵³, fueron diseñados para analizar la eficacia de los ACOD en la profilaxis extendida frente al tratamiento convencional, en el análisis de los resultados se observa una eficacia similar de los ACOD y la enoxaparina, pero con un aumento significativo del riesgo de hemorragia mayor.

7. 4. PROFILAXIS MECÁNICA

Los métodos mecánicos de tromboprofilaxis tienen la ventaja de que no aumentan el riesgo hemorrágico pero no tienen ensayos clínicos importantes que avalen la disminución de la EP fatal. Los dispositivos de profilaxis mecánica de la ET incluyen las medias de compresión elástica gradual, los dispositivos de compresión neumática intermitente y las bombas venosas plantares. Estos sistemas reducen la estasis venosa mediante el desplazamiento de sangre desde el sistema venoso superficial al profundo a través de las venas perforantes. Esto hace que aumente la velocidad y el volumen de flujo en el sistema venoso profundo. Estos métodos tienen la ventaja de no causar complicaciones hemorrágicas, pero no pueden emplearse en pacientes con lesiones en las piernas,

con isquemia cutánea o con neuropatía periférica grave. Además se ha descrito el riesgo de infecciones cutáneas secundarias a su uso¹⁵⁴.

La mayoría de los estudios de tromboprofilaxis mecánica se han realizado en pacientes quirúrgicos y existen pocos que evalúen estos métodos en la prevención de la ETV en los pacientes con patología médica. Las medias elásticas de compresión graduada han sido evaluadas en 3 ensayos clínicos: dos en pacientes que habían sufrido un ictus¹⁵⁵⁻¹⁵⁶ y uno en pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio¹⁵⁷.

Muir *et al.*¹⁵⁵ evaluaron la eficacia de las medias de compresión graduada mediante un ensayo clínico controlado con placebo con 98 pacientes inmovilizados en cama ingresados de la Unidad de ictus de un hospital de Glasgow. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente para recibir las medias de compresión o para no recibirlas. La incidencia de TVP se determinó mediante ecografía *doppler* realizada a los 7 días del ingreso. La TVP se detectó en el 10,7% de los pacientes que usaron las medias elásticas y en el 21,8% de los que no las usaron. El estudio concluye que las medias de compresión graduada producen una reducción de la incidencia de la TVP en los pacientes ingresados por ictus comparable a la de otros grupos de pacientes pero no se alcanzó la significación estadística.

Con el objetivo de determinar la eficacia de los tratamiento profilácticos para la prevención de la TVP en pacientes ingresados en un hospital de rehabilitación tras haber sufrido un ictus Pambianco *et al.*¹⁵⁶ diseñaron un ensayo clínico donde se distribuyeron aleatoriamente 360 pacientes en grupos a los que se administró heparina, compresión neumática intermitente y estimulación eléctrica funcional, manteniendo un grupo un grupo de control. Durante las 4 semanas de duración del estudio se constató una tasa de TVP del 5,5%. Los autores relacionan esta baja tasa de TVP el intervalo corto de tiempo entre el ictus y el ingreso en el hospital de rehabilitación (24 días). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de la TVP por grupos de tratamiento, pero hay que tener en cuenta que los autores afirman que las tasas de cumplimiento terapéutico variaron, siendo la peor tolerada la compresión neumática intermitente. Los autores concluyen que cuanto más tiempo permanece un paciente sin profilaxis para la TVP después de un ictus, mayor es el

riesgo de desarrollar una trombosis venosa por lo que abogan en favor de la profilaxis temprana antes de la rehabilitación.

Kierkegaard *et al.*¹⁵⁷ estudiaron los efectos de las medias de compresión graduada sobre la incidencia de TVP en 80 pacientes mayores de 70 años, ingresados por un infarto agudo de miocardio. Las medias se colocaron al azar en una u otra pierna siendo una el caso y la otra el control. Se observó que la TVP tuvo lugar en 8 de las piernas control y en ninguna de las tratadas con medias ($p=0,003$).

CLOTS 1¹⁵⁸ es un ensayo clínico controlado con placebo, de distribución aleatoria, formado por 2.518 pacientes de 64 hospitales de Reino Unido, Italia y Australia. Dicho ensayo evaluó la eficacia de las medias de compresión graduada hasta el muslo en la profilaxis de la TVP en pacientes con un ictus agudo. Se asignaron los pacientes al azar para recibir o no medias de compresión. En el 10% de los pacientes con medias y en el 10,5% de los que no las llevaron se detectó una TVP asintomática en poplítea o femoral diagnosticada por ecografía o una TVP sintomática, lo que supone una reducción absoluta no significativa del riesgo del 0,5%. Los cortes en la piel, las úlceras, ampollas y necrosis fueron significativamente más frecuentes en los pacientes portadores de las medias que en los asignados a evitar su uso. Posteriormente el grupo de trabajo CLOTS realizó otro ensayo clínico¹⁵⁹ para comparar la eficacia de las medias de compresión que llegan hasta el muslo y las que llegan hasta debajo de la rodilla para la prevención de la TVP proximal en pacientes inmóviles, hospitalizados tras un ictus. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente para recibir un tipo u otro de medias y se observó que en el 6,3% de los pacientes con medias hasta el muslo y en el 8,8% de los portadores de medias por debajo de la rodilla sufrieron una TVP sintomática o asintomática detectada por ecografía, sin embargo esta relación no fue estadísticamente significativa.

El mismo grupo de trabajo, esta vez para evaluar la eficacia de la compresión neumática intermitente, diseñó el estudio CLOTS 3¹⁶⁰, ensayo clínico multicéntrico formado por 2.876 pacientes de 94 hospitales del Reino Unido. Fue diseñado para evaluar la eficacia de la compresión neumática intermitente en pacientes ingresados en la fase aguda de un ictus que presentan movilidad reducida. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente para recibir, o no, la compresión neumática intermitente. El uso de profilaxis farmacológica con HBPM

fue muy similar entre ambos grupos. Se realizó una ecografía *doppler* de ambas piernas entre los días 7 y 10 desde el ingreso y siempre que fue posible a los 25-30 días tras el evento y se hizo un seguimiento de 6 meses. En el 9,6% de los pacientes asignados a la profilaxis mecánica y en el 13,9% de los que no llevaron compresión neumática intermitente tuvo lugar una TVP en territorio proximal, sintomática o asintomática, detectada por ecografía en los primeros 30 días desde la aleatorización. Esto supone una OR 0,65 ($p=0,001$). Las muertes en el período de tratamiento se presentaron en el 11% de los pacientes a los que se asignó la compresión mecánica intermitente y en el 13% de los que no la llevaron ($p=0,057$). Se informó de heridas en la piel de las piernas en un 3% de los pacientes asignados a compresión neumática intermitente y en un 1% de los pacientes sin ella ($p=0,002$). Los autores concluyen que la compresión neumática es un método eficaz para reducir el riesgo de trombosis venosa profunda y posiblemente mejorar la supervivencia en pacientes que están inmovilizados después de sufrir un ictus.

7.5. ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO

La mayoría de los estudios realizados sobre la profilaxis antitrombótica farmacológica han demostrado que es eficaz, pero no es un tratamiento exento de riesgos, siendo el sangrado el principal efecto adverso. Por este motivo es muy importante establecer un adecuado balance riesgo-beneficio para seleccionar de forma adecuada a los pacientes a los que se les debe indicar esta medida. Con este fin, se han desarrollado herramientas como las escalas de predicción de riesgo que ayudan a estratificar de manera segura tanto el riesgo tromboembólico como el hemorrágico con el objetivo de optimizar el tratamiento minimizando los riesgos. Diferentes grupos de trabajo han propuesto escalas para establecer el riesgo tromboembólico de manera individualizada. Entre sus limitaciones destaca la falta de validación prospectiva de la mayoría de ellas, su aplicabilidad sólo en los grupos de alto riesgo, el escaso seguimiento de los pacientes en el tiempo y normalmente, su excesiva complejidad¹⁴⁰.

Las escalas de predicción de riesgo tromboembólico más reconocidas son la escala de Padua¹⁶¹, la escala PRETEMED¹⁶² y la escala IMPROVE¹⁶³. Existen otras

menos utilizadas como los criterios de inclusión del estudio MEDENOX¹⁴⁴ y la escala de Caprini¹⁶⁴.

7.5.1. Escala de Padua

Barbar *et al.*¹⁶¹ en 2010 diseñaron un modelo de predicción de riesgos para identificar pacientes susceptibles de sufrir una ETV. La escala fue realizada basándose en los criterios propuestos por Kucher *et al.*¹⁶⁵ en un estudio realizado en 2005 acerca del uso de alertas electrónicas en la prevención de la ETV en pacientes hospitalizados y atendiendo además a las recomendaciones de la mayoría de guías de práctica clínica de tromboprofilaxis.

La escala de Padua se basa en un sistema de puntuación con el potencial para detectar pacientes hospitalizados con alto riesgo de desarrollar ETV. Se validó su valor en un amplio espectro de pacientes consecutivos ingresados en Medicina Interna durante un período de dos años. Todos los pacientes incluidos en este estudio recibieron un seguimiento prospectivo durante los tres meses posteriores a su ingreso hospitalario con el fin de evaluar la incidencia de ETV sintomática.

La escala Padua está constituida por 11 factores de riesgo a los que se asigna una puntuación entre 1 y 3. Los factores de riesgo considerados por los autores son: cáncer activo, ETV previa, movilidad reducida, trombofilia conocida, traumatismo o cirugía en el mes previo, edad mayor o igual a 70 años, insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto agudo de miocardio o ictus isquémico, infección aguda y/o enfermedad reumatológica, obesidad y tratamiento hormonal. Los autores asignan un riesgo alto de ETV a los pacientes que presentan una puntuación igual o mayor a 4 puntos y un riesgo bajo a los que presentan una puntuación menor a 4. En su estudio el 60,3 % de los pacientes fueron considerados de bajo riesgo y el 39,7 % restante de alto riesgo. Recibieron profilaxis el 39,6% de los pacientes considerados de alto riesgo y el 7,3% de los clasificados de bajo riesgo. Se produjo en evento tromboembólico venoso en el 7,4% de los pacientes de alto riesgo y en el 0,3% de bajo riesgo. Tras el periodo de seguimiento la ETV se diagnosticó en el 11% de los pacientes de alto riesgo que no recibieron profilaxis y en el 2,2% de los que si la recibieron. En cuanto a los eventos hemorrágicos se produjeron en el 1,6 % de los pacientes de alto riesgo y

en un único paciente del grupo de bajo riesgo que había recibido profilaxis. (Tabla 6).

La escala de Padua a pesar de sus limitaciones es la recomendada por la 9ª edición de la guía de la ACCP para la valoración del riesgo tromboembólico¹⁴⁰.

Tabla 6: Escala de predicción de riesgo tromboembólico venoso de Padua¹⁶¹.

ESCALA DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO DE PADUA	
FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Cáncer activo	3
ETV previa	3
Movilidad reducida (3 días)	3
Trombofilia conocida	3
Cirugía o traumatismo reciente (<1mes)	2
Edad mayor o igual a 70 años	1
Insuficiencia cardiaca y/o respiratoria	1
Infarto agudo de miocardio o ictus isquémico	1
Infección agudo y/o enfermedad reumatológica	1
Obesidad (IMC > 30Kg/m ²)	1
Tratamiento hormonal	1

7.5.2. Escala PRETEMED

La guía PRETEMED fue editada por primera vez en el año 2003 y actualizada posteriormente en 2007¹⁶². Realiza recomendaciones sobre la profilaxis de la ETV en pacientes con enfermedades médicas agudas o crónicas en el ámbito hospitalario y ambulatorio. Se elaboró revisando los estudios de la literatura desde 1966 hasta 2006 a través de Medline y de la biblioteca Cochrane,

se identificaron 48 circunstancias y procesos médicos que habitualmente se relacionan con el desarrollo de ETV y se creó un panel para establecer el uso de la profilaxis de la ETV .

La escala PRETEMED¹⁶² permite establecer recomendaciones mediante la combinación de circunstancias de riesgo haciendo uso de una escala de ponderación de riesgo. Esta escala diferencia procesos precipitantes, procesos asociados, fármacos y otros procesos relacionados con el desarrollo de ETV y les aporta un peso ajustado entre 1 y 3 puntos.

La escala se realizó trasladando la estratificación de riesgo basada en la incidencia de ETV en cada circunstancia individual a una escala discreta que representa sus pesos relativos. La correlación entre incidencia y peso no es lineal, sino que se ajusta por la calidad de la evidencia que soporta la estimación del riesgo, tras un consenso de expertos. La escala de pesos permite la suma de los mismos cuando concurren en un paciente diferentes factores de riesgo y la suma de pesos de los distintos procesos será el riesgo ajustado. Cuando el resultado se encuentre entre 1 y 3 se recomienda considerar el uso de profilaxis mecánica, cuando es igual a 4 se sugiere la profilaxis con HBPM y si es mayor de 4 puntos se recomienda la profilaxis con HBPM. Se establecen como procesos precipitantes con un peso ajustado de 1: el embarazo o puerperio y los viajes en avión de más de 6 horas. Se otorga un peso ajustado de 2: a la enfermedad inflamatoria intestinal activa, la infección aguda grave, la insuficiencia cardíaca clase III y la neoplasia. Se clasifican con un peso ajustado 3: el ictus con parálisis de miembros inferiores, la EPOC con descompensación grave, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca clase IV, el mieloma en tratamiento con quimioterapia y el traumatismo de miembros inferiores sin cirugía.

Los procesos asociados a los que se otorgan un peso de 1 punto son: la diabetes mellitus, la hiperhomocistinemia, la infección por VIH, la parálisis de miembros inferiores y la trombosis venosa superficial previa. Se clasifican con 2 puntos el síndrome nefrótico, las trombofilias, la TVP previa y las vasculitis.

Los fármacos que se incluye con peso ajustado de 1 son: los anticonceptivos hormonales, antidepresivos, antipsicóticos, inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno-raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva. Los quimioterápicos son los únicos fármacos a los que se otorga un peso de 2. Finalmente la guía recoge otros

factores a los que otorga un peso de 1: portador de catéter venoso central, edad mayor de 60 años, obesidad (IMC>28), hábito tabáquico mayor a 35 cigarrillos al día; y con un peso de 2 el encamamiento durante más de 4 días. (Tabla 7).

Tabla 7: Escala de predicción de riesgo tromboembólico venoso PRETEMED¹⁶².

ESCALA DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO PRETEMED			
PESOS AJUSTADOS	1	2	3
Procesos precipitantes	<ul style="list-style-type: none"> - Embarazo o puerperio - Viaje en avión > 6 horas 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad inflamatoria intestinal activa - Infección aguda grave - Insuficiencia cardíaca clase III - Neoplasia 	<ul style="list-style-type: none"> - Ictus con parálisis de MMII - EPOC con descompensación grave - Infarto agudo de miocardio - Insuficiencia cardíaca clase IV - Mieloma con quimioterapia - Traumatismos de MMII sin cirugía
Procesos asociados	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Hiperhomocisteinemia - VIH - Parálisis de MMII - TV superficial previa 	<ul style="list-style-type: none"> - Sd. nefrótico - Trombofilia - TVP previa - Vasculitis 	
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> - Anticonceptivos hormonales - Antidepresivos - Antipsicóticos - Inhibidores de la aromatasa - Tamoxifeno-Raloxifeno - Terapia hormonal sustitutiva 	<ul style="list-style-type: none"> - Quimioterapia 	
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Cateter venoso central - Edad > 60 años - Obesidad - Tabaquismo > 35 cigarrillos/día 	<ul style="list-style-type: none"> - Encamamiento > 4 días 	

7.5.3. Escala IMPROVE

Esta escala se ideó a partir de los datos obtenidos en el registro “International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism” (IMPROVE)¹⁶⁶. El estudio fue diseñado para examinar la adecuación de la prescripción de tromboprofilaxis y la evolución clínica de pacientes hospitalizados durante al menos tres días por enfermedades médicas agudas. Entre Julio de 2002 y Septiembre de 2006 recopilaron de forma prospectiva los datos de 15.156 pacientes en 52 hospitales de 12 países diferentes. Se determinó la incidencia acumulada de ETV durante los tres meses siguientes a su ingreso hospitalario. Los autores, mediante un análisis de regresión múltiple, identificaron los posibles factores de riesgo independientes para ETV y derivaron dos modelos predictivos: un modelo basado solamente en cuatro factores de riesgo identificables en el momento del ingreso y otro modelo con siete, añadiendo factores presentes durante la hospitalización. La escala fue calculada asignando 1 punto al factor de menor riesgo y calculando el resto de puntuaciones según la diferencia relativa de riesgo obtenida. En esta escala los factores asociados con la ETV fueron: el antecedente de ETV, tener una trombofilia conocida, la parálisis de miembros inferiores, el cáncer, la inmovilización de más de 7 días, el ingreso en unidades de cuidados intensivos o unidades coronarias o la edad superior a 60 años. Algunos de estos factores son intrínsecos al individuo y están presentes en el momento de su ingreso (factores predictivos) y otros (factores asociativos) están relacionados con la situación clínica y pueden cambiar durante su hospitalización.

Con esta escala¹⁶³ los pacientes con una puntuación durante el ingreso de menos de 2 puntos tienen un riesgo estimado del 0,7% de presentar una ETV clínica. Aquellos con una puntuación mayor o igual a dos tienen un riesgo estimado del 2,4% de sufrir una ETV por lo que en ellos se recomienda el empleo de tromboprofilaxis. Se consideran de riesgo muy alto aquellos con una puntuación mayor o igual a 4 puntos ya que se estima una tasa de 5,7% de ETV. (Tabla 8).

Tabla 8: Escala de predicción de riesgo tromboembólico venoso IMPROVE¹⁶³.

ESCALA DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO IMPROVE	
CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	PUNTUACIÓN
ETV previa	3
Trombofilia conocida	2
Parálisis aguda de MMII	2
Cáncer activo	2
Inmovilización durante más de 7 días	1
Ingreso en UCI/UC	1
Edad mayor de 60 años	1

7.5.4. Escala de Caprini

Caprini en 2005¹⁶³ diseñó una escala de predicción de riesgo tromboembólico dirigida tanto a pacientes hospitalizados en Servicios Médicos como en Quirúrgicos. Este modelo describe una serie de factores de riesgo a los que otorga una puntuación y clasifica al riesgo como muy bajo (0-1 punto), bajo (2 puntos), moderado (3-4 puntos) o alto (5 o más puntos). (Tabla 9).

Posteriormente la escala fue validada en un estudio con 8216 pacientes quirúrgicos¹⁶⁷. Grant *et al.*¹⁶⁸ en 2015 estudiaron en más de 60.000 pacientes la utilidad de la escala aplicada exclusivamente en pacientes hospitalizados en Servicios Médicos y encontraron una asociación lineal entre el modelo de evaluación de riesgos Caprini y la incidencia de tromboembolismo venoso. Sin embargo, la incidencia global de la ETV en esta población era extremadamente baja y la utilidad de esta escala parece limitada a pacientes ingresados por patología médica y no quirúrgica.

Tabla 9: Escala de predicción de riesgo tromboembólico venoso de Caprini¹⁶⁴.

ESCALA DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO DE CAPRINI			
1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS	5 PUNTOS
41-66 años	61-74 años	> 75 años	Ictus (<1 mes)
Cirugía menor	Cirugía artroscópica	ETV previa	Artroplastia rodilla o cadera
IMC > 25 Kg/m ²	Cirugía abierta mayor (> 45 minutos)	Factor V de Leiden	Fractura de piernas, caderas o pelvis
Tumefacción en los MMII	Cirugía laparoscópica (> 45 minutos)	Gen de la protrombina 20210A	Daño espinal agudo (<1mes)
Varices	Cáncer	Anticoagulante lúpico	
Embarazo o puerperio	Encamamiento (> 72 horas)	Anticuerpo anticardiolipina	
Abortos espontáneos inexplicados o recurrentes	Escayola	Aumento de niveles de homocisteína	
Anticonceptivos o terapia hormonal sustitutiva	Acceso venoso central	Trombopenia inducida por heparina	
Sepsis < 1 mes		Otras trombofilias hereditarias o adquiridas	
Enfermedad pulmonar grave (< 1 mes)			
Función pulmonar disminuida			
Infarto agudo de miocardio			
Insuficiencia cardíaca congestiva (< 1 mes)			
Enfermedad inflamatoria intestinal			
Inmovilización por enfermedad médica			

7.5.5. Criterios de inclusión del estudio MEDENOX

El estudio MEDENOX¹⁴⁴ es un importante ensayo clínico que valora el beneficio del uso de enoxaparina frente a placebo en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Los criterios de inclusión en el estudio fueron diseñados para seleccionara pacientes con al menos un riesgo moderado de ETV. Consideran pacientes en riesgo aquellos que padezcan una patología médica, tengan más de 40 años, tengan un ingreso previsto de al menos 6 días y una inmovilización menor a 3 días. Además deben cumplir una de estas 3 condiciones clínicas: insuficiencia cardiaca clase funcional III o IV de la HYHA; insuficiencia respiratoria sin necesidad de ventilación mecánica o infección sin shock séptico o enfermedad reumatológica/enfermedad inflamatoria intestinal presentando también más de 75 años; antecedente de cáncer, ETV previa, obesidad, varices o insuficiencia venosa; tratamiento hormonal; insuficiencia cardiaca o respiratoria crónica o un síndrome mieloproliferativo. (Tabla 10).

Tabla 10: Criterios de inclusión del estudio MEDENOX.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ESTUDIO MEDENOX
I. Padeecer una patología médica, tener más de 40 años, un ingreso previsto de al menos 6 días y una inmovilización menor a 3 días.
II. Presentar una de las 3 siguientes condiciones clínicas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Insuficiencia cardiaca clase funcional III o IV de la HYHA 2. Insuficiencia respiratoria sin necesidad de ventilación mecánica; 3. Infección sin shock séptico o enfermedad reumatológica o enfermedad inflamatoria intestinal y además: > 75 años, cáncer, ETV previa, obesidad, varices o insuficiencia venosa, tratamiento hormonal, insuficiencia cardiaca o respiratoria crónica o sd. mieloproliferativo.

7.5.6. Otras escalas de predicción de riesgo tromboembólico

Debido a que la mayoría de escalas de predicción de riesgo son complejas y es difícil aplicarlas correctamente en la práctica clínica diaria, Woller *et al.*¹⁶⁹ se propusieron identificar los 4 principales factores de riesgo de ETV entre los pacientes hospitalizados en servicios médicos con el objetivo de incrementar las tasas de trombopprofilaxis. Para ello recogieron 143.000 pacientes ingresados en servicios médicos e identificaron a aquellos que presentaron una ETV durante la hospitalización o en los 90 días siguientes a su alta. Mediante regresión logística se identificaron los cuatro factores de riesgo más predictivos de ETV: enfermedad tromboembólica venosa previa, periodo prolongado de reposo en cama, ser portador de catéter venoso central de acceso periférico y padecer una enfermedad oncológica.

El estudio MITH¹⁷⁰ es un estudio de casos y controles diseñado para conocer la incidencia y los factores de riesgo de ETV en los pacientes hospitalizados por patologías médicas agudas y así desarrollar un modelo predictivo de riesgo para usar en el momento del ingreso del paciente. Para ello se recogieron 299 casos de ETV adquirida en el hospital y se relacionaron con 601 controles y se desarrolló una escala de riesgo mediante regresión logística ponderada. Se desarrollaron dos modelos de evaluación de riesgos: uno utilizando los datos de laboratorio disponibles en el ingreso (modelo 1) y el otro sólo con características clínicas. (modelo 2). El modelo 1 asigna 5 puntos a los antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva; 4 puntos al antecedente de enfermedad inflamatoria; 3 puntos a las fracturas en los últimos 3 meses; 2 puntos al antecedente de ETV y a la taquicardia; y adjudica 1 punto al antecedente de cáncer en los últimos 12 meses, a la disfunción respiratoria, al recuento de leucocitos mayor a $11 \times 10^9/L$ y al recuento de plaquetas mayor a $350 \times 10^9/L$. El modelo 2 fue similar excepto que a la disfunción respiratoria se le asignaron 2 puntos y se excluyeron los recuentos de leucocitos y plaquetas. Este modelo no ha sido validado y los autores afirman que son necesarios más estudios para conocer el nivel de riesgo que se beneficiaría de la profilaxis antitrombótica.

7.6. ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO HEMORRÁGICO

La trombopprofilaxis farmacológica ha demostrado ser efectiva en la disminución de las complicaciones tromboembólicas, pero a expensas de un incremento de los episodios de sangrado. Es muy importante la valoración del riesgo hemorrágico en los pacientes médicos ingresados ya que suelen ser pacientes más frágiles, plurimedcados y con muchas comorbilidades asociadas. La única escala desarrollada hasta el momento para valorar el riesgo hemorrágico durante el ingreso del paciente médico es la derivada de la cohorte IMPROVE¹⁷¹.

El registro IMPROVE¹⁶⁶ recogió los datos sobre 15.000 pacientes hospitalizados por patologías médicas de 12 países con el objetivo de determinar la tasa de hemorragia mayor y no mayor pero clínicamente significativa, identificar los factores de riesgo independientes en el momento del ingreso y proponer una clasificación de riesgo de sangrado para evaluar en el momento del ingreso hospitalario la magnitud del riesgo de hemorragia con el fin de ayudar a los médicos a decidir si utilizar la profilaxis de ETV farmacológica. Se definió la hemorragia mayor como aquella que contribuyó a la muerte, provocó un descenso de hemoglobina de al menos 2 gr/dl, precisó una transfusión de al menos 2 concentrados de hematíes o fue en un órgano crítico. Se consideraron clínicamente relevantes las hemorragias no mayores pero requirieron alguna intervención médica.

Como en la escala de riesgo tromboembólico venoso se identificaron mediante regresión logística los posibles factores de riesgo hemorrágico en el momento de la hospitalización y se aplicó el mismo sistema de estimación para calcular la puntuación, asignando un punto al factor de menor riesgo y calculando el resto de puntuaciones según la diferencia relativa de riesgo obtenida. Para el análisis se excluyeron aquellos pacientes en los que no se disponía de información sobre sus antecedentes hemorrágicos o tenían una hemorragia activa en el momento del ingreso¹⁷¹.

La escala establece como factores potenciales de sangrado: el fracaso renal moderado o severo, sexo masculino, edad mayor de 85 años o la comprendida entre los 40 y los 84 años, neoplasia activa, enfermedad reumatológica, catéter venoso central, ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o unidad coronaria (UC), insuficiencia hepática, trombopenia ($<50.000 \times 10^6/L$ plaquetas),

sangrado en los 3 meses previos al ingreso y úlcera gastroduodenal activa. El punto de corte para considerar un paciente de alto riesgo se estableció en 7 puntos (el 90% de los casos estaban por debajo), desaconsejando los autores (o aconsejando extremar las precauciones) la profilaxis farmacológica con puntuaciones más altas¹⁷¹. (Tabla 11).

Tabla 11: Escala de predicción de riesgo hemorrágico IMPROVE¹⁷¹.

ESCALA DE PREDICCIÓN DE RIESGO HEMORRÁGICO IMPROVE	
FACTORES DE RIESGO DE SANGRADO	PUNTUACIÓN
Fracaso renal moderado	1
Sexo masculino	1
Edad entre 40 y 84 años	1,5
Cáncer activo	2
Enfermedad reumatológica	2
Catéter venoso central	2
Ingreso en UCI/UC	2,5
Fracaso renal severo	2,5
Insuficiencia hepática	2,5
Edad mayor o igual a 85 años	3,5
Plaquetas $<50.000 \times 10^6/L$	4
Sangrado en los 3 meses previos al ingreso	4
Úlcera gastroduodenal activa	4,5

7.7. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Existen numerosas guías de práctica clínica (GPC) que aportan recomendaciones concretas sobre la profilaxis de la ETV en diferentes patologías y pacientes, entre ellos el paciente hospitalizado por patología médica aguda.

La GPC del ACCP en la 9ª edición del año 2012¹⁴⁰ utiliza la escala de predicción de riesgo de Padua¹⁶¹ para clasificar a los pacientes en bajo y alto riesgo de tromboembolismo venoso. De este modo, recomienda la profilaxis farmacológica con HBPM, HNF o fondaparinux en los pacientes de alto riesgo y la profilaxis mecánica en aquellos de bajo riesgo. Para aquellos con alto riesgo de sangrado no se recomienda el uso de profilaxis farmacológica, recomendando el uso de medias de compresión graduada o compresión neumática intermitente hasta que el riesgo hemorrágico disminuya y pueda ser sustituido (si persiste el riesgo tromboembólico) por profilaxis farmacológica. No se recomienda extender la duración de la tromboprofilaxis más allá del periodo de inmovilización del paciente o de la estancia hospitalaria aguda.

La GPC británica NICE (“National Institute for Health and Clinical Excellence”)¹⁷² considera que los pacientes en riesgo de ETV son aquellos en los que se espera una reducción significativa de su movilidad durante 3 o más días o en los que va a tener lugar una discreta reducción de su movilidad pero además tienen al menos un factor de riesgo de entre los siguientes: cáncer activo o en tratamiento, edad mayor de 60 años, ingreso en UCI, deshidratación, trombofilia conocida, obesidad (IMC ≥ 30), comorbilidades médicas significativas (patología cardíaca, metabólica, endocrina o respiratoria, infección aguda o patología inflamatoria), antecedente de ETV, tratamiento hormonal sustitutivo, uso de anticonceptivos hormonales que contengan estrógenos y venas varicosas con flebitis. La guía NICE recomienda para los pacientes en riesgo el uso de profilaxis farmacológica con HBPM, HNF o fondaparinux lo antes posible una vez que se haya completado la evaluación del riesgo y el riesgo de sangrado no sea mayor al riesgo tromboembólico. Considera pacientes en riesgo de sangrado a aquellos que tienen un sangrado activo, alteraciones adquiridas de la coagulación, tratamiento con fármacos anticoagulantes, necesidad de realizar una punción lumbar en las siguientes 12 horas o realizada hace menos de 4 horas, infarto agudo de miocardio, trombopenia (menos de 75×10^9 /l plaquetas), hipertensión no controlada (mayor a 230/120 mmHg) o alteraciones congénitas de la coagulación. La guía recomienda volver a evaluar los riesgos de sangrado y de tromboembolismo en todos los pacientes tras las primeras 24 horas de ingreso, para asegurar que los métodos de profilaxis que se están empleando son los

adecuados y se están usando correctamente e identificar los posibles efectos adversos derivados de su uso.

La GPC escocesa SIGN (“Scottish Intercollegiate Guidelines Network”)¹⁷³ recomienda igualmente el uso de HBPM, HNF o fondaparinux cuando la evaluación de riesgos favorezca el uso de tromboprofilaxis. Considera pacientes de riesgo aquellos que tengan al menos uno de los siguientes factores de riesgo: edad mayor de 60 años, cáncer activo, estado de deshidratación, trombofilia conocida, obesidad (IMC > 30), comorbilidades médicas, antecedentes de ETV, uso de tratamiento hormonal sustitutivo o de anticonceptivos hormonales con estrógenos, venas varicosas con flebitis, reducción significativa de la movilidad durante 3 o más días, fractura de cadera, artroplastia de cadera o rodilla, tiempo quirúrgico mayor de 90 minutos, cirugía de pelvis o de miembros inferiores con un tiempo quirúrgico mayor a 60 minutos, ingreso por patología quirúrgica con un proceso inflamatorio abdominal o ingreso en UCI. Contraindica el uso de profilaxis farmacológica y recomienda valorar el uso de profilaxis mecánica en aquellos pacientes con al menos un factor de riesgo de sangrado: sangrado activo, alteraciones adquiridas o congénitas de la coagulación, uso concomitante de fármacos anticoagulantes, infarto agudo, hipertensión no controlada, trombocitopenia, neurocirugía o cirugía oftálmica previa, punción lumbar prevista para las 12 horas siguientes o realizada en las 4 horas previas y cirugía de tiroides.

En España la SEMI (“Sociedad Española de Medicina Interna”)¹⁷⁴ recomienda el empleo de la profilaxis farmacológica en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, con enfermedad respiratoria grave o en aquellos pacientes con movilidad reducida y otro factor de riesgo añadido: ictus isquémico o enfermedad neurológica aguda, cáncer activo, infección grave, trombofilia o antecedentes de ETV, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad autoinmune, edad mayor de 65 años o IMC mayor de 30 kg/m². La profilaxis farmacológica estaría contraindicada si existe una hemorragia aguda, un sangrado reciente, coagulopatía o trombopenia, recomendando entonces la profilaxis mecánica con medias de compresión elástica o sistemas de compresión neumática.

7.8. PRESCRIPCIÓN ADECUADA DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

A pesar de la amplia disponibilidad de guías clínicas que aportan indicaciones basadas en la evidencia sobre la prevención de la ETV en el paciente médico hospitalizado, la mayoría de estos pacientes no reciben una profilaxis adecuada.

El estudio ENDORSE⁶⁴ es un estudio transversal, multinacional, diseñado para evaluar el riesgo de ETV en hospitales de patología aguda en diferentes países y niveles socioeconómicos y para determinar la proporción de pacientes en situación de riesgo que reciben profilaxis eficaz. El estudio está formado por 68.183 pacientes de 358 hospitales de 32 países. En ellos se evaluó tanto el riesgo de ETV según las directrices del ACCP del 2004 como la prescripción de la profilaxis recomendada. El 55% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos y el 45% en quirúrgicos. Los datos obtenidos mostraron que más de la mitad de todos los pacientes hospitalizados (51,8%) estaban en riesgo de ETV, y que el grupo de los pacientes quirúrgicos presentó mayor riesgo que el de los pacientes médicos (64,4% y 41,5% respectivamente). Por otra parte, sólo la mitad de los pacientes en riesgo recibió una profilaxis recomendada por la ACCP (58,5% de los quirúrgicos y 39,5% de los pacientes médicos en riesgo). El estudio expone que el incremento de la profilaxis en el entorno quirúrgico podría ser el resultado de varios factores. Por una parte, los beneficios de la profilaxis en este entorno han sido aceptados desde hace años y por otra parte, la evaluación de riesgo de ETV en pacientes quirúrgicos es más simple que en los médicos, siendo el principal criterio el tipo de cirugía. Observaron que en el grupo de pacientes médicos, la profilaxis es aún menor en pacientes de algo riesgo como aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva. El riesgo de hemorragia juega también un papel fundamental en la decisión de proporcionar profilaxis apropiada.

Bergmann *et al.*¹⁷⁵ realizaron un subanálisis del estudio ENDORSE que incluyó únicamente a los pacientes médicos para evaluar el riesgo de ETV y el uso de la profilaxis según el diagnóstico médico, características basales e intervenciones hospitalarias. Se describe que menos del 50% de los pacientes con cáncer recibió profilaxis, estando la profilaxis contraindicada sólo en el 14% estos pacientes. Menos del 45% de los pacientes con riesgo de ETV hospitalizados por

insuficiencia cardiaca, insuficiencia respiratoria, sepsis grave o ictus isquémico recibían la profilaxis recomendada por la ACCP. Alrededor del 70% de los pacientes médicos hospitalizados con menos de 50 años y en situación de riesgo de ETV no recibieron la profilaxis recomendada.

Tabla 12: Patologías médicas agudas y su relación con el riesgo de ETV y la prescripción de profilaxis en el estudio de Bergmann *et al.*¹⁷⁵.

PATOLOGÍA	Nº CASOS	En riesgo de ETV, n (%)	En riesgo de ETV recibiendo cualquier profilaxis, n (%)	En riesgo de ETV recibiendo profilaxis según ACCP, n (%)
Insuficiencia cardiaca aguda	3.259	3.258 (100)	1.716 (52,7)	1.329 (40,8)
Otras enfermedades cardiovasculares	10.834	5.310 (49)	2.687 (50,6)	2.154 (40,6)
Respiratoria aguda	2.984	2.984 (100)	1.582 (53)	1.335 (44,7)
Infección pulmonar	4.834	4.834 (100)	2.267 (46,9)	1.939 (40,1)
Infección no respiratoria	4.570	2.298 (50,3)	1.207 (52,5)	1.005 (43,7)
Ictus isquémico	2.423	1.649 (68,1)	776 (47,1)	612 (37,1)
Ictus hemorrágico	528	402 (76,1)	117 (29,1)	98 (24,4)
Cáncer activo	3.113	1.072 (34,4)	475 (44,3)	397 (37)
Inflamatoria o reumatológica	1.588	714 (45)	336 (47,1)	265 (37,1)
Hematológica	2.025	796 (39,3)	309 (49)	312 (39,2)
Neurológica	3.942	1.460 (37)	805 (55,1)	653 (44,7)
Enfermedad renal	3.635	1.768 (48,6)	1.027 (58,1)	837 (47,3)
Endocrina	5.829	2.593 (44,5)	1.335 (51,5)	1.065 (44,1)
Gastrointestinal o hepatobiliar	5.559	1.732 (31,2)	859 (49,6)	719 (41,5)
Otras patologías médicas	4.721	1.907 (40,4)	1.056 (55,4)	852 (44,7)
Total	36.351	15.487 (42,6)	7.419 (47,9)	6.119 (39,5)

Nieto *et. ál.*¹⁷⁶ realizaron un estudio transversal con los datos correspondientes a los 20 hospitales españoles participantes en el estudio internacional ENDORSE. Evaluaron a 3.809 pacientes de los que el 67,5% pertenecían a servicios médicos y el 32,5% a quirúrgicos. Presentaban un riesgo elevado de ETV el 61,3% de los pacientes. Del 55,1% de los pacientes médicos en riesgo, recibieron profilaxis el 64% de ellos y del 74% de los pacientes quirúrgicos en riesgo la recibieron el 82%. El porcentaje de pacientes en riesgo de desarrollo de ETV supone un 10% más que el conjunto global de los hospitales del estudio ENDORSE. Esta diferencia podría explicarse por una mayor mediana de edad (5 años mayor) de la población española respecto al resto de la población y por el tipo de asistencia sanitaria en nuestro país. La diferencia entre porcentajes de pacientes en riesgo tanto médicos como quirúrgicos es similar a la descrita para el conjunto de países del estudio, por lo que el hecho de que en los servicios quirúrgicos exista más riesgo de ETV es probablemente una característica aplicable con carácter general. Del total de pacientes en riesgo, recibieron profilaxis según las recomendaciones del ACCP el 71,1% (82% de los pacientes quirúrgicos y el 64,1% de los médicos). La proporción de pacientes médicos con riesgo de ETV que recibió profilaxis osciló entre el 78,6% en pacientes con enfermedades hematológicas y el 54,1% en pacientes con neoplasia activa. El porcentaje de los pacientes que recibieron profilaxis antitrombótica en España es similar al de los hospitales suizos y sólo superado por los hospitales alemanes (que es un 20% superior al del conjunto de los países participantes en el estudio ENDORSE). La proporción de pacientes médicos de alto riesgo que recibe profilaxis de acuerdo con las directrices del ACCP está entre las más altas si se compara con el resto de los países participantes y es muy similar a la del conjunto de países del estudio IMPROVE (60%).

El estudio IMPROVE¹⁷⁶ es un estudio multinacional observacional que evaluó (además de otros objetivos ya estudiados anteriormente) si la prescripción de profilaxis antitrombótica se realizó de forma adecuada en pacientes hospitalizados por patología médica. Los pacientes tenían una edad media de 68 años y los motivos más frecuentes de ingreso hospitalario fueron: infecciones en el 32% de los casos, insuficiencia respiratoria en un 19% y cáncer el 11%. Solo un 4% de los pacientes tenía antecedente de ETV y el 33% había estado encamado al menos durante los tres días previos a su ingreso hospitalario. Según las

recomendaciones del ACCP el 52% de los pacientes de Estados Unidos y el 43% del resto de países reunían criterios para recibir profilaxis antitrombótica. De ellos, recibió algún tipo de profilaxis el 50%. El tipo de profilaxis resultó ser muy variable dependiendo del país. La compresión neumática intermitente fue muy común en Estados Unidos y sin embargo, se utilizó de forma anecdótica en otros países (22% frente a 0,2%). En cuanto a la profilaxis farmacológica sólo el 33% de los pacientes de Estados Unidos y el 47% del resto de países recibió profilaxis con HBPM o con HNF. La HNF fue la profilaxis farmacológica empleada con mayor frecuencia en Estados Unidos (21% frente al 9%), siendo la HBPM la más empleada en el resto de países participantes (40% frente al 14%). La profilaxis farmacológica se usó con menos frecuencia en los pacientes oncológicos y en aquellos con factores de riesgo de sangrado. La mediana de duración de la profilaxis fue de 5 días en estados Unidos y de 7 días en el resto de países, dato que se correlaciona con la longitud de la mediana de la estancia hospitalaria (5 y 8 días respectivamente). Un 12% de los pacientes que recibió profilaxis durante la hospitalización la continuó recibiendo después del alta hospitalaria. El estudio concluye que la profilaxis empleada en pacientes médicos ingresados es subóptima y pone de manifiesto la necesidad de mejorar esta indicación poniendo en práctica las recomendaciones de las guías clínicas actuales.

Burleigh *et al.*¹⁷⁷ realizaron un estudio con 2.367.362 pacientes ingresados en servicios médicos. La información se obtuvo de la base de datos ACTracker que recoge pacientes de más de 500 hospitales de Estados Unidos. El 30,32% de los pacientes recibió profilaxis según las indicaciones del ACCP, siendo la mayor proporción entre los pacientes ingresados por infarto de miocardio (71-74%) y la menor en los ingresados por cáncer (18-25%).

El estudio CURVE (“Multi-centre Chart Audit of the Utilization of Risk Assessment and of Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients in Canada”)¹⁷⁸ es un estudio multicéntrico realizado en Canadá con 1.894 pacientes ingresados por patología médica. Se observó que el 23% de los pacientes recibieron profilaxis según las recomendaciones del ACCP, sin embargo, solo el 16% la recibieron de manera apropiada.

Existen muy pocos estudios disponibles sobre el riesgo de ETV y la valoración de la prescripción de las medidas de trombopprofilaxis según las indicaciones de las guías de práctica clínica en los pacientes ingresados por

patología médica en España. Además del subanálisis de estudio ENDORSE, existen pocos estudios de este tipo y además incluyen un número pequeño de pacientes. Gallardo *et al.*¹⁷⁹ realizaron un estudio transversal con 128 pacientes ingresados en servicios médicos de un hospital de Málaga, con el objetivo de evaluar el grado de adecuación de la profilaxis en pacientes médicos hospitalizados. Aplicaron dos guías de práctica clínica: las recomendaciones de la 8ª conferencia de la ACCP y la Guía de PRETEMED. Según las directrices de la guía PRETEMED, el 34,4% tenían riesgo tromboembólico bajo, un 6,3% moderado y un 59,4% alto. La tromboprofilaxis según esta guía fue adecuada en el 74,2%, siendo el 10,9% infratratados y el 14,8% sobretratados. Al agrupar el riesgo PRETEMED en bajo o moderado-alto frente a riesgo ACCP bajo o alto, el índice de concordancia entre guías fue de 0,68. Al agrupar el riesgo PRETEMED en bajo-moderado o alto frente a riesgo ACCP bajo o alto el índice de concordancia fue de 0,81. El estudio concluye que aproximadamente un cuarto de los pacientes médicos hospitalizados no recibieron tromboprofilaxis adecuada, demostrándose un importante margen de mejora. La guía PRETEMED y los criterios de la ACCP presentan diferencias en la valoración del riesgo debido principalmente a que PRETEMED sobreestima el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa al contemplar más factores de riesgo.

En otro trabajo español, Borobia *et al.*¹⁸⁰ realizaron un estudio transversal con seguimiento prospectivo hasta el alta hospitalaria con 116 pacientes médicos de los servicios de Medicina Interna, Neumología y Oncología Médica del Hospital La Paz de Madrid. En ellos se determinó el grado de riesgo de ETV y el tipo de indicación de tromboprofilaxis durante el ingreso y en el momento del alta hospitalaria. En el ingreso el 62,9% presentó alto riesgo de ETV, el 3,4% moderado, el 23,3% bajo y el 10,3% no tenía riesgo. Al alta hospitalaria estos porcentajes fueron de 35,6; 3,8; 24 y 34,6%, respectivamente. La proporción de pacientes con prescripción adecuada a la indicación tanto al ingreso como al alta hospitalaria fue del 49,1%. Se observó un descenso importante en el riesgo de los pacientes dados de alta, pero aún así una proporción significativa sigue presentando un riesgo alto, por lo que el estudio sugiere que estos pacientes se podrían beneficiar de una prolongación del tratamiento tromboproláctico.

Villar *et al.*¹⁸¹, realizaron un estudio descriptivo y prospectivo de más de dos meses de duración con los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Miguel Servet de Zaragoza. Se reclutaron aquellos con prescripción profiláctica de HBPM y se determinó su grado de riesgo de ETV y la dosis de HBPM adecuada según del hospital del estudio. Paralelamente se analizaron los pacientes no tratados para estimar si eran subsidiarios de profilaxis con HBPM. Se observó que al 30% de los pacientes se les prescribió una profilaxis con HBPM, de ellos el 43,5% recibió la profilaxis ajustada a su grado de riesgo. Destacan como factores de riesgo más relevantes: la edad, el encamamiento, la hipertensión, la cardiopatía, la diabetes mellitus, la dislipemia y la EPOC. En el estudio no se observó relación entre el nivel de riesgo y la profilaxis pautaada. Se objetivó un elevado porcentaje de pacientes no tratados (72%) subsidiarios de profilaxis farmacológica ya que presentaban un nivel de riesgo moderado o alto.

El grupo colaborativo PRETEMED¹⁸² realizó en 2010 un estudio observacional transversal y multicéntrico en 16 hospitales de Andalucía que incluyó 20 pacientes consecutivos por centro. Las principales variables del estudio fueron: los factores de riesgo de ETV, los factores de riesgo de sangrado, el riesgo ajustado PRETEMED de ETV, la adecuación de profilaxis antitrombótica en el momento del ingreso y del alta y la mortalidad intrahospitalaria. En total se incluyeron 293 pacientes, los factores de riesgo tromboembólico venoso más frecuentes fueron: la infección aguda grave (27,3%) y la neoplasia (16,4%). El 43,4% presentó riesgo hemorrágico. El riesgo de ETV al ingreso y al alta fue elevado en el 47,8 y 31% respectivamente y moderado en el 8,2 y 10,6%. Recibieron profilaxis con HBPM el 91,7% al ingreso y el 17,3% en el momento del alta. La prescripción fue adecuada en el 59,9% al ingreso (sobreuso 38,4%, infrauso 1,7%) y en el 74,7% al alta (sobreuso 5,4%, infrauso 19,9%). La indicación correcta de profilaxis fue mayor en pacientes mayores de 60 años y con mayor riesgo hemorrágico. En el estudio se concluye que en el 60% de los enfermos que ingresaron en los servicios de Medicina Interna de Andalucía, la tromboprofilaxis fue adecuada no siendo adecuada en el 40% restante en su mayoría por sobreindicación.

7.9. MEDIDAS PROACTIVAS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

El término proactivo hace referencia a la iniciativa a la hora de realizar cambios en previsión de la evolución futura en lugar de reaccionar ante los acontecimientos en el momento en el que se producen¹⁸³. La ETV continúa siendo un grave problema sanitario a pesar de la eficacia de los métodos preventivos disponibles. Existe una escasa aplicación de las guías en los pacientes con riesgo de desarrollar una ETV ya sea por desconocimiento de la magnitud del problema por parte del clínico o por la falta de seguimiento de las recomendaciones de las guías por parte del paciente. Los esfuerzos para reducir la incidencia de la ETV deben concentrarse más en los pacientes con patologías médicas que con quirúrgicas, ya que esta población es cuantitativamente mayor y recibe profilaxis en menor proporción.

Kahn *et al.*¹⁸⁴ en publicaron un metaanálisis con el objetivo de conocer las intervenciones para implementar el uso de tromboprofilaxis en pacientes ingresados por patología médica y quirúrgica. Se incluyeron 54 estudios (entre ellos ensayos clínicos de distribución aleatoria y no aleatoria) con un total de 78.343 pacientes. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en las tasas de prescripción de profilaxis y en las tasas de prescripción de la profilaxis adecuada cuando se asociaba una intervención, ya fuese una alerta (recordatorios informáticos o pegativas recordatorias en las historias clínicas de los pacientes), educación o estrategias de intervención multidisciplinarias. Cualquier tipo de intervención resultó ser eficaz, llevar a cabo un enfoque multidisciplinar que combinase diversas intervenciones incluyendo la educación y una alerta, tuvo un efecto mayor.

Para evaluar la eficacia de medidas educativas en la mejora de la implementación de la profilaxis antitrombótica en pacientes hospitalizados por patología médica Duff *et al.*¹⁸⁵ realizaron un estudio de diseño antes y después de una visita educativa de 15 minutos a cada uno de los médicos que atienden a más de 40 pacientes médicos al año. Se observó que la intervención fue eficaz, teniendo lugar una mejora significativa en la proporción de pacientes (26%) que recibieron profilaxis farmacológica adecuada para la ETV.

8. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES QUIRÚRGICOS Y TRAUMATOLÓGICOS

8.1. INTRODUCCIÓN

La ETV es la causa más frecuente de muerte evitable en los pacientes hospitalizados. Aproximadamente una tercera parte de las 150.000 a 200.000 muertes relacionadas con la ETV al año en Estados Unidos se producen después de una cirugía. La artroplastia total de cadera y la artroplastia total de rodilla se llevan a cabo cada vez con mayor frecuencia, llegando a realizarse hasta 200.000 de estas cirugías al año en Estados Unidos. El riesgo de ETV en este tipo de intervenciones es muy alto. En la cirugía de pie y tobillo la incidencia de TVP sin tromboprofilaxis llegar a ser hasta del 36% y la de la EP del 32%. En la artroplastia total de cadera la prevalencia de TVP puede llegar al 57% y la de la EP al 28% y en la de rodilla del 85% y 10% respectivamente¹⁸⁶.

La incidencia de la ETV postoperatoria varía según el tipo de intervención realizada, las características del paciente y sus factores de riesgo. En general se consideran procedimientos de alto riesgo la cirugía mayor traumatológica y la cirugía por lesión de médula espinal. Le siguen en frecuencia la cirugía general, la cirugía mayor ginecológica y urológica y la neurocirugía¹⁸⁷. (Tabla 12).

Los pacientes que actualmente ingresan en servicios quirúrgicos suelen tener mayor riesgo que los estudiados en el pasado, ya que la edad de los pacientes que se someten a una cirugía es cada vez más avanzada, los procedimientos quirúrgicos son más extensos y complejos y las estancias en unidades de cuidados intensivos suelen ser más prolongadas¹⁸⁷.

Tabla 13: Riesgo absoluto de ETV en pacientes hospitalizados¹⁸⁷.

RIESGO ABSOLUTO DE ETV EN PACIENTES HOSPITALIZADOS	
GRUPO DE PACIENTES	PREVALENCIA DE ETV (%)
Pacientes médicos	10-20
Cirugía general	15-40
Cirugía mayor ginecológica	15-40
Cirugía mayor urológica	15-40
Neurocirugía	15-40
Ictus	20-50
Artroplastia de cadera o rodilla o fractura de cadera	40-60
Cirugía mayor traumatológica	40-80
Lesión médula espinal	60-80
Pacientes en unidad de cuidados intensivos	10-80

La cirugía laparoscópica, a pesar de sus ventajas, no está exenta de riesgo de ETV, aunque es menor que en la cirugía abierta. Este dato queda patente en el estudio de Milic *et al.*¹⁸⁸ donde se comparó la incidencia de TVP en pacientes sometidos a colecistectomía sin recibir profilaxis antitrombótica según fuese la intervención abierta o mediante laparoscopia. Observaron que la incidencia de TVP fue de 6,9% en el grupo de cirugía laparoscópica y de 16,07% en el grupo de cirugía abierta.

Se estima que el riesgo de ETV postoperatoria alcanza su máximo en las primeras 3 semanas después de la cirugía, pero persiste un riesgo no despreciable durante las 12 semanas tras la cirugía¹⁸⁹. Debido al alto riesgo de ETV en el periodo postoperatorio y a la disponibilidad de métodos eficaces de prevención, la profilaxis debe ser considerada en todos los pacientes quirúrgicos¹⁹⁰.

8.2. FACTORES DE RIESGO

Arcelus *et al.*¹⁹¹, en un estudio del Registro RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica), con 4.011 pacientes de 81 hospitales españoles con una ETV confirmada, en el periodo comprendido entre Marzo de 2.001 y Agosto de 2.002, observaron que el 14,6% de los pacientes habían sufrido una intervención quirúrgica en los últimos dos meses.

La séptima edición del ACCP¹⁸⁷ estableció cuatro niveles de riesgo de ETV en los pacientes quirúrgicos (bajo, moderado, alto y muy alto) basados en el tipo de intervención, la edad y la presencia de factores de riesgo adicionales. (Tabla 13).

Tabla 14: Riesgo de Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes ingresados por patologías quirúrgicas que no reciben profilaxis¹⁸⁷.

RIESGO DE ETV EN PACIENTES QUIRÚRGICOS SIN PROFILAXIS				
NIVEL DE RIESGO	TVP (%)		EP (%)	
	Distal	Proximal	Clínica	Fatal
BAJO - Cirugía menor en pacientes < 40 años sin factores de riesgo adicionales	2	0,4	0,2	<0,01
MODERADO - Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo adicionales - Cirugía en pacientes entre 40-60 años sin factores de riesgo adicionales	10-20	2-4	1-2	0,2-0,4
ALTO - Cirugía en pacientes < 60 años - Cirugía en pacientes entre 40-60 años con factores de riesgo adicionales	20-40	4-8	2-4	0,4-1.0
MUY ALTO Cirugía en pacientes con múltiples factores de riesgo Artroplastia de cadera o rodilla Cirugía mayor traumatológica	40-80	10-20	4-10	0,2-5

Con el objetivo de conocer los factores de alto riesgo para desarrollar una TVP, Kakkar *et al.*¹⁹² realizaron en 1970 un estudio con 203 pacientes sometidos a cirugía. A todos ellos se les realizó un test de fibrinógeno marcado con I-125 antes y después de la cirugía. Observaron que el 30,5% desarrolló una TVP y de ellos el 51% de los casos ocurrieron durante la operación y el resto entre el tercer y quinto día de postoperatorio. La incidencia de TVP resultó ser mayor, con una relación estadísticamente significativa, en los grupos de pacientes mayores de 60 años, con sobrepeso, historia previa de ETV, venas varicosas en miembros inferiores y enfermedad oncológica de base.

Flordal *et al.*¹⁹³, realizaron un estudio para conocer los factores que contribuyen al riesgo de ETV en el postoperatorio y la tendencia al sangrado en el perioperatorio. Para ello distribuyeron aleatoriamente a 2.070 pacientes que iban a ser sometidos a una cirugía mayor abdominal y se les administraron 2.500 o 5.000 unidades de deltaparina. Demostraron ser factores independientes de riesgo de ETV: la ETV previa, la cirugía ortopédica previa, la presencia de úlceras en miembros inferiores, el tiempo quirúrgico mayor a 150 minutos, la transfusión de dos o más concentrados de hemáties antes de la cirugía y la estancia hospitalaria mayor de 6 días. El riesgo aumentaba de manera significativa cuando se sumaban varios de estos factores en el mismo paciente. El riesgo de sangrado resultó ser dependiente de la dosis de heparina, sobre todo en los pacientes sin factores de riesgo.

El estudio @RISTOS¹⁹⁴ es un estudio observacional prospectivo realizado con pacientes sometidos a cirugía oncológica (urológica, ginecológica o cirugía general). El 81,6% de los pacientes recibió profilaxis durante el ingreso y el 30,7% tras el alta. El 2,1% de los pacientes padeció una ETV sintomática y de ellos el 40% la sufrió después de los primeros 21 días tras la cirugía. En el análisis multivariable se identificaron 5 factores de riesgo de ETV: edad superior a 60 años, ETV previa, enfermedad oncológica avanzada, tiempo quirúrgico mayor de 2 horas y reposo en cama durante más de 3 días.

8.3. PROFILAXIS FARMACOLÓGICA

8.3.1. Ácido acetilsalicílico

El uso de AAS en la profilaxis antitrombótica fue objeto de numerosos estudios en las décadas de los años 70 y 80. Estos estudios presentaban limitaciones metodológicas importantes y escaso número de pacientes lo que hizo que sus resultados no fuesen extrapolables a la práctica clínica.

El ensayo clínico PEP (Pulmonary Embolism Prevention)¹⁹⁵, publicado en el año 2000, es el único estudio en el que se apoya la última edición de la ACCP para recomendar el AAS como profilaxis antitrombótica en pacientes traumatológicos. Se trata de un ensayo clínico controlado con placebo con más de 13.000 pacientes sometidos a una cirugía por fractura de cadera y casi 4.100 pacientes sometidos a artroplastia electiva. El grupo de tratamiento recibió 160 mg de AAS durante 35 días siendo la primera dosis antes de la cirugía. Los resultados no lograron demostrar o excluir un efecto beneficioso del AAS sobre la EP no fatal, pero hubo una modesta reducción del riesgo relativo del 28% en la TVP sintomática con un límite superior del intervalo de confianza (IC) que cruza el umbral del 10%, considerando el efecto clínico mínimo deseable. Los resultados, por lo tanto, no son concluyentes a pesar del gran número de pacientes inscritos. Se observó una incidencia mayor de hemorragia no mortal en el grupo del AAS, pero no hubo diferencias en la hemorragia que precisa nueva intervención o en la hemorragia mortal. No se ha estudiado si estos resultados son extrapolables a los pacientes quirúrgicos no traumatológicos por lo que la ACCP recomienda en pacientes quirúrgicos la profilaxis con AAS a dosis bajas sólo en las circunstancias en las que no se pueda administrar HBPM o HNF¹⁹⁰.

Numerosos estudios han comparado el efecto del AAS frente a distintos tipos de heparinas en la prevención de la ETV sin encontrar un beneficio significativo en el tratamiento con el antiagregante. Gent *et al.*¹⁹⁶ diseñaron un estudio para determinar la eficacia y la seguridad relativa de un heparinoide de peso molecular bajo (Orgaran) en comparación con el AAS para la prevención de la tromboembolia venosa postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera. Los 251 pacientes participantes se distribuyeron de forma aleatoria para recibir profilaxis con heparina o con AAS en las 24 horas previa a la

cirugía y continuaron durante 14 días más, o hasta el alta si ésta era anterior. La ETV se detectó en el 27% de los pacientes del grupo de la heparina y en el 44,3% del grupo de la AAS. Por lo tanto, hubo una reducción del riesgo relativo del 37% con la heparina ($p=0,028$). Las complicaciones hemorrágicas ocurrieron en el 1,6% de los tratados con heparina y en el 6,4% de los tratados con AAS, lo que supuso una disminución del riesgo estadísticamente no significativa.

8.3.2. Heparinas y fondaparinux

Un gran número de ensayos clínicos aleatorizados de las últimas décadas proporcionan evidencia irrefutable de que la tromboprolifaxis farmacológica con heparina reduce la incidencia de la ETV en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos¹⁹⁷⁻²⁰².

El tratamiento de referencia en la profilaxis de la ETV en la década de los años 80 fue la HNF. Numerosos estudios avalan su eficacia frente al uso de placebo. Uno de los primeros ensayos clínicos publicados con un número significativo de pacientes fue el realizado en 1975 por Kakkar *et al.*¹⁹⁸ donde 4.121 pacientes que iban a ser sometidos a un procedimiento de cirugía mayor se distribuyeron aleatoriamente para recibir heparina cálcica o placebo. Se observó una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de TVP, EP y de EP mortal sin aumento de sangrados mayores.

Posteriormente, con la aparición de las HBPM numerosos estudios cuestionaron si éstas eran tan eficaces como la HNF en la profilaxis antitrombótica en los pacientes quirúrgicos. Con este fin, Mismetti *et al.*²⁰³ realizaron un metaanálisis con 51 estudios que sumaban un total de 48.624 pacientes. Se demostró que las HBPM eran al menos tan efectivas y seguras como la HNF.

El metaanálisis de Collins *et al.*¹⁹⁹ con más de 70 ensayos clínicos y un total de 16.000 pacientes procedentes de servicios de cirugía general, traumatología y urología, aporta datos contundentes sobre el beneficio del uso de la profilaxis con la HNF y la HBPM. El ensayo demostró que la profilaxis con estas heparinas perioperatorias prevenía aproximadamente la mitad de las EP y hasta dos terceras partes de las TVP asociadas a la intervención. Se produjo también una

reducción significativa de las muertes atribuidas a la EP en el grupo de pacientes con profilaxis con heparina.

En el mismo año Clagett *et al.*²⁰⁰ realizaron otro metaanálisis para valorar la eficacia de la heparina a dosis bajas y distintos métodos de profilaxis mecánica en la cirugía general de alto riesgo. La heparina a dosis bajas demostró reducir significativamente la EP sin presentar eventos de sangrado mayor.

Las HBPM son tan seguras y eficaces como las HNF en la profilaxis de la ETV y además tienen una serie de ventajas añadidas como el no precisar de controles de laboratorio y su fácil dosificación y administración²⁰⁴.

El fondaparinux es un inhibidor directo y selectivo del factor Xa. Agnelli *et al.*²⁰⁵ realizaron un ensayo clínico con más de 2.000 pacientes sometidos a cirugía abdominal para evaluar si el fondaparinux reducía el riesgo de ETV con mayor eficacia que la HBPM (deltaparina). Los pacientes recibieron inyecciones subcutáneas una vez al día de fondaparinux 2,5 mg o de deltaparin 5.000 UI durante 5-9 días. La primera dosis de Fondaparinux se inició 6 horas después de la cirugía y las dos primeras dosis de deltaparina fueron de 2500 UI 12 horas antes de la cirugía y 12 horas después. La incidencia de la ETV fue del 4,6% en el grupo de fondaparinux frente al 6,1% en el grupo de deltaparina, con una reducción no significativa del riesgo relativo del 24,6% ($p=0,144$). La hemorragia mayor se observó en 3,4% de los tratados con fondaparinux y en el 2,4% de los tratados con deltaparina ($p=0,122$). El estudio demostró que el uso de fondaparinux postoperatorio fue al menos tan eficaz como la deltaparina en pacientes sometidos a cirugía abdominal.

En cirugía ortopédica mayor, incluyendo las fracturas de cadera, además de las artroplastias de rodilla y cadera, el fondaparinux resultó más eficaz que las HBPM para la reducción de la ETV pero con un aumento de las complicaciones hemorrágicas, sobre todo cuando la dosis inicial se inyectaba en las primeras seis horas tras acabar la intervención²⁰⁶. Por este motivo y por su elevado coste, en la actualidad apenas se utiliza en nuestro medio, salvo en caso de alergia a la heparina o historia de trombocitopenia inducida por la heparina.

8.3.3. Antivitamina K

La profilaxis antitrombótica con fármacos AVK como la warfarina se ha estudiado sobre todo en pacientes con patología traumatológica. Estos fármacos tienen como ventaja frente a las HBPM su administración oral, aunque requieren un control de laboratorio. Numerosos autores han comparado la eficacia de la warfarina frente a la HBPM. Heit *et al.*²⁰⁷ evaluaron la eficacia y seguridad de diferentes dosis de una HBPM (ardeparina sódica) frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR entre 2 y 3 como profilaxis antitrombótica después de una artroplastia de rodilla. Observaron que los pacientes que recibieron ardeparina a dosis de 50 U/Kg tuvieron una incidencia de ETV significativamente menor que los del grupo de warfarina sin una mayor tasa de eventos hemorrágicos. No encontraron diferencias significativas entre el grupo de warfarina y las dosis de ardeparina de 25 y 35 U/Kg.

Leclerc *et al.*²⁰⁸ también evaluaron la eficacia y seguridad de la warfarina frente a otra HBPM, la enoxaparina en dosis de 30 mg cada 12 horas, como prevención de la ETV en 670 pacientes sometidos a una artroplastia de rodilla. Los autores describieron resultados más favorables en el grupo de la enoxaparina, pues en estos pacientes se produjo una reducción significativa de la incidencia de la TVP en comparación con el grupo de warfarina, sin encontrar diferencias en tasas de complicaciones hemorrágicas.

Resultados similares obtuvieron Colwell *et al.*²⁰⁹ en un ensayo clínico con un mayor número de pacientes, 3.011, intervenidos de artroplastia de rodilla y de distribución aleatoria para recibir enoxaparina en dosis de 30 mg cada 12 horas o warfarina durante 3 meses. Se observaron tasas menores de ETV en el grupo de enoxaparina pero sólo durante el periodo de la hospitalización. Esta superioridad se perdía en el periodo comprendido entre el alta y los 3 primeros meses tras la intervención.

8.3.4. Anticoagulantes orales de acción directa

Dabigatrán, rivaroxaban y apixabán son los ACODs comercializados en España que tienen como indicación la prevención de la ETV en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

Gómez-Outes *et al.*²¹⁰ realizaron un metaanálisis para comparar la eficacia de la profilaxis en la ETV de los tres ACODs frente a la enoxaparina. Los autores después de analizar 16 ensayos clínicos con un total de 38.747 pacientes observaron que, en comparación con enoxaparina, el riesgo de ETV sintomática fue menor con rivaroxabán y similar con dabigatrán y apixaban. En comparación con enoxaparina, el riesgo relativo de hemorragia clínicamente relevante fue mayor con rivaroxabán y similar con dabigatrán y más baja con apixabán. Concluyen que la mayor eficacia de los ACODs se asocia generalmente con una mayor tendencia a la hemorragia, sin diferir significativamente entre ellos en su eficacia y seguridad.

Con el mismo objetivo que el anterior, Nieto *et al.*²¹¹ publicaron otro metaanálisis donde se describieron un beneficio estadísticamente significativo en la prevención de muerte por ETV, EP mayor y TVP proximal entre los pacientes que recibían ACODs frente a los que recibían enoxaparina 40 mg subcutáneos al día. En comparación con enoxaparina, rivaroxabán demostró superioridad seguido de apixaban y dabigatrán. La hemorragia grave y el sangrado clínicamente relevante fue similar con los ACODs y con enoxaparina. Rivaroxabán mostró mayor tendencia al sangrado que enoxaparina y apixabán presentó las tasas más bajas de hemorragia clínicamente relevante. En general, los ACODs mostraron una mayor eficacia y la misma seguridad en comparación con la dosis recomendada de enoxaparina después de la artroplastia total de cadera y rodilla.

En numerosos estudios se ha comparado cada uno de los ACODs por separado frente a enoxaparina. La eficacia de rivaroxabán en la prevención de la ETV tras el reemplazo total de cadera fue valorada en los estudios RECORD 1²¹² y RECORD 2²¹³, y tras el reemplazo total de rodilla en RECORD 3²¹⁴ y RECORD 4²¹⁵. El rivaroxabán se administraba en dosis de 10 mg una vez al día, tomados en las 6-10 horas previas a la intervención y posteriormente durante 2 semanas en el caso de artroplastia de rodilla y 5 semanas en la artroplastia de cadera. En los cuatro estudios, rivaroxabán demostró ser superior a la enoxaparina en la profilaxis de ETV con tasas similares de complicaciones hemorrágicas.

La eficacia de apixabán se estudió en el programa clínico "Apixabán Dose Orally *vs* Anticoagulation with Enoxaparin" (ADVANCE), que incluye tres ensayos clínicos de fase III para demostrar que apixabán era tan efectivo como la

enoxaparina subcutánea en pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla (ADVANCE-1²¹⁶ y ADVANCE-2²¹⁷ o de cadera (ADVANCE-3)²¹⁸. La dosis de apixaban era de 2,5 mg dos veces al día, tomados entre las 12 y 24 horas después de la intervención y continuando durante 10-14 días en la artroplastia de rodilla o 32-38 días en la artroplastia de cadera. La enoxaparina se administraba en dosis de 40 mg al día en el ADVANCE 2 y 3 y en dosis de 30 mg cada 12 horas en el estudio ADVANCE-1. En comparación con enoxaparina en dosis de 30 mg cada 12 horas, apixabán 2,5mg administrado dos veces al día no cumplió uno de los criterios de no inferioridad en prevención de ETV, pero se asoció a menor riesgo de hemorragia. En comparación con enoxaparina 40 mg al día, apixabán fue superior sin aumentar el riesgo de hemorragia.

Tres grandes ensayos clínicos de no inferioridad han comparado la eficacia y seguridad de dabigatrán comparado con enoxaparina: RE-MODEL²¹⁹, RE-NOVATE²²⁰ y RE-MOBILIZE²²¹. En los tres se empleó dabigatrán 110 mg por vía oral y se inició en las primeras cuatro horas tras completar la cirugía, continuando después con 220 mg una vez al día. Los estudios RE-MODEL²¹⁹ y RE-MOBILIZE²²¹ se realizaron con pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla con dosis de heparina de 40 mg al día y 30 mg cada 12 horas respectivamente, durante aproximadamente 10 días. El estudio RE-NOVATE²²⁰ se realizó en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera, donde la profilaxis con dabigatrán o enoxaparina 40 mg al día se mantenía durante 28-35 días. En los tres estudios dabigatrán demostró ser al menos tan eficaz como la heparina subcutánea con unas tasas similares de complicaciones hemorrágicas.

8.4. PROFILAXIS MECÁNICA

Varios metaanálisis han demostrado que los métodos de compresión mecánica reducen significativamente la incidencia de TVP postoperatoria. Roderick *et al.*¹⁵⁴ publicaron un metaanálisis que incluyó 123 ensayos clínicos con el fin de evaluar los beneficios en términos de reducción del riesgo de TVP, EP y de hemorragia mayor con el uso de profilaxis mecánica en pacientes mayoritariamente quirúrgicos. Entre todos los ensayos se observó un 9% de incidencia de la TVP en comparación con un 21,9% del grupo control, lo que

corresponde a una reducción de la probabilidad de TVP del 63%. No se encontraron diferencias entre los distintos tipos de profilaxis mecánica. En los ensayos en los que se evaluaba la adición de un agente farmacológico a un método de compresión mecánica mostraron una reducción altamente significativa de la TVP. Por estos motivos los autores concluyeron que en ausencia de una contraindicación clara, como una enfermedad arterial periférica severa, los pacientes que van a ser sometidos a un proceso quirúrgico se benefician de un método mecánico de profilaxis antitrombótica independientemente del riesgo de ETV que presenten.

En el metaanálisis de Sachdeva *et al.*²²² se estudió el uso de las medias de compresión graduadas como método de profilaxis antitrombótica, ya fuese como tratamiento único o unido otro método de profilaxis. Estuvo formado por 19 ensayos clínicos de distribución aleatoria que sumaban un total de 1.064 pacientes. De los 19 estudios, nueve incluían pacientes de cirugía general, seis de cirugía ortopédica y sólo un paciente ingresado por patología médica. Las medias de compresión graduada se colocaban el día antes de la cirugía o el mismo día de la intervención y se dejaban hasta el alta o hasta que el paciente recuperase la movilidad. El grupo de pacientes que usó las medias de compresión obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de eventos de TVP (9% de TVP en el grupo de medias frente a un 21% en el grupo control). Los autores concluyen que el uso de medias es efectivo en la reducción del riesgo de TVP en pacientes ingresados, con una fuerte evidencia en aquellos sometidos a procedimientos de cirugía general o traumatología.

8.5. PRESCRIPCIÓN REAL DE LA PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES QUIRÚRGICOS Y TRAUMATOLÓGICOS

El estudio ENDORSE⁶⁴, estudio transversal, multinacional, diseñado para evaluar el riesgo de ETV en pacientes de más de 30 países, puso de manifiesto que el 64% de todos los pacientes quirúrgicos encamados presentaban un riesgo alto de sufrir una ETV según las directrices del ACCP de 2004 y que de ellos solo un 59% recibían profilaxis antitrombótica adecuada.

En un subanálisis del estudio ENDORSE¹⁷⁶ que incluía únicamente a los pacientes de hospitales españoles, se observó que del 74% de los pacientes quirúrgicos en riesgo recibieron profilaxis antitrombótica el 82% de ellos. Estas cifras son mejores que las de la mayoría de países participantes en el estudio, pero fue llamativa la escasa utilización de métodos mecánicos en pacientes con contraindicación para recibir tratamiento farmacológico.

Arcelus *et al.*²²³ en un estudio del Registro RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica) recogieron 1.602 pacientes con una ETV sintomática postoperatoria para analizar en ellos la presentación clínica y el curso evolutivo de la ETV. Se observó que la ETV se produjo en el 25% de los casos en el postoperatorio de cirugía ortopédica, en el 13% de las cirugías oncológicas y en el 63% de otras cirugías. El porcentaje de pacientes que presentó una EP (48%, 48% y 50% respectivamente) el tiempo desde la cirugía a la aparición de la ETV (22, 21 y 15 días respectivamente), la incidencia de EP fatal (1,3%, 1,4% y 0,8%) y la incidencia de sangrado mayor de (2,3%, 2,9% y 0,2% respectivamente) fue similar entre los tres grupos. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que recibieron profilaxis (96%, 76% y 52%) fue significativamente menor en aquellos pacientes con cirugías distintas a la ortopédica o a la oncológica.

9. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN OTROS GRUPOS DE PACIENTES

9.1. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

En 1868, Armand Trousseau, fue uno de los primeros médicos en describir la asociación entre la ETV y el cáncer. Desde entonces muchos estudios han confirmado esta asociación y han demostrado que la incidencia de trombosis venosa entre los pacientes con cáncer es más alta que en la población general. La tromboprofilaxis en pacientes con cáncer y alto riesgo trombótico podría mejorar su pronóstico⁴².

Heit *et al.*²²⁴ diseñaron un estudio poblacional de casos y controles con 625 pacientes de Minnesota que habían sufrido una TVP o una EP en un periodo de 15 años y 625 controles sanos, para conocer el impacto de los factores de riesgo en la incidencia de la ETV. Observaron que el cáncer se relaciona con una quinta parte de los casos de ETV en la población.

El cáncer representa uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la ETV, estando presente entre el 20% y el 30% de los nuevos diagnósticos. Estos pacientes tienen más riesgo de padecer una ETV que la población general con riesgo relativo de entre 4 y 7²²⁵.

Los datos epidemiológicos indican que el riesgo de ETV en los pacientes con cáncer es muy alto por lo que es necesario implementar una estrategia profiláctica eficaz. En estos pacientes los métodos de tromboprofilaxis también se dividen entre farmacológicos y mecánicos aunque existe poca evidencia sobre la eficacia de los últimos empleados específicamente en la población oncológica. La profilaxis mecánica suele emplearse en combinación con la farmacológica en pacientes ingresados, usándose en monoterapia sólo cuando los fármacos están contraindicados. Actualmente se considera a la HBPM como el fármaco de elección en las principales indicaciones de profilaxis en pacientes oncológicos²²⁶.

9.1.1. Pacientes oncológicos hospitalizados por causas médicas

En el paciente médico oncológico hospitalizado se suman diferentes factores de riesgo para el desarrollo de ETV: los relacionados con el propio paciente, los relacionados con la enfermedad oncológica y su tratamiento, los relativos al proceso agudo y los derivados de la falta de movilidad asociada al ingreso hospitalario²²⁶.

Como se ha analizado anteriormente, numerosos estudios han evaluado el beneficio de la profilaxis de la ETV en pacientes ingresados por patología médica, pero ninguno se ha desarrollado específicamente con pacientes oncológicos. Aunque estos datos no pueden extrapolarse a los pacientes con cáncer y sabiendo que este grupo de pacientes tiene factores de riesgo adicionales para padecer una ETV se asume el beneficio de la profilaxis en estos pacientes. De esta manera el consenso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)²²⁶, la guía de la “American Society on Clinical Oncology” (ASCO)²²⁷ y la guía de la “European Society of Medical Oncology” (ESMO)²²⁸ recomiendan la profilaxis con fármacos anticoagulantes independientemente del tipo de cáncer o del grado de extensión. Los fármacos recomendados son la HBPM, fodaparinux o HNF. La profilaxis debe mantenerse durante toda la hospitalización y puede continuar tras el alta en función de las características del paciente.

9.1.2. Pacientes oncológicos ambulatorios en tratamiento con quimioterapia

Tanto los tratamiento hormonales como los quimioterápicos sistémicos aumentan de forma significativa el riesgo de ETV, ya que estos tratamientos dañan el endotelio vascular. Numerosos estudios han tratado de analizar el efecto de la profilaxis antitrombótica en este grupo de pacientes. Los cuatro estudios que se exponen a continuación han demostrado el beneficio de la profilaxis con HBPM o heparina de ultra-bajo peso molecular (HUBPM), sin embargo ninguno ha demostrado disminuir la supervivencia global²²⁹.

El estudio SAVE-ONCO²³⁰ evaluó la eficacia y seguridad de semuloparina (HUBPM) en 3.212 pacientes con metástasis o tumores de órgano sólido localmente avanzado que iniciaban un tratamiento quimioterápico. Se observó

que la semuloparina reducía la incidencia de eventos tromboembólicos en comparación con placebo sin un aumento de hemorragia mayor.

El estudio PROTECHT²³¹ analizó 1.150 pacientes con cáncer de pulmón, gastrointestinal, páncreas, mama o de cabeza y cuello que fueron asignados de manera aleatoria para recibir nadroparina subcutánea o placebo. Se observó que la nadroparina reducía la incidencia de eventos tromboembólicos sin presentar mayores tasas de eventos hemorrágicos.

CONKO-004²³² es un ensayo clínico con 312 pacientes con cáncer de páncreas inoperable en tratamiento quimioterápico ambulatorio que fueron distribuidos aleatoriamente para recibir quimioterapia sola o acompañada de enoxaparina profiláctica. Se observó una reducción significativa de la incidencia de ETV sin aumento de eventos hemorrágicos en el grupo de la HBPM.

Maraveyas *et al.*²³³ realizaron un ensayo clínico con 123 pacientes con cáncer pancreático avanzado que fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento quimioterápico con gemcitabina o con gemcitabina asociada a deltaparina. Demostraron una reducción de la incidencia de eventos tromboembólicos venosos y una desaparición de los eventos tromboembólicos mortales a los 100 días en la rama del estudio de deltaparina.

En 2014 se publicaron dos metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la profilaxis antitrombótica en pacientes sometidos a tratamientos quimioterápicos ambulatorios.

Akl *et al.*²³⁴ diseñaron un metaanálisis con 15 ensayos clínicos que sumaban más de 7.000 pacientes. Observaron que la heparina se asociaba con una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de la ETV, pero también con un aumento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas leves.

Di Nisio *et al.*²³⁵ en otro metaanálisis con un total de 21 estudios y 9.861 pacientes, observaron que la tromboprolifaxis con HBPM y con semuloparina reducía significativamente (en un 47% y en un 64% respectivamente) la incidencia de ETV sintomática en pacientes oncológicos que recibían quimioterapia de manera ambulatoria. Debido a que los intervalos de confianza sobre las estimaciones de hemorragia mayor fueron amplios, no puede excluirse un aumento de riesgo de sangrado clínicamente relevante, por lo que los autores recomiendan usar la profilaxis con precaución y no de manera rutinaria en este grupo de pacientes.

La guía del ACCP publicada en 2012¹⁴⁰, aunque no recomienda de forma rutinaria la tromboprofilaxis con heparina en los pacientes ambulatorios, sugiere su uso en pacientes con tumores sólidos que tengan factores de riesgo adicionales para la ETV y que presentan un bajo riesgo de sangrado. Es por ello que antes de decidir si se debe prescribir una profilaxis antitrombótica o no, en este grupo de pacientes es necesario realizar una correcta valoración del riesgo, ya que en ellos el objetivo principal es reducir la mortalidad y no solo la incidencia de ETV.

9.2. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO

La ETV es una de las complicaciones más frecuentes durante el embarazo y el puerperio. El riesgo de ETV es entre 4 y 5 veces mayor entre las mujeres gestantes que entre las no gestantes²³⁶. En el puerperio este riesgo llega a ser hasta 20 veces mayor. La prevalencia de eventos tromboembólicos durante el embarazo es aproximadamente de dos por cada 1.000 partos, siendo el 20% de estos eventos tromboembolismos arteriales y el otro 80% venosos²³⁷.

Aproximadamente el 80% de las eventos tromboembólicos en el embarazo son TVP y el 20% restante son EP. Cuando la mujer embarazada presenta una TVP, suele ser con mayor frecuencia proximal y masiva. La trombosis venosa pélvica supone menos del 1% de todos los casos de TVP en la población general, pero llegan a suponer el 10% entre las mujeres embarazadas y las sometidas a cirugía pélvica²³⁷.

La EP supone la principal causa de muerte materna en el mundo desarrollado con una tasa de mortalidad asociada entre 1,1 y 1,5 por 100.000 partos tanto en Estados Unidos como en Europa²³⁸.

El periodo de mayor riesgo de ETV ocurre en el postparto con una incidencia entre 2,5 y 9,9 por 1.000 mujeres y año con un riesgo entre 21 y 84 veces mayor comparado con las mujeres no embarazadas y no puérperas. Este mayor riesgo de sufrir una ETV tras el parto permanece elevado durante los 12 meses siguientes, aunque a partir de la sexta semana el riesgo desciende de manera considerable^{239,240}.

9.2.1. Factores de riesgo

El incremento del riesgo de sufrir una ETV en la gestación y en el puerperio es debido tanto a la alteración del flujo venoso ocasionada por la obstrucción mecánica del útero como por el estado de hipercoagulabilidad que se produce a lo largo de la gestación y cuyo objetivo es prevenir la hemorragia del parto. Durante el embarazo la mayoría de los factores de la coagulación aumentan (Factor II, VII, IX, XII y factor von Willebrant) y se procede un descenso de los niveles y de la actividad de la proteína S, una resistencia adquirida a la proteína C activada y una reducción en la actividad del sistema fibrinolítico. Todas estas modificaciones van a favorecer el desarrollo de trombosis en el sistema venoso de la mujer embarazada^{237, 241}.

El factor de riesgo más importante de la ETV en el embarazo y en el puerperio es el antecedente de ETV previo. En este grupo de mujeres se estima una tasa de ETV entre 15% y el 25%. Pagbinger *et al.*²⁴², en un estudio realizado con 159 pacientes, obtuvieron unas tasas de recurrencia de ETV en el embarazo del 2,4% al 12,2% en mujeres que no recibieron profilaxis. Estas cifras disminuían notablemente, hasta en un 2,4% las mujeres que habiendo presentado una ETV previa y recibían tratamiento profiláctico.

Además de los factores de riesgo de la población general se consideran factores de riesgo en este grupo de mujeres: la gestación múltiple, la hiperémesis, episodios hemorrágicos previos al parto, el parto por cesárea, la infección postparto, la hemorragia postparto y recibir transfusión sanguínea²⁴³.

9.2.2. Profilaxis farmacológica

La HBPM no atraviesa la barrera placentaria y es el fármaco de elección para la profilaxis de la ETV durante la gestación y el puerperio. Los fármacos AVK (acenocumarol y warfarina) atraviesan la barrera placentaria y pueden ser teratógenos, sobre todo cuando se usan durante el primer trimestre del embarazo, por lo que debe evitarse su uso durante la gestación. Estos fármacos no se excretan por la leche materna y pueden ser utilizados con seguridad en la mujer durante la lactancia²⁴⁴.

La mayoría de las guías clínicas sobre el manejo de la profilaxis en mujeres gestantes se basan en la extrapolación de datos obtenidos de las mujeres no gestantes y en estudio observacionales. Una revisión sistemática sobre la tromboprofilaxis en las gestantes y puérperas donde se revisan 16 ensayos clínicos con un total de 2.592 pacientes, concluye que la información disponible hasta el momento es insuficiente para realizar recomendaciones firmes²⁴⁵.

Las recomendaciones para el uso de la profilaxis con HBPM durante el embarazo varían según las guías que se consulten. La guía americana del ACCP²⁴⁴ solo indica el uso de la profilaxis farmacológica durante el embarazo en las mujeres portadoras de una mutación homocigota para Factor V Leiden o de la mutación 20210 del gen de la protrombina con historia familiar de primer grado de ETV, y las que tienen un antecedente de ETV en relación con un embarazo previo, exposición a estrógenos o de carácter idiopático. Tras el parto el ACCP²⁴⁴ recomienda que deberían recibir profilaxis con HBPM durante 6 semanas las mujeres con trombofilia de alto riesgo (homocigotas Factor V Leiden o mutación 20210 protrombina), y las portadoras de una trombofilia de bajo riesgo (el resto de trombofilias) con historia familiar de ETV, así como todas aquellas mujeres que han tenido una ETV previa independientemente de los factores que la desencadenaron.

La Sociedad de Obstetras y Ginecólogos Canadienses (SOGC), en su guía de práctica clínica sobre el manejo del tromboembolismo venoso publicada en 2014²⁴⁶, recomienda el uso de profilaxis durante la gestación en aquellas pacientes con riesgo absoluto de ETV mayor al 1%. Consideran situaciones de riesgo el antecedente de ETV previa (ya sea idiopática, relacionada con anticonceptivos hormonales o con una gestación anterior), la ETV previa relacionada con un factor de riesgo transitorio en portadoras de una trombofilia de bajo riesgo, gestantes asintomáticas portadoras de trombofilias (mutación homocigota del Factor V Leiden, mutación homocigota 20210 del gen de la protrombina, trombofilias combinadas, o déficit de antitrombina III), cirugía no obstétrica durante el embarazo y reposo en cama estricto durante 7 o más días en una mujer con un índice de masa corporal $> 25 \text{ kg/m}^2$ en su primera visita antenatal. Recomiendan administrar dosis intermedias o terapéuticas de HBPM en las mujeres con antecedente de ETV y una trombofilia de alto riesgo (déficit de antitrombina III o síndrome antifosfolípido) que no recibían anticoagulación previa.

La guía británica “Royal College of Obstetricians and Gynaecologists” (RCOG)²⁴⁷ recomienda la profilaxis durante el embarazo y durante seis semanas tras el parto además de en los casos de antecedente de ETV previa o trombofilia conocida en aquellas mujeres que reúnan cuatro o más factores de riesgo ya sean preexistentes (enfermedades médicas, edad mayor de 35 años, IMC mayor de 30 Kg/m², mas de tres partos previos, hábito tabáquico, venas varicosas complicadas o paraplejia), relacionados con el proceso obstétrico (embarazo múltiple, preeclampsia) o de nueva aparición (procedimiento quirúrgico durante el embarazo o puerperio, fractura ósea, hiperémesis o estado de deshidratación).

II- HIPÓTESIS

1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

- Comparar el resultado de la aplicación de las escalas de predicción de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa Padua, PRETEMED, IMPROVE y los criterios del estudio MEDENOX a pacientes hospitalizados por patologías médicas agudas permitiría conocer la concordancia existente entre ellas.

2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

- Valorar la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa, de los eventos isquémicos arteriales, de los eventos hemorrágicos y de las defunciones a los 30 y a los 90 días del ingreso hospitalario por una patología médica aguda permitiría mejorar la implementación de la profilaxis antitrombótica.
- Aplicar las escalas predictoras Padua, PRETEMED e IMPROVE y los criterios del estudio MEDENOX y la de riesgo hemorrágico IMPROVE permitirían conocer el riesgo tromboembólico y hemorrágico de los pacientes hospitalizados en Servicios Médicos, así como la capacidad predictiva de las mismas.
- Conocer la adecuación de la prescripción de tromboprofilaxis conseguiría mejorar la indicación de la misma.
- Estudiar los factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa permitiría mejorar la prescripción de profilaxis antitrombótica y disminuir la incidencia de eventos tromboembólicos venosos, isquémicos arteriales, hemorrágicos y las defunciones ocurridas en los 90 días siguientes al ingreso hospitalario.

III- OBJETIVOS

1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Evaluar la concordancia existente entre las escalas de predicción de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa Padua, PRETEMED, IMPROVE y los criterios del estudio MEDENOX.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa, de los eventos isquémicos arteriales, de los eventos hemorrágicos y de las defunciones a los 30 y a los 90 días del ingreso hospitalario por una patología médica aguda.
- Analizar el riesgo tromboembólico venoso calculado según la aplicación de las escalas predictoras Padua, PRETEMED e IMPROVE y los criterios del estudio MEDENOX.
- Conocer el riesgo hemorrágico calculado según la aplicación de la escala IMPROVE.
- Valorar la capacidad predictiva de eventos tromboembólicos venosos, así como de isquemia arterial, hemorragia o defunción de las escalas Padua, PRETEMED, IMPROVE y los criterios del estudio MEDENOX.
- Valorar la capacidad predictiva de eventos hemorrágicos de la escala de escala IMPROVE.
- Evaluar la tasa de prescripción de tromboprolifaxis así como su correcta indicación en los pacientes ingresados en Servicios Médicos.
- Estudiar los factores de riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa y su relación con la prescripción de profilaxis antitrombótica.
- Determinar la relación entre los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y la incidencia de eventos tromboembólicos venosos, isquémicos arteriales, hemorrágicos así como las defunciones, ocurridos a los 30 y 90 días desde el ingreso en un Servicio Médico.

IV.- MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio multicéntrico observacional analítico de cohortes prospectivo entre Marzo y Septiembre de 2013 en el que han participado 4 hospitales públicos de la Región de Murcia: el Hospital General Universitario Santa Lucía (HUSL) de Cartagena, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA) de Murcia, Hospital General Universitario Morales Meseguer (HUMM) de Murcia y Hospital Rafael Méndez (HRM) de Lorca.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del área sanitaria 2 de la Región de Murcia. (Anexo 1).

2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población del estudio estuvo formada por los pacientes que ingresaron desde el Servicio de Urgencias a un Servicio Médico de alguno de los 4 hospitales anteriormente señalados durante el periodo de tiempo de un mes y que cumplieron los criterios de inclusión.

Se consideraron pacientes candidatos a participar en el estudio a aquellos con una edad igual o superior a 18 años, cuyo motivo de ingreso hospitalario fuese una patología médica pero distinta a la ETV, que ingresasen en un Servicio Médico y que firmasen el consentimiento informado de participación.

Se excluyeron a todos los pacientes que ingresaron de manera programada, a aquellos que recibían fármacos anticoagulantes de forma crónica, los que ingresaron en un Servicio Quirúrgico, los que presentaron una patología médica pero subsidiaria de intervención quirúrgica en los días siguientes a su ingreso hospitalario y los que sufrieron en el momento del ingreso una hemorragia activa o se tuvo una alta sospecha diagnóstica de la misma.

Los cuatro hospitales participantes en el estudio (HUSL, HUVA, HUMM y HRM) pertenecen a las áreas de salud de la Región de Murcia 2, 1, 6 y 3, respectivamente con una población total de 909.389 habitantes censados²⁴⁸.

3. METODOLOGÍA PARA LA RECOGIDA DE DATOS

Durante el periodo de tiempo de un mes se valoraron a todos los pacientes ingresados en los Servicios Médicos de cada uno de los hospitales incluidos en el estudio y se seleccionaron a los pacientes participantes según los criterios expuestos anteriormente. Esta selección se realizó de manera consecutiva siendo el HUSL el primero en realizar la recogida de datos, seguido del HUVA, HUMM y por último el HRM, teniendo por tanto una duración total de 4 meses.

Durante el día 1 y 2 de ingreso, se recogieron los datos demográficos, clínicos, terapéuticos y analíticos mediante entrevista con el paciente y/o familiares. Además se calculó el riesgo de ETV según las escalas Padua, PRETEMED, IMPROVE y los criterios del estudio MEDENOX y el riesgo hemorrágico con la escala IMPROVE.

Durante el ingreso se realizó un seguimiento clínico y se observó el desarrollo de eventos tromboembólicos venosos, eventos isquémicos arteriales, complicaciones hemorrágicas y defunciones. El seguimiento del desarrollo de estos eventos clínicos tras el alta se continuó mediante la recogida de datos a través de la historia clínica electrónica, en caso de que existiese algún contacto posterior al alta y mediante entrevista telefónica con el paciente y/o familiares. En este seguimiento se distinguieron las incidencias de eventos en dos momentos, a los 30 días y a los 90 días desde el ingreso.

A través de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias (FFIS) de la Región de Murcia y mediante un concurso público se contrató a una persona encargada de realizar el trabajo de campo: valoración de la historia clínica, entrevista telefónica con los pacientes y/o familiares, cumplimentación de los formularios y volcado de los datos en las hojas de cálculo. Este contrato fue posible gracias a la donación desinteresada y no restringida de “Sanofi-Aventis”.

4. VARIABLES

Las variables del estudio incluyeron características demográficas, analíticas, terapéuticas, factores de riesgo conocidos de ETV y de hemorragia y los eventos clínicos ETV, isquemia arterial, hemorragia y defunción ocurridos a los 30 y 90 días desde el ingreso. Entre los factores de riesgo de ETV se incluyeron todos los ítems de la escala de predicción de riesgo tromboembólico venoso estudiadas en este trabajo (Padua, PRETEMED, IMPROVE y los criterios MEDENOX). Entre los factores de riesgo hemorrágico recogidos también incluyeron los ítems de la escala de predicción de riesgo hemorrágico del estudio IMPROVE.

4.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Las variables demográficas recogidas en el estudio fueron las siguientes:

- **Sexo.** Variable cualitativa nominal dicotómica: varón o mujer
- **Edad.** Variable cuantitativa continua. Medida en años.
- **Edad mayor a 40 años.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Edad mayor a 60 años.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Edad mayor a 70 años.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Altura.** Variable cuantitativa continua. Medida en metros.
- **IMC.** Variable cuantitativa continua. Calculado como el peso medido en kilos dividido entre la altura medida en metros elevada al cuadrado.
- **Obesidad.** Variable cualitativa nominal dicotómica: si o no. Definida por un IMC superior a 30.

4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Las siguientes fueron las variables relacionadas con la estancia hospitalaria recogidas en el estudio:

- **Hospital de ingreso.** Variable cualitativa nominal. Valorada en 4 categorías: HUSL, HUVA, HMM, HRM.

- **Servicio médico.** Variable cuantitativa nominal. Valorada en 12 categorías: Medicina Interna, Medicina Infecciosa, Neurología, Oncología, Neumología, Cardiología, Hematología, Reumatología, M. Digestiva, Nefrología, Endocrinología, Otros.
- **Número de días de ingreso hospitalario.** Variable cuantitativa continua. Medida en días.
- **Número de factores de riesgo presentados por paciente.** Variable cuantitativa continua.

4. 3. VARIABLES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS RELACIONADAS CON EL PERIODO DE ESTUDIO

Las variables clínicas y terapéuticas relacionadas con el periodo de estudio fueron las siguientes:

- **Profilaxis farmacológica.** Variable cualitativa nominal. Valorada en 3 categorías: enoxaparina, bempiparina y fondaparinux.
- **Dosis de profilaxis farmacológica.** Variable cualitativa nominal. Valorada en 8 categorías: enoxaparina 10 mg, 20mg, 30 mg, 40 mg y 60 mg; bempiparina 2500 UI y 3500 UI y fondaparinux 2,5 mg.
- **Profilaxis mecánica con medias de compresión.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **ETV.** Variable cualitativa nominal. Definida como la presencia de EP, TVP o ambas a los 30 días y a los 90 días desde el ingreso y valoradas esas 3 categorías.
- **Evento hemorrágico.** Variable cualitativa nominal. Definidas como hemorragias al menos clínicamente relevantes y clasificadas en 5 categorías: hemorragia digestiva alta, hemorragia digestiva baja, hemoptisis, hemorragia cerebral y hematuria ocurridas durante los 30 días y 90 días siguientes al día del ingreso hospitalario.
- **Evento isquémico arterial.** Variable cualitativa nominal. Valorada en 3 categorías: ictus isquémico, infarto de miocardio e isquemia arterial de

extremidades ocurridas durante los 30 días y 90 días siguientes al día del ingreso hospitalario.

- **Defunción.** Variable cualitativa nominal dicotómica: si o no. Definida como toda defunción ocurrida durante los 30 días y 90 días siguientes al día del ingreso hospitalario.
- **Tratamiento habitual antiagregantes.** Variable cualitativa nominal dicotómica: si o no. Definida como la toma de antiagregantes habitual previa al ingreso.
- **Tratamiento con estatinas.** Variable cualitativa nominal dicotómica: si o no. Definida como la toma de estatinas habitual previa al ingreso.
- **Tratamiento con Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).** Variable cualitativa nominal dicotómica: si o no. Definida como la toma de AINEs habitual previa al ingreso.

4.4. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y DE HEMORRAGIA

Los factores de riesgo de ETV y hemorragia fueron los siguientes:

- **Hábito tabáquico.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definido como el hábito tabáquico activo o no activo pero presente en los últimos 10 años.
- **Hábito tabáquico superior a 35 cigarrillos/día.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Hábito enólico.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como la ingesta activa de más de 30 gr de alcohol al día.
- **ETV previa.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como el antecedente previo de TVP de EP o de ambos, excluyendo las trombosis venosas de venas superficiales.
- **Insuficiencia venosa crónica de miembros inferiores:** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como el conjunto de cambios morfológicos y funcionales producidos por la estasis venosa de larga evolución en los miembros inferiores que dan lugar a una clínica variada desde dilatación venosa superficial mínima a úlceras venosas.

- **Venas varicosas.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como la presencia de venas dilatadas, tortuosas, subcutáneas superiores a 3 milímetros de diámetro.
- **Trombosis venosa superficial previa:** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como el antecedente de evento trombótico en venas superficiales de los miembros inferiores.
- **Insuficiencia cardíaca.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como cualquier estadio de la clasificación de la “New York Heart Association” (NYHA) ya sea de forma crónica o de manera aguda durante el ingreso.
- **Insuficiencia cardíaca clase funcional III-IV de la NYHA.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como antecedente presentado de forma crónica y de manera aguda durante el ingreso.
- **Infarto agudo de miocardio.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Insuficiencia respiratoria grave.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como una presión parcial de O₂ inferior a 60 mmHg y/o presión parcial de CO₂ superior a 45 mmHg de forma crónica o de manera aguda durante el ingreso.
- **EPOC.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida por un índice FEV₁/FVC menor a 0,7 medido por espirometría.
- **Insuficiencia renal.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como un aclaramiento de creatinina (método de Cockcroft-Gault) menor a 60 mL/min.
- **Síndrome nefrótico.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Movilidad reducida durante 3 o más días.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no
- **Encamamiento durante más de 4 días.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no
- **Inmovilización durante más de 7 días.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no
- **Ingreso hospitalario en los últimos 6 meses.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no

- **Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como ingreso en UCI durante el ingreso hospitalario del periodo de estudio.
- **Portador de catéter venoso central.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como el haber sido portador de CVC en algún momento durante el ingreso
- **Traumatismo o cirugía en el último mes.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Parálisis aguda de miembros inferiores.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Infección aguda.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como cualquier infección ocurrida en el último mes.
- **Sepsis.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como cualquier infección con criterios de sepsis ocurrida en el último mes.
- **Enfermedad neurológica aguda.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como cualquier enfermedad neurológica ocurrida en el último mes.
- **Enfermedad reumatológica aguda.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como dolor lumbar agudo (dolor ciático o por compresión vertebral ya sea causado por osteoporosis o tumoral), artritis aguda o episodio de artritis reumatoide ocurrido en el último mes.
- **Infección VIH.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Diabetes mellitus.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Cáncer activo en tratamiento quimioterápico.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Cáncer.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definido por aquellas neoplasias sin tratamiento activo, en remisión o curadas en los últimos 10 años.
- **Mieloma en tratamiento con quimioterapia.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Enfermedad inflamatoria intestinal.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida por el diagnóstico previo de enfermedad de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

- **Hemorragia mayor en los últimos tres meses.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Úlcera gastrointestinal activa.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Trombofilia:** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como el antecedente de déficit de proteínas anticoagulantes (antitrombina, proteína C o proteína S), factor V de Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina o síndrome antifosfolípido.
- **Hiperhomocisteinemia.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Periodo de embarazo-puerperio.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como el periodo de tiempo desde el diagnóstico médico del embarazo hasta 6 semanas después del parto.
- **Anemia.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no. Definida como hemoglobina menor a 12 gr/dl en mujeres y menor a 13 en hombres.
- **Recuento de plaquetas menor a $50 \times 10^9/L$.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Tratamiento activo con antipsicóticos.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Tratamiento activo con antidepresivo.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Tratamiento activo hormonal sustitutivo.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Tratamiento activo con anticonceptivos hormonales orales.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Tratamiento activo con tamoxifeno.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.
- **Tratamiento activo con inhibidores de la aromatasa.** Variable cualitativa nominal dicotómica: sí o no.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó el análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio, utilizando media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico para las variables continuas y las frecuencias y porcentajes así como el intervalo de confianza al 95% para las variables cualitativas.

5.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

Este análisis se realizó con el propósito de conocer qué variables se relacionaban significativamente entre sí. Para ello se utilizó la prueba χ^2 de Pearson y el test exacto de Fisher cuando las condiciones de su aplicación así lo indicaba. La comparación de dos grupos en las variables continuas se realizó mediante el test t de Student o U de Mann-Whitney para variables con distribución normal o que no siguieran dicha distribución, respectivamente.

5.3. ANÁLISIS DE LA CONCORDANCIA

Para medir la concordancia se utilizó el índice Kappa (IK), medida estadística que ajusta el efecto del azar en la proporción de la concordancia observada para elementos cualitativos. Se trata de una medida más robusta que el simple cálculo del porcentaje de concordancia, ya que el IK tiene en cuenta el acuerdo que ocurre por azar, es decir resume la concordancia entre dos medidas de una variable eliminando una fracción de la concordancia debida al azar (la que se obtendría si las dos medidas no estuvieran relacionadas).

Se consideró una diferencia entre grupos o una relación entre variables significativa cuando el nivel de significación era menor de 0,05.

Para interpretar el valor de K se emplearon las siguientes relaciones: un valor de K menor a 0,20 se interpretó como una fuerza de concordancia pobre; un valor de K entre 0,21 y 0,40 se interpretó como una fuerza de concordancia débil; un valor de K entre 0,41 y 0,60 se interpretó como una fuerza de concordancia

moderada; un valor de K entre 0,61 y 0,80 se interpretó como una fuerza de concordancia buena y un valor de K entre 0,81 y 1,00 se interpretó como una fuerza de concordancia muy buena:

Valoración del índice Kappa	
Valor de k	Fuerza de la concordancia
<0,20	Pobre
0,21 – 0,40	Débil
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Buena
0,81 – 1,00	Muy buena

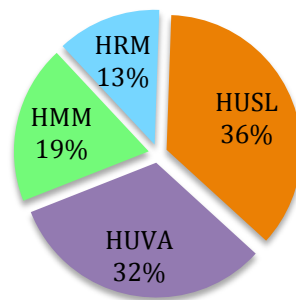
Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM© Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)© versión 22 para OS X©. Se estableció como significativo el test de dos colas con un valor p inferior a 0,05.

V.- RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

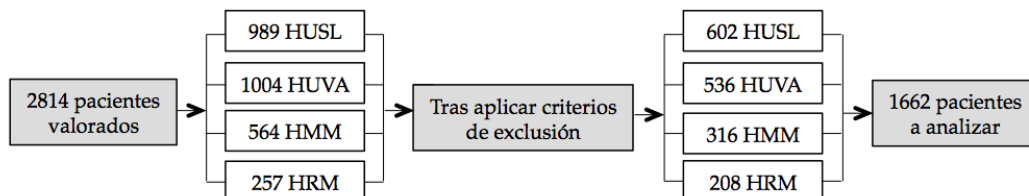
En total se evaluaron 2.814 pacientes, 1.152 (41%) fueron excluidos del análisis por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente el estudio estuvo formado por un total de 1662 pacientes: 602 (36%) procedentes del HUSL, 536 (32%) del HUVA, 316 (19%) del HMM y 208 (13%) del HRM. (Figura 1).

Figura 1: Hospitales de procedencia de los pacientes incluidos en el estudio.



El porcentaje de inclusión de cada hospital fue del 61% para el HUSL, 53% para el HUVA, 56% para el HMM y 81% para el HRM. (Figura 2).

Figura 2: Diagrama de selección de los pacientes participantes en el estudio.



1.1. DATOS DEMOGRÁFICO Y ANTROPOMÉTRICOS

Del total de pacientes estudiados 902 (54%) fueron varones y 760 (46%) mujeres con una edad media de 64 años (DE=18) y una mediana de edad de 68. Los pacientes presentaron una altura media de 165 cm (DE=9) y una mediana de altura de 165 cm. El peso medio fue de 74 kg (DE=16) kg y la mediana del peso de 74 kg. El IMC medio fue de 27 (DE=6) y su mediana de 27. (Tabla 15).

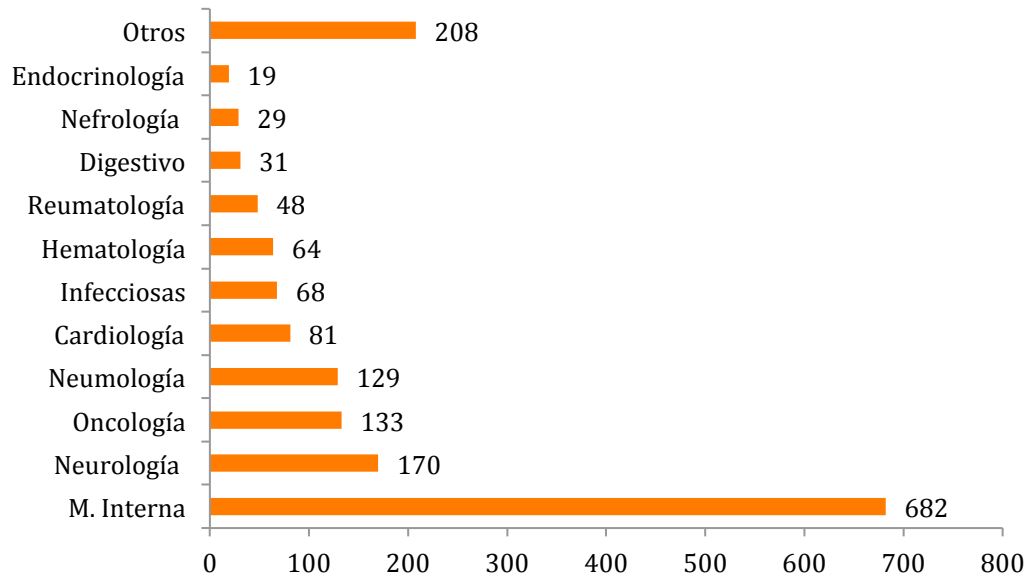
Tabla 15: Datos demográficos y antropométricos.

Sexo	Varón: 902 (54%) Mujer: 760 (46%)
Edad	Media: 64 años (DE=18) Mediana: 68, RIQ (79-53) = 26 años. Rango= 18-100 años
Altura	Media: 165 cm (DE=9) Mediana: 165, RIQ (170-160) = 10 cm. Rango = 137-193 cm
Peso	Media: 74 kg (DE=16) Mediana: 74, RIQ (84-63) = 21 Kg. Rango= 40-160 kg
IMC	Media: 27 (DE=6) Mediana: 27, RIQ (31-23)=8. Rango=13-59

1.2. SERVICIOS MÉDICOS DE INGRESO HOSPITALARIO

Los servicios médicos donde ingresaron los pacientes del estudio fueron los siguientes: Medicina Interna 682 (41%), Neurología 170 (10%), Oncología médica 133 (8%), Neumología 129 (7,8%), Cardiología 81 (4,7%), Enfermedades Infecciosas 68 (4,1%), Hematología 64 (3,7%), Reumatología 48 (2,9%), Aparato digestivo 31 (1,9%), Nefrología 29 (1,7%), Endocrinología 19 (1,1%) y otros 208 (13%). (Figura 3).

Figura 3: Distribución de los pacientes según el servicio hospitalario de ingreso.



1.3. ESTANCIA HOSPITALARIA

Los pacientes estuvieron ingresados una media de 8,1 días (DE=8) y una mediana de 6 días, IQR de 7 con un rango comprendido entre 0 y 97.

1.4. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Los pacientes del estudio presentaron una media de 3,7 (DE 1,8) factores de riesgo para ETV y una mediana de 3,7, un RIQ de 3 con un rango comprendido entre 0 y 10. El 75% de los pacientes del estudio presentó 3 o más factores de riesgo y el 54% 4 o más. (Figura 4 y 5).

Figura 4: Pacientes con 3 o más factores de riesgo.

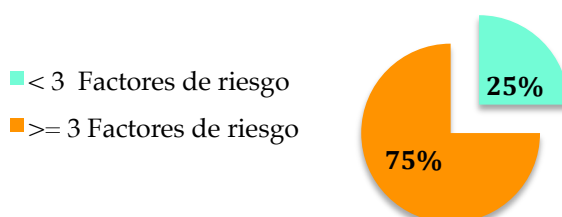
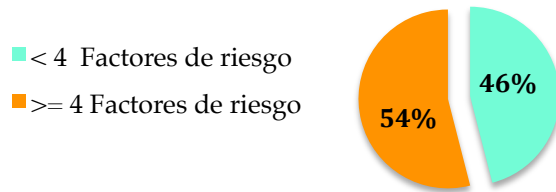


Figura 5: Pacientes con 4 o más factores de riesgo.



2. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Un total de 1070 (65%) de los pacientes del estudio recibieron profilaxis farmacológica de la ETV, ninguno de ellos recibió profilaxis mecánica. Los fármacos empleados fueron: enoxaparina en 986 casos (92%), bemiparina en 70 casos (6,5%) y fondaparinux en 14 (1,3%). (Figura 6 y 7).

Figura 6: Porcentaje de pacientes que recibieron profilaxis farmacológica.

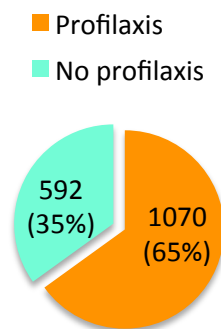
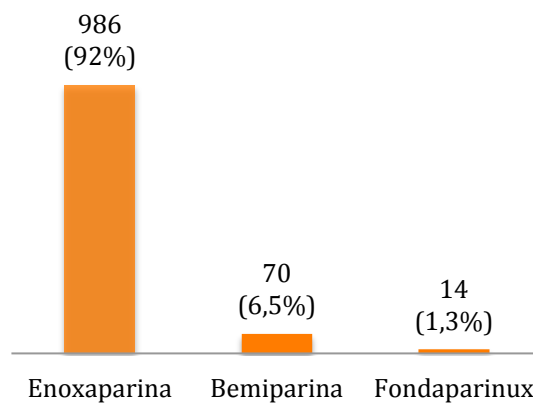


Figura 7: Fármaco empleado en la profilaxis.



La profilaxis farmacológica se empleó una media de 7,3 días (DE= 6,3) y una mediana de 6 días con un RIQ (9-3) de 6 y un rango comprendido entre 0 y 42 días.

Las dosis de enoxaparina empleadas fueron: 1000 Unidades Internacionales (UI) en 2 pacientes (0,2%), 2000 UI en 191 pacientes (18%), 3000 UI en 1 (0,1%), 4000 UI en 771 (72%) y 6000 UI en 21 (2%). Entre los pacientes que recibieron profilaxis con bemiparina, se empleó la dosis de 2500 UI en 4 casos (0,4%) y la de 3500 en 66 (6,2%). En todos los pacientes en los que se empleó fondaparinux se usó la dosis de 2,5 mg. (Tabla 16).

Tabla 16: Dosis de los fármacos empleados en la tromboprofilaxis.

Fármaco	Dosis
Enoxaparina	1000 UI: 2 (0,2%) 2000 UI: 191 (18%) 3000 UI: 1 (0,1%) 4000 UI: 771 (72%) 6000 UI: 21 (2%)
Bemiparina	2500 UI: 4 (0,4%) 3500 UI: 66 (6,2%)
Fondaparinux	2,5 mg: 14 (1,3%)

2.1. RELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y LA PRESCRIPCIÓN DE TROMBOPROFILAXIS

De los pacientes con 3 o más factores de riesgo de ETV recibieron profilaxis 899 (72%) y de los que presentaron menos de 3 factores de riesgo recibieron profilaxis 171 (41%), siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 3,68 (IC 95%: 2,92-4,64). (Tabla 17).

Tabla 17: Pacientes con 3 o más factores de riesgo y su relación con la prescripción de profilaxis.

		Profilaxis Si	Profilaxis No	P	OR (IC 95%)
≥ 3 factores de riesgo	Si	899 (72%)	248 (28%)	<0,001*	3,68 (2,92-4,64)
	No	171 (41%)	244 (59%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

De los pacientes con 4 o más factores de riesgo de ETV recibieron profilaxis 685 (76%) y de los que presentaron menos de 4 factores de riesgo 385 (51%) recibieron profilaxis, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 3,12 (IC 95%: 2,53-3,84). (Tabla 18).

Tabla 18: Pacientes con 4 o más factores de riesgo y su relación con la prescripción de profilaxis.

		Profilaxis Si	Profilaxis No	P	OR (IC 95%)
≥ 4 factores de riesgo	Si	685 (76%)	215 (24%)	<0,001*	3,12 (2,53-3,84)
	No	385 (51%)	377 (49%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

3. EVENTOS CLÍNICOS OCURRIDOS DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO

3.1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Durante el seguimiento de los pacientes se observaron 18 casos de ETV, 9 (50%) en forma de TVP, 6 (33%) como EP y en 3 (17%) casos estaban presentes ambas formas. (Tabla 19).

Tabla 19: Localización de las ETV ocurridas durante el periodo de estudio.

ETV (N=18)	TVP: 9 (50%)
	EP: 6 (33%)
	TVP + EP: 3 (17%)

El tiempo desde el ingreso hasta la aparición del evento fue de 22 días de media (DE=18) y 21 días de mediana, con un rango comprendido entre 1 y 48 días.

En los primeros 30 días del periodo de estudio se registraron eventos tromboembólicos venosos en 13 pacientes (0,8%). Entre los pacientes que sufrieron una ETV 10 (77%) recibieron profilaxis y 3 (23%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,401$), con una OR de 1,85 (IC 95%: 0,50-6,75). (Figura 8, Tabla 20).

En los 90 días desde el ingreso hospitalario se registraron un total de 18 (1%) episodios de ETV. Entre estos pacientes 14 (78%) recibieron profilaxis y 4 (22%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,233$) con una OR de 1,94 (IC 95%: 0,63-5,94). (Figura 8, Tabla 20).

Los pacientes que sufrieron una ETV a pesar de la profilaxis antitrombótica recibieron la siguiente pauta: 9 (64%) pacientes recibieron enoxaparina 40 mg al día, 3 (21%) pacientes enoxaparina 20 mg al día y 2 (14%) pacientes enoxaparina de 60 mg al día.

Figura 8: ETV a los 30 y 90 días desde el ingreso.

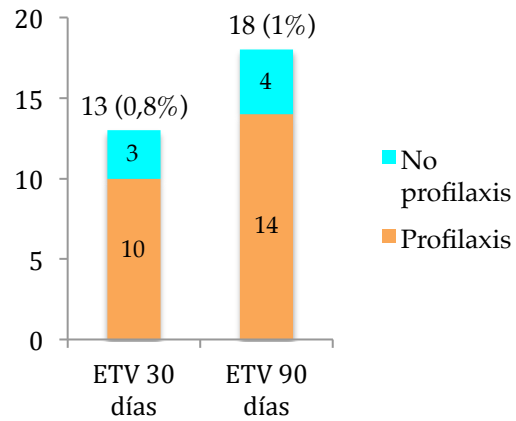


Tabla 20: ETV en los 30 y 90 días posteriores al ingreso y su relación con la profilaxis antitrombótica.

		Profilaxis		p	OR	IC 95%
		Si	No			
ETV 30 días N=13	Si	10 (77%)	3 (23%)	0,401	1,85	0,50-6,75
	No	1060 (64%)	589 (36%)			
ETV 90 días N=18	Si	14 (78%)	4 (22%)	0,233	1,94	0,63-5,94
	No	1056 (64%)	588 (36%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

3. 2. EVENTOS ISQUÉMICOS ARTERIALES

Durante el periodo de estudio se observaron 8 eventos isquémicos arteriales. De ellos 6 (75%) fueron en forma de ictus, 1 (13%) como infarto de miocardio y 1 (13%) como isquemia de miembros inferiores. (Tabla 21).

Tabla 21: Localización de los eventos isquémicos ocurridos durante el periodo de estudio.

Isquemia arterial (N=8)	Ictus: 6 (75%)
	Infarto de miocardio: 1 (13%)
	Isquemia de miembros: 1 (13%)

La cifra de los días transcurridos desde el ingreso hasta la aparición del evento solo se obtuvo en dos pacientes, siendo en un caso de 2 días y en otro de 5 días.

Durante los primeros 30 días del periodo de estudio se registraron eventos isquémicos arteriales en 8 pacientes (0,5%), habiendo recibido todos ellos profilaxis antitrombótica y estando esta relación en el límite de la significación estadística ($p=0,057$). No hubo nuevos casos de isquemia arterial hasta el final del seguimiento a los 90 días tras el ingreso. (Figura 9, Tabla 22).

La profilaxis antitrombótica administrada fue fondaparinux en 1 paciente (13%), enoxaparina 40 mg en 5 pacientes (63%), enoxaparina 60 mg en 1 paciente (213%) y bemiparina 3500 mg en 1 paciente (13%).

Figura 9: Eventos isquémicos arteriales a los 30 y 90 días desde el ingreso.

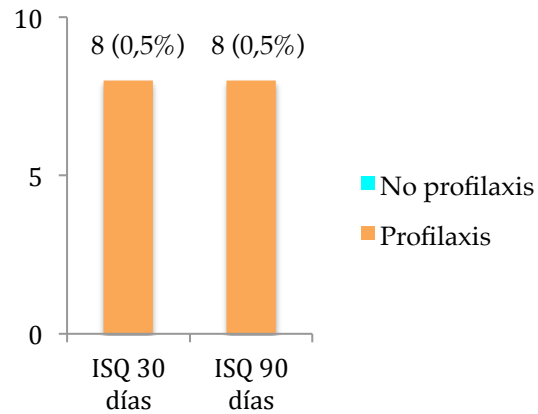


Tabla 22: Eventos isquémicos arteriales en los 30 y 90 días posteriores al ingreso y su relación con la profilaxis antitrombótica.

		Profilaxis		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Isquemia 30 días N=8	Si	8 (100%)	0 (0%)	0,057	-	-
	No	1062 (64%)	592 (36%)			
Isquemia 90 días N=8	Si	8 (100%)	0 (0%)	0,057	-	-
	No	1062 (64%)	592 (36%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

Se observó que ninguno de los pacientes que sufrió una isquemia arterial sufrió también una ETV, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). (Tabla 23).

Tabla 23: Eventos isquémicos arteriales y su relación con la ETV durante el periodo de estudio.

		ETV-90 días		p
		Si	No	
Eventos isquémicos arteriales N=8	Si	0 (0%)	8 (100%)	0,999
	No	18 (1,1%)	1636 (99%)	

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

3. 3. EVENTOS HEMORRÁGICOS

Durante el periodo de estudio se observaron 11 eventos hemorrágicos, de ellos 6 (55%) fueron en forma de hemorragia digestiva alta, 2 (18%) como hemorragia digestiva baja, 1 (9%) como hemoptisis, 1 (9%) como hematuria y 1 (9%) como hemorragia cerebral. (Tabla 24).

Tabla 24: Localización de los eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio.

Eventos hemorrágicos (N=11)	Hemorragia digestiva alta: 6 (55%)
	Hemorragia digestiva alta: 2 (18%)
	Hemoptisis: 1 (9%)
	Hematuria: 1 (9%)
	Hemorragia cerebral: 1 (9%)

El tiempo desde el ingreso hasta la aparición de la hemorragia fue de 45 de media (DE=35) y 42 de mediana, con un rango comprendido entre 8 y 90 días.

Durante los primeros 30 días del periodo de estudio se registraron eventos hemorrágicos en 5 pacientes (0,3%), de los cuales 3 (60%) recibieron profilaxis y 2 (40%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$) con una OR de 0,82 (IC 95%: 0,13-4,98). (Figura 10, Tabla 25).

En los 90 días tras el ingreso se registraron un total de 11 (0,7%) eventos hemorrágicos, de ellos 6 (54%) pacientes recibieron profilaxis y 5 (46%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,0535$) con una OR de 0,66 (IC 95%: 0,20 y 2,17). (Figura 10, Tabla 25).

Los pacientes que sufrieron una hemorragia y recibieron profilaxis antitrombótica lo hicieron con la siguiente pauta: 2 (33%) pacientes recibieron enoxaparina 20 mg al día y 4 (67%) pacientes enoxaparina 40 mg al día.

Figura 10: Eventos hemorrágicos a los 30 y 90 días desde el ingreso.

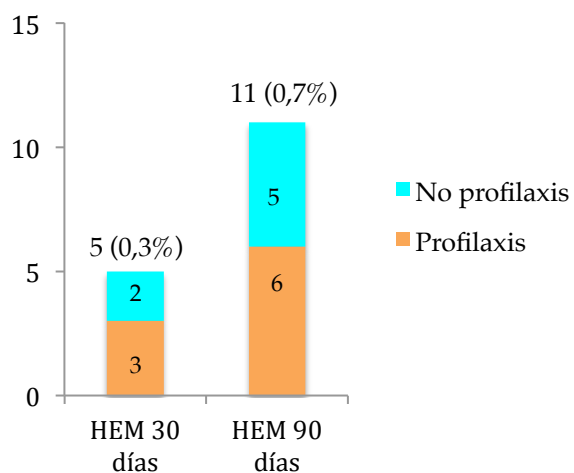


Tabla 25: Complicaciones hemorrágicas en los 30 y 90 días posteriores al ingreso y su relación con la profilaxis antitrombótica.

		Profilaxis		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Hemorragia 30 días. N=5	Si	3 (60%)	2 (40%)	0,999	0,82	0,13-4,97
	No	1067 (64%)	590 (36%)			
Hemorragia 90 días. N=11	Si	6 (54%)	5 (46%)	0,535	0,66	0,20-2,17
	No	1064 (64%)	587 (36%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

Se observó que ninguno de los pacientes que sufrió una complicación hemorrágica sufrió también una ETV, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). (Tabla 26).

Tabla 26: Complicaciones hemorrágicas y su relación con la ETV durante el periodo de estudio.

		ETV-90 días		p
		Si	No	
Complicaciones hemorrágicas N=11	Si	0 (0%)	11(100%)	0,999
	No	18 (1,1%)	1633 (99%)	

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

3. 4. DEFUNCIONES

Durante el periodo de estudio tuvieron lugar 201 defunciones. El tiempo desde el ingreso hasta la defunción fue de 36 días de media (DE=34) y 23 días de mediana, con un rango comprendido entre 1 y 90 días.

Durante los primeros 30 días del periodo de estudio fallecieron 127 (8%) pacientes, de los cuales 87 (69%) recibieron profilaxis y 40 (31%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,313$) con una OR de 1,22 (IC 95%: 0,82-1,80). (Figura 11, Tabla 27).

En los 90 días tras el ingreso se registraron un total de 201 (12%) defunciones, entre los pacientes fallecidos 138 (69%) recibieron profilaxis y 63 (31%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,177$) con una OR de 1,24 (IC 95%: 0,90-1,70). (Figura 11, Tabla 27).

Figura 11: Defunciones a los 30 y 90 días desde el ingreso.

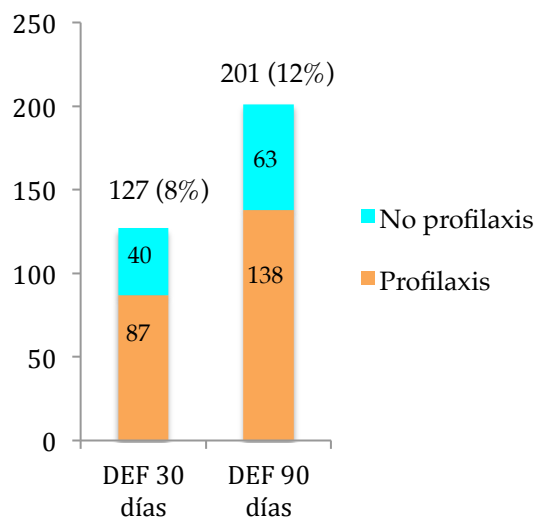


Tabla 27: Defunciones en los 30 y 90 días posteriores al ingreso y su relación con la profilaxis antitrombótica.

		Profilaxis		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Defunción 30 días. N=127	Si	87 (68%)	40 (32%)	0,313	1,22	0,82-1,80
	No	983 (64%)	552 (36%)			
Defunción 90 días. N=201	Si	138 (69%)	63 (31%)	0,177	1,24	0,90-1,70
	No	932 (64%)	529 (36%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

De los pacientes que fallecieron durante el periodo de estudio, 3 (1,5%) sufrieron una ETV, 1 (0,5%) un evento isquémico arterial y 1 (0,5%) una complicación hemorrágica, no siendo ninguna de estas relaciones estadísticamente significativas. (Tabla 28).

Tabla 28: Defunciones durante el periodo de estudio y su relación con la ETV, eventos isquémicos arteriales y complicaciones hemorrágicas.

		ETV			Isquemia			Hemorragia		
		Si	No	OR (IC 95%)	Si	No	OR (IC 95%)	Si	No	OR (IC 95%)
Def N=201	Si	3 (1,5%)	198 (98%)	1,46 (0,41- 5,09)	1 (0,5%)	200 (99%)	1,03 (0,12- 8,48)	1 (0,5%)	200 (99%)	0,72 (0,09- 5,69)
	No	15 (1%)	1446 (99%)		7 (0,5%)	1454 (99%)		20 (0,7%)	1451 (99%)	

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

No se observaron relaciones significativas entre las defunciones y los eventos de ETV, isquemia o hemorragia según hubiesen recibido o no profilaxis antitrombótica. (Tabla 29).

Tabla 29: Defunciones durante el periodo de estudio y su relación con la ETV, eventos isquémicos arteriales y complicaciones hemorrágicas estratificado por el uso de profilaxis.

Profilaxis		ETV			Isquemia			Hemorragia		
		Si	No	OR (IC 95%)	Si	No	OR (IC 95%)	Si	No	OR (IC 95%)
Def N=201	Si	3 (2,2%)	135 (98%)	1,861 (0,53 - 6,75)	1 (0,7%)	137 (99%)	0,96 (0,11- 7,90)	0 (0%)	138 (100)	0,72 (0,09- 5,69)
	No	11 (1,2%)	921 (99%)		7 (0,8%)	925 (99%)		6 (0,6%)	926 (99%)	
No profilaxis		ETV			Isquemia			Hemorragia		
		Si	No	OR (IC 95%)	Si	No	OR (IC 95%)	Si	No	OR (IC 95%)
Def N=201	Si	0 (0%)	63 (100)	-	0 (0%)	63 (100)	-	1 (1,6%)	62 (98%)	2,11 (0,23- 19,24)
	No	4 (0,8%)	525 (99%)		0 (0%)	529 (100)		4 (0,8%)	525 (99%)	

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

4. ESTIMACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y DEL RIESGO HEMORRÁGICO SEGÚN LA APLICACIÓN DE DIFERENTES ESCALAS

4.1. PACIENTES EN RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PADUA

Al analizar a los pacientes según la puntuación obtenida en la escala de predicción de riesgo Padua se observó que 78 pacientes (4,7%) no cumplieron ningún criterio de la escala, 130 pacientes (7,8%) presentaron 1 punto, 95 (5,7%) 2 puntos, 157 (9,4%) 3 puntos, 302 (18%) 4 puntos, 323 (19%) 5 puntos, 246 (15%) 6 puntos, 140 (8,4%) 7 puntos, 105 (6,3%) 8 puntos, 55 (3,3%) 9 puntos, 23 (1,4%) 10 puntos, 6 (0,4%) 11 puntos y 2 (0,1%) 12 puntos. (Figura 12).

Aplicando los criterios de la escala de predicción de riesgo tromboembólico de Padua a la población de estudio, se observó que 1202 (72%) fueron clasificados como alto riesgo y 460 (28%) como de bajo riesgo. (Figura 13).

Figura 12: Puntuación obtenida según la escala Padua.

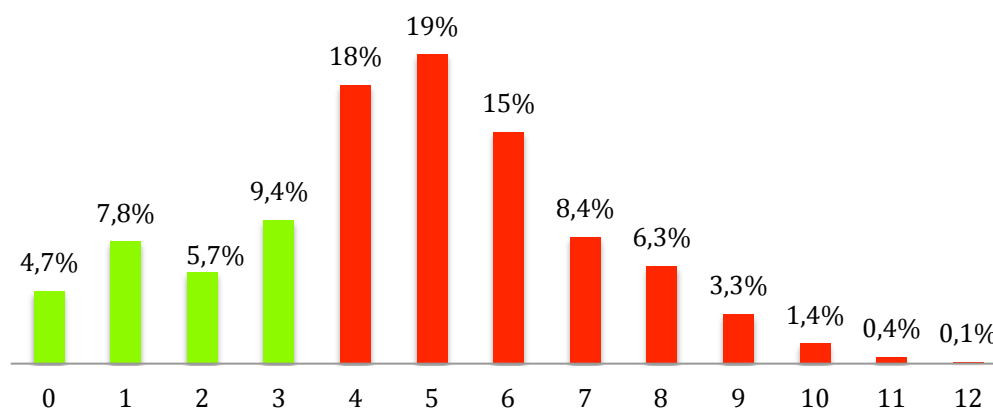
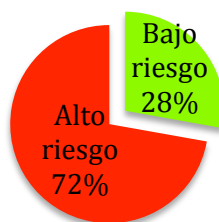


Figura 13: Predicción de riesgo tromboembólico según la escala Padua.



4.2. PACIENTES EN RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PRETEMED

Al analizar a los pacientes según la puntuación obtenida en la escala de predicción de riesgo PRETEMED se observó que 60 pacientes (5,9%) presentaron 2 puntos; 92 (9,1%) 3 puntos; 103 (10%) 4 puntos; 143 (14%) 5 puntos; 158 (16%) 6 puntos; 152 (15%) 7 puntos; 102 (10%) 8 puntos; 76 (7,4%) 9 puntos; 47 (4,6%) 10 puntos; 33 (3,2%) 11 puntos; 20 (2%) 12 puntos; 15 (1,5%) 13 puntos; 14 (1,4%) 14 puntos; 4 (0,4%) 15 puntos y 2 pacientes (0,2%) 16 puntos. (Figura 14).

Al aplicar los criterios de la escala de predicción de riesgo tromboembólico PRETEMED, se observó que 869 (52%) fueron clasificados como moderado-alto riesgo y 793 (48%) como de riesgo bajo. (Figura 15).

Figura 14: Puntuación obtenida en la escala PRETEMED.

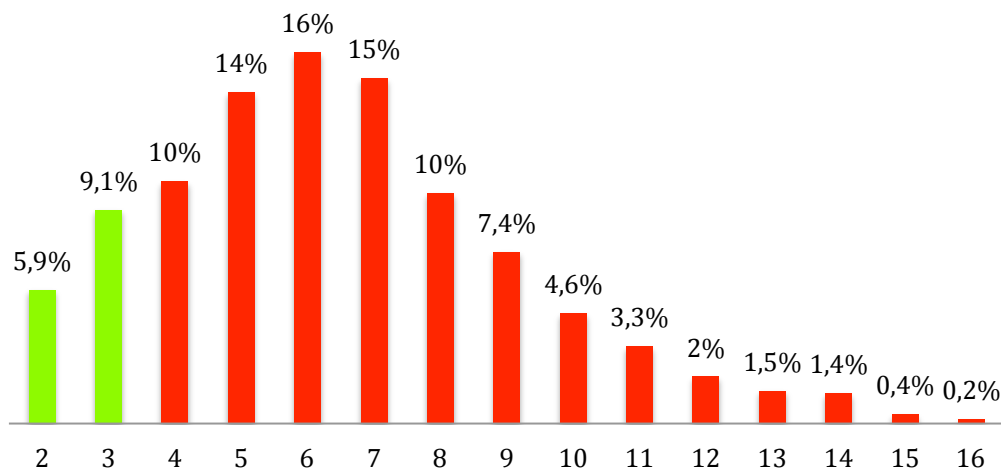
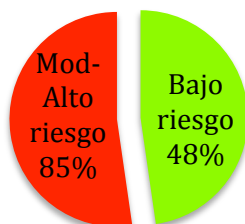


Figura 15: Predicción de riesgo tromboembólico según la escala PRETEMED.



4.3. PACIENTES EN RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE

Al analizar a los pacientes según la puntuación obtenida en la escala de riesgo IMPROVE se observó que 183 pacientes (11%) no presentaron ningún punto, 466 (28%) obtuvo 1 punto, 660 (40%) 2 puntos, 126 (8%) 3 puntos, 177 (11%) 4 puntos, 38 (2%) 5 puntos, 9 (0,5%) 6 puntos, 2 (0,1%) 7 puntos y 8 (0,1%) 1 punto. (Figura 16).

Tras la aplicación de la escala IMPROVE se observó que 1013 pacientes (61%) fueron clasificados como alto riesgo y 649 (39%) como de bajo riesgo. (Figura 17).

Figura 16: Puntuación obtenida en la escala IMPROVE.

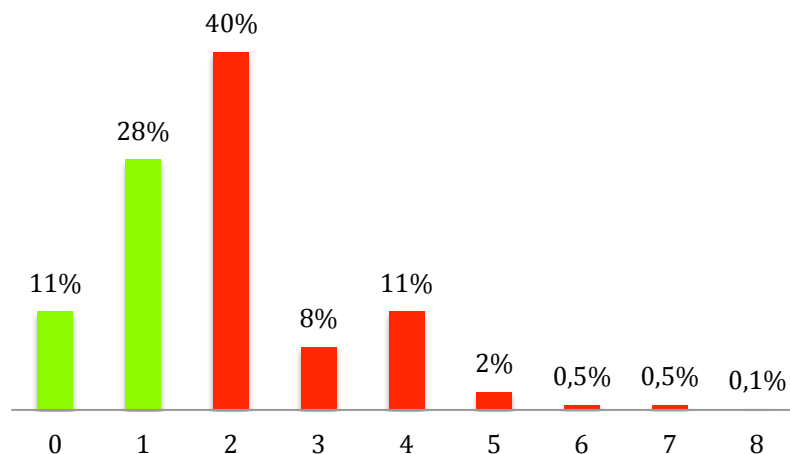
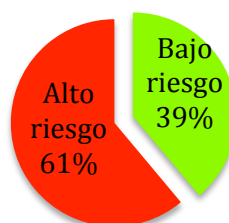


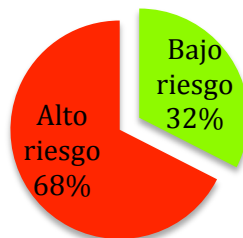
Figura 17: Predicción de riesgo tromboembólico según la escala IMPROVE.



4.4. PACIENTES EN RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ESTUDIO MEDENOX

Al aplicar los criterios de inclusión del estudio MEDENOX se observó que 1122 (68%) fueron clasificados como de alto riesgo y 540 (32%) como de bajo riesgo. (Figura 18).

Figura 18: Predicción de riesgo tromboembólico según los criterios de MEDENOX.



4.5. PACIENTES EN RIESGO HEMORRÁGICO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE

Al analizar a los pacientes según la puntuación obtenida en la escala de predicción de riesgo hemorrágico IMPROVE se observó que 90 pacientes (5,4%) no cumplieron ningún criterio de la escala, 82 pacientes (4,9%) presentaron 1 punto; 157 (9,4%) 1,5 puntos; 13 (0,8%) 2 puntos; 477 (29%) 2,5 puntos; 11 (0,7%) 3 puntos; 173 (10%) 3,5 puntos; 45 (2,7%) 4 puntos; 243 (14%) 4,5 puntos; 61 (4%) 5 puntos; 89 (5,4%) 5,5 puntos; 65 (3,9%) 6 puntos; 41 (2,5%) 6,5 puntos; 43 (2,6%) 7 puntos; 23 (1,4%) 7,5 puntos; 10 (0,6%) 8 puntos; 8 (0,5%) 8,5 puntos; 11 (0,7%) 9 puntos; 6 (0,4%) 9,5 puntos; 3 (0,2%) 10 puntos; 1 (0,1%) 10,5 puntos; 3 (0,2%) 11 puntos; 3 (0,2%) 11,5 puntos; 1 (0,1%) 12 puntos; 2 (0,1%) 13 puntos y 1 (0,1%) 17 puntos. (Figura 19).

Aplicando los criterios de la escala de predicción de riesgo hemorrágico IMPROVE a la población de estudio, se observó que 115 pacientes (7%) era clasificados como alto riesgo y 1547 (93%) como de bajo riesgo. (Figura 20).

Figura 19: Puntuación obtenida en la escala de riesgo hemorrágico IMPROVE.

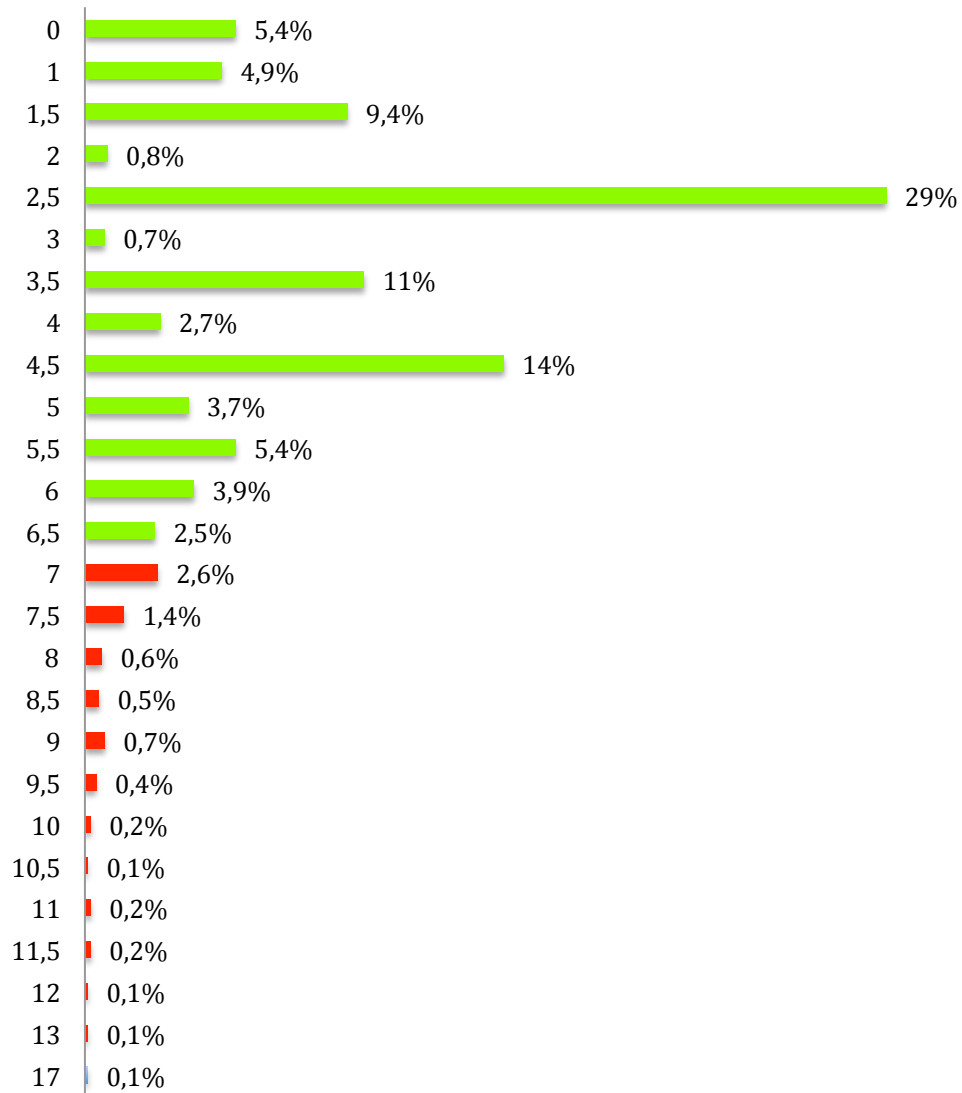
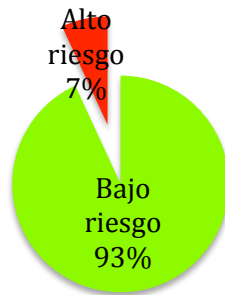


Figura 20: Predicción de riesgo hemorrágico según la escala IMPROVE.



5. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO MEDIANTE LAS DISTINTAS ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y HEMORRÁGICO

5.1. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO MEDIANTE LA ESCALA PADUA

Recibieron profilaxis antitrombótica 211 (46%) pacientes clasificados como de bajo riesgo y 859 (72%) clasificados como de alto riesgo según la escala de Padua, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,95 (IC 95%: 2,36-3,69). (Tabla 30).

Tabla 30: Prescripción de profilaxis según el riesgo tromboembólico de la escala de Padua.

	Profilaxis		p	OR (IC95%)
	Si	No		
Alto riesgo Padua	859 (72%)	343 (29%)	<0,001*	2,95 (2,36-3,69)
Bajo riesgo Padua	211 (46%)	249 (54%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.1.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala Padua estratificando por Servicio Médico

De los pacientes hospitalizados en Medicina Interna, 410 (79%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala de Padua recibieron profilaxis antitrombótica y 79 (48%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 4,17 (IC 95%: 2,87-6,05). (Tabla 31).

De los pacientes hospitalizados en Medicina Infecciosa, 35 (63%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala de Padua recibieron profilaxis antitrombótica y 3 (25%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,025$) con una OR de 5,00 (IC 95%: 1,22-20,57). (Tabla 31).

No se observó una relación estadísticamente significativa entre el riesgo calculado según la escala de Padua y la prescripción de profilaxis entre los pacientes de los Servicios de Neurología, Oncología, Neumología, Cardiología, Hematología, Reumatología, Aparato Digestivo, Nefrología y Endocrinología. (Tabla 31).

Tabla 31: Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala de Padua estratificando por Servicio Médico.

	Escala Padua	Profilaxis		p	OR (IC95%)
		Si	No		
Medicina Interna	Alto riesgo	410 (79%)	107 (21%)	<0,001*	4,17 (2,87-6,05)
	Bajo riesgo	79 (48%)	86 (52%)		
M. Infecciosa	Alto riesgo	35 (63%)	21 (37%)	0,025*	5,00 (1,22-20,57)
	Bajo riesgo	3 (25%)	9 (75%)		
Neurología	Alto riesgo	85 (68%)	41 (32%)	0,124	1,73 (0,86-3,48)
	Bajo riesgo	24 (55%)	20 (45%)		
Oncología	Alto riesgo	82 (69%)	37 (31%)	0,552	0,60 (0,16-2,30)
	Bajo riesgo	11 (79%)	3 (21%)		
Neumología	Alto riesgo	28 (72%)	11 (28%)	0,065	2,33 (0,94-5,80)
	Bajo riesgo	77 (86%)	13 (14%)		
Cardiología	Alto riesgo	27 (50%)	27 (50%)	0,485	1,46 (0,57-3,70)
	Bajo riesgo	11 (41%)	16 (59%)		
Hematología	Alto riesgo	2 (18%)	9 (82%)	0,178	3,45 (0,68-17,53)
	Bajo riesgo	23 (43%)	30 (57%)		
Reumatología	Alto riesgo	34 (87%)	5 (13%)	0,159	3,40 (0,64-18,13)
	Bajo riesgo	6 (67%)	3 (33%)		
Digestivo	Alto riesgo	9 (53%)	8 (47%)	0,275	2,81 (0,63-12,61)
	Bajo riesgo	4 (19%)	10 (71%)		
Nefrología	Alto riesgo	9 (45%)	11 (55%)	0,694	1,64 (0,32-8,45)
	Bajo riesgo	3 (33%)	6 (67%)		
Endocrinología	Alto riesgo	3 (43%)	4 (57%)	0,999	1,50 (0,22-10,22)
	Bajo riesgo	4 (33%)	8 (67%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.2. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO MEDIANTE LA ESCALA PRETEMED

Recibieron profilaxis antitrombótica 426 (54%) pacientes clasificados como de bajo riesgo y 644 (74%) de los clasificados como de moderado-alto riesgo según la escala PRETEMED, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR del 2,46 (IC 95%: 2,01-3,03). (Tabla 32).

Tabla 32: Prescripción de profilaxis según el riesgo tromboembólico de la escala PRETEMED.

	Profilaxis		p	OR (IC 95%)
	Si	No		
Mod-Alto riesgo PRETEMED	644 (74%)	225 (26%)	<0,001*	2,46 (2,00-3,03)
Bajo riesgo PRETEMED	426 (54%)	367 (46%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.2.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala de PRETEMED estratificando por Servicio Médico.

De los pacientes hospitalizados en Medicina Interna, 314 (84%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala PRETEMED recibieron profilaxis antitrombótica y 175 (57%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 4,07 (IC 95%: 2,85-5,83). (Tabla 33).

De los pacientes hospitalizados en Medicina Infecciosa, 29 (64%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala PRETEMED recibieron profilaxis antitrombótica y 9 (39%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,047$) con una OR de 2,82 (IC 95%: 1,01-7,95). (Tabla 33).

De los pacientes hospitalizados en Neurología, 21 (84%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala PRETEMED recibieron profilaxis

antitrombótica y 88 (61%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,025$) con una OR de 3,40 (IC 95%: 1,11-10,42). (Tabla 33).

De los pacientes hospitalizados en Cardiología, 19 (61%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala PRETEMED recibieron profilaxis antitrombótica y 19 (38%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,041$) con una OR de 2,58 (IC 95%: 1,03-6,49). (Tabla 33).

De los pacientes hospitalizados en Hematología, 25 (46%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala PRETEMED recibieron profilaxis antitrombótica y ninguno (0%) los clasificados como de bajo riesgo la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,005$). (Tabla 33).

No se observó una relación estadísticamente significativa entre el riesgo calculado según la escala PRETEMED y la prescripción de profilaxis entre los pacientes de los Servicios de Oncología, Neumología, Reumatología, Aparato Digestivo, Nefrología y Endocrinología. (Tabla 33).

Tabla 33: Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala PRETEMED estratificando por Servicio Médico.

	Escala	Profilaxis		p	OR (IC95%)
	PRETEMED	Si	No		
Medicina Interna	Alto riesgo	314 (84%)	59 (16%)	<0,001*	4,07 (2,85-5,83)
	Bajo riesgo	175 (57%)	134 (43%)		
M. Infecciosa	Alto riesgo	29 (64%)	16 (36%)	0,047*	2,82 (1,01-7,95)
	Bajo riesgo	9 (39%)	14 (61%)		
Neurología	Alto riesgo	21 (84%)	4 (16%)	0,025*	3,40 (1,11-10,42)
	Bajo riesgo	88 (61%)	57 (39%)		
Oncología	Alto riesgo	86 (72%)	34 (28%)	0,183	2,17 (0,68-6,92)
	Bajo riesgo	7 (54%)	6 (46%)		
Neumología	Alto riesgo	74 (85%)	13 (15%)	0,124	2,02 (0,82-4,99)
	Bajo riesgo	31 (74%)	11 (26%)		
Cardiología	Alto riesgo	19 (61%)	12 (39%)	0,041*	2,58 (1,03-6,49)
	Bajo riesgo	19 (38%)	31 (62%)		
Hematología	Alto riesgo	25 (46%)	29 (54%)	0,005*	-
	Bajo riesgo	0 (0%)	10 (100%)		
Reumatología	Alto riesgo	5 (100%)	0 (0%)	0,573	-
	Bajo riesgo	35 (81%)	8 (19%)		
Digestivo	Alto riesgo	8 (62%)	5 (38%)	0,060	4,16 (0,91-19,03)
	Bajo riesgo	5 (28%)	13 (72%)		
Nefrología	Alto riesgo	7 (47%)	8 (53%)	0,550	1,57 (0,35-6,99)
	Bajo riesgo	5 (36%)	9 (64%)		
Endocrinología	Alto riesgo	2 (67%)	1 (33%)	0,523	4,40 (0,32-60,61)
	Bajo riesgo	5 (31%)	11 (69%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.3. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO MEDIANTE LA ESCALA IMPROVE

Recibieron profilaxis antitrombótica 319 (49%) pacientes clasificados como de bajo riesgo y 751 (74%) clasificados como de alto riesgo según la escala IMPROVE, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,96 (IC 95%: 2,40-3,65). (Tabla 34).

Tabla 34: Prescripción de profilaxis según el riesgo tromboembólico de la escala IMPROVE.

	Profilaxis		p	OR (IC 95%)
	Si	No		
Alto riesgo IMPROVE	751 (74%)	262 (26%)	<0,001*	2,96 (2,40-3,65)
Bajo riesgo IMPROVE	319 (49%)	330 (51%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.3.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por de la escala IMPROVE estratificando por Servicio Médico.

De los pacientes hospitalizados en Medicina Interna, 373 (85%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala IMPROVE recibieron profilaxis antitrombótica y 116 (48%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 5,91 (IC 95%: 4,12-8,48). (Tabla 35).

De los pacientes hospitalizados en Medicina Infecciosa, 24 (73%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala IMPROVE recibieron profilaxis antitrombótica y 14 (40%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,007$) con una OR de 4,00 (IC 95%: 1,44-11,11). (Tabla 35).

De los pacientes hospitalizados en Neurología, 57 (79%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala IMPROVE recibieron profilaxis antitrombótica

y 52 (53%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 3,36 (IC 95%: 1,68-6,72). (Tabla 35).

De los pacientes hospitalizados en Aparato Digestivo, 10 (63%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala IMPROVE recibieron profilaxis antitrombótica y 3 (20%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,017$) con una OR de 6,67 (IC 95%: 1,31-33,69). (Tabla 35).

No se observó una relación estadísticamente significativa entre el riesgo calculado según la escala IMPROVE y la prescripción de profilaxis entre los pacientes de los Servicios de Oncología, Neumología, Cardiología, Hematología, Reumatología, Nefrología y Endocrinología. (Tabla 35).

Tabla 35: Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala IMPROVE estratificando por Servicio Médico.

	Escala	Profilaxis		p	OR (IC95%)
	IMPROVE	Si	No		
Medicina Interna	Alto riesgo	373 (85%)	68 (15%)	<0,001*	5,91 (4,12-8,48)
	Bajo riesgo	116 (48%)	125 (52%)		
M. Infecciosa	Alto riesgo	24 (73%)	9 (27%)	0,007*	4,00 (1,44-11,11)
	Bajo riesgo	14 (40%)	21 (60%)		
Neurología	Alto riesgo	57 (79%)	15 (21%)	<0,001*	3,36 (1,68-6,72)
	Bajo riesgo	52 (53%)	46 (47%)		
Oncología	Alto riesgo	92 (70%)	40 (30%)	0,999	-
	Bajo riesgo	1 (100%)	0 (0%)		
Neumología	Alto riesgo	70 (82%)	15 (18%)	0,698	1,20 (0,48-3,01)
	Bajo riesgo	35 (80%)	9 (20%)		
Cardiología	Alto riesgo	24 (50%)	24 (50%)	0,502	1,64 (0,95-2,85)
	Bajo riesgo	14 (42%)	19 (58%)		
Hematología	Alto riesgo	25 (43%)	33 (57%)	0,074	-
	Bajo riesgo	0 (0%)	6 (100%)		
Reumatología	Alto riesgo	15 (94%)	1 (6%)	0,240	4,20 (0,47-37,56)
	Bajo riesgo	25 (78%)	7 (22%)		
Digestivo	Alto riesgo	10 (63%)	6 (37%)	0,017*	6,67 (1,31-33,69)
	Bajo riesgo	3 (20%)	12 (80%)		
Nefrología	Alto riesgo	6 (46%)	7 (54%)	0,638	1,43 (0,32-6,32)
	Bajo riesgo	6 (46%)	7 (54%)		
Endocrinología	Alto riesgo	4 (57%)	3 (43%)	0,326	4,00 (0,54-29,17)
	Bajo riesgo	3 (25%)	9 (75%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.4. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO MEDIANTE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN DEL ESTUDIO MEDENOX

Recibieron profilaxis antitrombótica 434 (80%) pacientes clasificados como de bajo riesgo y 636 (57%) clasificados como de alto riesgo según los criterios del estudio MEDENOX, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 3,12 (IC 95%: 2,45-3,89). (Tabla 36).

Tabla 36: Prescripción de profilaxis según el riesgo tromboembólico según los criterios MEDENOX.

	Profilaxis		p	OR IC (95%)
	Si	No		
Alto riesgo MEDENOX	636 (57%)	486 (43%)	<0,001*	0,32 (0,25-0,41)
Bajo riesgo MEDENOX	434 (80%)	106 (20%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.4.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por los criterios MEDENOX estratificando por Servicio Médico

De los pacientes hospitalizados en Medicina Interna, 255 (61%) de los clasificados como de alto riesgo según los criterios MEDENOX recibieron profilaxis antitrombótica y 234 (88%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,22 (IC 95%: 0,15-0,34). (Tabla 37).

De los pacientes hospitalizados en Medicina Infecciosa, 22 (47%) de los clasificados como de alto riesgo según los criterios MEDENOX recibieron profilaxis antitrombótica y 16 (76%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,034$) con una OR de 0,27 (IC 95%: 0,08-0,87). (Tabla 37).

De los pacientes hospitalizados en Neumología, 34 (69%) de los clasificados como de alto riesgo según los criterios MEDENOX recibieron profilaxis

antitrombótica y 71 (89%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,006$) con una OR de 0,29 (IC 95%: 0,11-0,72). (Tabla 37).

De los pacientes hospitalizados en Cardiología, 24 (38%) de los clasificados como de alto riesgo según los criterios MEDENOX recibieron profilaxis antitrombótica y 14 (78%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,003$) con una OR de 0,17 (IC 95%: 0,05-0,59). (Tabla 37).

De los pacientes hospitalizados en Aparato Digestivo, 6 (27%) de los clasificados como de alto riesgo según los criterios MEDENOX recibieron profilaxis antitrombótica y 7 (78%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,017$) con una OR de 0,11 (IC 95%: 0,02-0,67). (Tabla 37).

No se observó una relación estadísticamente significativa entre el riesgo calculado según los criterios MEDENOX y la prescripción de profilaxis entre los pacientes de los Servicios de Neurología, Oncología, Hematología, Reumatología, Nefrología y Endocrinología. (Tabla 37).

Tabla 37: Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala MEDENOX estratificando por Servicio Médico.

	Escala Padua	Profilaxis		p	OR (IC95%)
		Si	No		
Medicina Interna	Alto riesgo	255 (61%)	160 (39%)	<0,001*	0,22 (0,15-0,34)
	Bajo riesgo	234 (88%)	33 (12%)		
M. Infecciosa	Alto riesgo	22 (47%)	25 (53%)	0,024*	0,27 (0,08-0,87)
	Bajo riesgo	16 (76%)	33 (12%)		
Neurología	Alto riesgo	102 (63%)	59 (37%)	0,492	0,49 (0,10-0,72)
	Bajo riesgo	7 (78%)	2 (22%)		
Oncología	Alto riesgo	72 (69%)	32 (31%)	0,741	0,86 (0,34-2,14)
	Bajo riesgo	21 (72%)	8 (27%)		
Neumología	Alto riesgo	34 (69%)	15 (31%)	0,006*	0,29 (0,11-0,72)
	Bajo riesgo	71 (89%)	9 (11%)		
Cardiología	Alto riesgo	24 (38%)	39 (62%)	0,003*	0,17 (0,05-0,59)
	Bajo riesgo	14 (78%)	4 (22%)		
Hematología	Alto riesgo	17 (35%)	31 (65%)	0,300	0,55 (0,17-1,72)
	Bajo riesgo	8 (50%)	8 (50%)		
Reumatología	Alto riesgo	21 (77%)	6 (23%)	0,437	0,36 (0,06-2,05)
	Bajo riesgo	19 (90%)	2 (10%)		
Digestivo	Alto riesgo	6 (27%)	16 (73%)	0,017*	0,11 (0,02-0,67)
	Bajo riesgo	7 (78%)	2 (22%)		
Nefrología	Alto riesgo	11 (44%)	14 (56%)	0,622	8,06 (0,21-25,64)
	Bajo riesgo	1 (25%)	3 (75%)		
Endocrinología	Alto riesgo	6 (35%)	11 (65%)	0,999	0,54 (0,02-10,42)
	Bajo riesgo	1 (50%)	1 (50%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.5. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO HEMORRÁGICO CALCULADO MEDIANTE LA ESCALA IMPROVE

Recibieron profilaxis antitrombótica 989 (64%) de los pacientes clasificados como de bajo riesgo hemorrágico y 81 (70%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala de predicción de riesgo hemorrágico IMPROVE, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,160$) con una OR de 1,34 (IC 95%: 0,88-2,03). (Tabla 38).

Tabla 38: Prescripción de profilaxis según el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE.

	Profilaxis		p	IC (95%)
	Si	No		
Alto riesgo IMPROVE	81 (70%)	34 (30%)	0,160	1,34 (0,88-2,03)
Bajo riesgo IMPROVE	989 (64%)	558 (36%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

5.5.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo hemorrágico calculado por la escala IMPROVE estratificando por Servicio Médico

De los pacientes hospitalizados en Medicina Interna, 49 (94%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala IMPROVE recibieron profilaxis antitrombótica y 440 (70%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 2,95 (IC 95%: 2,36-3,69). (Tabla 39).

De los pacientes hospitalizados en Hematología, 1 (7,7%) de los clasificados como de alto riesgo según la escala IMPROVE recibieron profilaxis antitrombótica y 24 (47%) de los clasificados como de bajo riesgo también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,009$) con una OR de 0,09 (IC 95%: 0,01-0,77). (Tabla 39).

No se observó una relación estadísticamente significativa entre el riesgo hemorrágico calculado según la escala IMPROVE y la prescripción de profilaxis entre los pacientes de los Servicios de Medicina Infecciosa, Neurología, Oncología, Neumología, Cardiología, Reumatología, Aparato Digestivo, Nefrología y Endocrinología. (Tabla 39).

Tabla 39: Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala IMPROVE de hemorragia estratificando por Servicio Médico.

	Escala IMPROVE hemorragia	Profilaxis		p	OR (IC95%)
		Si	No		
Medicina Interna	Alto riesgo	49 (94%)	3 (6%)	<0,001*	2,95 (2,36-3,69)
	Bajo riesgo	440 (70%)	190 (30%)		
M. Infecciosa	Alto riesgo	1 (33%)	2 (67%)	0,579	0,38 (0,03-4,38)
	Bajo riesgo	37 (57%)	28 (43%)		
Neurología	Alto riesgo	1 (100%)	0 (0%)	0,453	-
	Bajo riesgo	108 (64%)	61 (36%)		
Oncología	Alto riesgo	10 (67%)	5 (33%)	0,771	0,84 (0,27-2,65)
	Bajo riesgo	83 (70%)	35 (30%)		
Neumología	Alto riesgo	2 (67%)	1 (33%)	0,464	0,45 (0,04-5,14)
	Bajo riesgo	103 (82%)	23 (18%)		
Cardiología	Alto riesgo	2 (67%)	1 (33%)	0,598	2,33 (0,20-26,80)
	Bajo riesgo	36 (46%)	42 (54%)		
Hematología	Alto riesgo	1 (7,7%)	12 (92%)	0,009*	0,09 (0,01-0,77)
	Bajo riesgo	24 (47%)	27 (53%)		
Reumatología	Alto riesgo	0 (0%)	0 (0%)	-	-
	Bajo riesgo	40 (83%)	8 (17%)		
Digestivo	Alto riesgo	0 (0%)	0 (0%)	-	-
	Bajo riesgo	13 (42%)	18 (58%)		
Nefrología	Alto riesgo	5 (62%)	3 (38%)	0,218	3,33 (0,61-18,15)
	Bajo riesgo	7 (33%)	14 (67%)		
Endocrinología	Alto riesgo	1 (100%)	0 (0%)	0,368	-
	Bajo riesgo	6 (33%)	12 (67%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.6. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO CALCULADO MEDIANTE LAS DIFERENTES ESCALAS Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO HEMORRÁGICO IMPROVE

5.6.1. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala de Padua y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE

Entre los pacientes de alto riesgo hemorrágico, se observó que de los pacientes de alto riesgo de ETV según la escala de Padua recibieron profilaxis 75 (74%) y de los de bajo riesgo Padua 6 (46%) , estando esta relación en el límite de la significación estadística ($p=0,055$) con una OR de 3,24 (IC 95%: 1,00-10,50). (Tabla 40).

Entre los pacientes de bajo riesgo hemorrágico, se observó que de los pacientes de alto riesgo de ETV según la escala de Padua recibieron profilaxis 748 (71%) y de los de bajo riesgo Padua 205 (46%) siendo esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 2,92 (IC 95%: 2,33-3,67). (Tabla 40).

Tabla 40: Prescripción de profilaxis según el riesgo de ETV de la escala de Padua y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE.

	Profilaxis			
	Si	No	p	OR (IC95%)
ALTO RIESGO HEMORRÁGICO				
Alto riesgo Padua	75 (74%)	27 (26%)	0,055	3,24 (1,00-10,50)
Bajo riesgo Padua	6 (46%)	7 (54%)		
BAJO RIESGO HEMORRÁGICO				
Alto riesgo Padua	748 (71%)	316 (29%)	<0,001*	2,92 (2,33-3,67)
Bajo riesgo Padua	205 (46%)	242 (54%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.6.2. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala PRETEMED y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE

Entre los pacientes de alto riesgo hemorrágico, se observó que de los pacientes de moderado-alto riesgo de ETV según la escala PRETEMED recibieron profilaxis 68 (72%) y de los de bajo riesgo PRETEMED 13 (65%) no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,558$) con una OR de 1,35 (IC 95%: 0,48-3,76). (Tabla 41).

Entre los pacientes de bajo riesgo hemorrágico, se observó que de los pacientes de moderado-alto riesgo de ETV según la escala PRETEMED recibieron profilaxis 576 (74%) y de los de bajo riesgo PRETEMED 413 (53%) siendo esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 2,53, (IC 95%: 2,04- 3,14). (Tabla 41).

Tabla 41: Prescripción de profilaxis según el riesgo de ETV de la escala PRETEMED y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE.

	Profilaxis		p	OR (IC95%)
	Si	No		
ALTO RIESGO HEMORRÁGICO				
Alto riesgo PRETEMED	68 (72%)	27 (28%)	0,558	1,35 (0,48-3,76)
Bajo riesgo PRETEMED	13 (65%)	7 (35%)		
BAJO RIESGO HEMORRÁGICO				
Alto riesgo PRETEMED	576 (74%)	198 (26%)	<0,001*	2,53 (2,04-3,14)
Bajo riesgo PRETEMED	413 (53%)	360 (47%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.6.3. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por la escala IMPROVE y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE

Entre los pacientes de alto riesgo hemorrágico, se observó que de los pacientes de alto riesgo de ETV según la escala IMPROVE recibieron profilaxis 76 (72%) y de los de bajo riesgo IMPROVE 5 (56%), no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,308$) con una OR de 2,02 (IC 95%: 0,50-8,06). (Tabla 42).

Entre los pacientes de bajo riesgo hemorrágico, se observó que de los pacientes de alto riesgo de ETV según la escala IMPROVE recibieron profilaxis 675 (74%) y de los de bajo riesgo IMPROVE 314 (49%) siendo esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 3,02 (IC 95%: 2,43-3,74). (Tabla 42).

Tabla 42: Prescripción de profilaxis según el riesgo de ETV de la escala IMPROVE y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE.

	Profilaxis			
ALTO RIESGO HEMORRÁGICO	Si	No	p	OR (IC95%)
Alto riesgo IMPROVE	76 (72%)	30 (28%)	0,308	2,02 (0,50-8,06)
Bajo riesgo IMPROVE	5 (56%)	4 (44%)		
BAJO RIESGO HEMORRÁGICO	Si	No	p	OR (IC95%)
Alto riesgo IMPROVE	675 (74%)	232 (26%)	<0,001*	3,02 (2,43-3,74)
Bajo riesgo IMPROVE	314 (49%)	326 (51%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

5.6.4. Prescripción de profilaxis antitrombótica según el riesgo tromboembólico venoso calculado por los criterios de inclusión del estudio MEDENOX y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE

Entre los pacientes de alto riesgo hemorrágico, se observó que de los pacientes de alto riesgo de ETV según los criterios MEDENOX recibieron profilaxis 39 (62%) y de los de bajo riesgo MEDENOX 42 (81%), siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,039$) con una OR de 2,58 (IC 95: 1,09-86,08). (Tabla 43)

Entre los pacientes de bajo riesgo hemorrágico, se observó que de los pacientes de alto riesgo de ETV según los criterios MEDENOX recibieron profilaxis 597 (56%) y de los de bajo riesgo MEDENOX 392 (80%) siendo esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 3,16 (IC 95%: 2,45-4,07). (Tabla 43).

Tabla 43: Prescripción de profilaxis según el riesgo de ETV de los criterios MEDENOX y el riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE.

ALTO RIESGO HEMORRÁGICO	Profilaxis		p	OR (IC95%)
	Si	No		
Alto riesgo MEDENOX	39 (62%)	24 (38%)	0,039*	0,39 (0,16- 0,92)
Bajo riesgo MEDENOX	42 (81%)	10 (19%)		
BAJO RIESGO HEMORRÁGICO	Si	No	p	OR (IC95%)
Alto riesgo MEDENOX	597 (56%)	462 (44%)	<0,001*	0,32 (0,24- 0,41)
Bajo riesgo MEDENOX	392(80%)	96 (20%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

6. VALORACIÓN DE LA CORRECTA PRESCRIPCIÓN DE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y HEMORRÁGICO CALCULADOS

La relación entre la valoración del riesgo trombótico según las diferentes escalas y la prescripción de la tromboprofilaxis queda reflejada en las Tablas 44 y 45.

Entre los pacientes que tendrían indicado recibir profilaxis antitrombótica por ser considerados de alto riesgo, la recibieron y por tanto la prescripción fue adecuada en: 859 (71%) según la escala de Padua, 644 (74%) según la escala PRETEMED, 751 (74%) según la escala IMPROVE y 636 (57%) según los criterios MEDENOX. (Tablas 30, 32, 34 y 36).

De los pacientes que tendrían indicado recibir profilaxis antitrombótica por ser considerados de alto riesgo no se pautó profilaxis y por tanto la prescripción no fue adecuada en: 343 (29%) según la escala de Padua, 225 (26%) según la escala PRETEMED, 262 (26%) según la escala IMPROVE y 486 (43%) según los criterios MEDENOX. (Tablas 30, 32, 34 y 36).

Entre los pacientes que no tendrían indicada la profilaxis antitrombótica por ser considerados de bajo riesgo, la recibieron y por tanto la prescripción no fue adecuada en: 211 (46%) según la escala de Padua, 426 (54%) según la escala PRETEMED, 319 (49%) según la escala IMPROVE y 434 (80%) según los criterios MEDENOX. (Tablas 30, 32, 34 y 36).

De los pacientes que no tendrían indicado recibir profilaxis antitrombótica por ser considerados de bajo riesgo, finalmente no se pautó y por tanto la no prescripción fue adecuada en: 249 (54%) según la escala de Padua, 367 (46%) según la escala PRETEMED, 330 (51%) según la escala IMPROVE y 106 (20%) según los criterios MEDENOX. (Tablas 30, 32, 34 y 36).

Tabla 44: Valoración de la profilaxis indicada y pauta según el riesgo tromboembólico medido por las diferentes escalas.

Indicada	Pautada	PADUA	PRETEMED	IMPROVE	MEDENOX	
Si	Si	859 (52%)	644 (39%)	751 (45%)	636 (38%)	Adecuada
	No	343 (21%)	225 (14%)	262 (16%)	486 (29%)	Infraprescrita
No	Si	211 (13%)	426 (26%)	319 (19%)	434 (26%)	Sobreprescrita
	No	249 (15%)	367 (22%)	330 (20%)	106 (6%)	Adecuada

Tabla 45: Descripción de la profilaxis adecuada y no adecuada según el riesgo tromboembólico medido por las diferentes escalas.

Tromboprofilaxis	PADUA	PRETEMED	IMPROVE	MEDENOX
Adecuada	1108 (67%)	1011 (61%)	1081 (65%)	742 (45%)
No adecuada	554 (33%)	651 (39%)	581 (35%)	920 (55%)

Tabla 46: Valoración de la profilaxis según el riesgo tromboembólico medido por las diferentes escalas y servicio médico de hospitalización.

SERVICIO MÉDICO	ESCALA DE RIESGO	Alto riesgo	PROFILAXIS		
			Adecuada	Infra-prescrita	Sobre-prescrita
Medicina Interna (N=682)	Padua	517 (76%)*	496 (73%)	107 (16%)	79 (12%)
	PRETEMED	375 (55%)*	448 (65%)	59 (8,7%)	175 (26%)
	IMPROVE	443 (65%)*	498 (73%)	68 (10%)	116 (17%)
	MEDENOX	416 (61%)*	288 (42%)	160 (24%)	234 (34%)
M. Infecciosa (N=68)	Padua	56 (82%)*	44 (65%)	21 (31%)	3 (4,4%)
	PRETEMED	45 (66%)*	43 (63%)	16 (24%)	9 (13%)
	IMPROVE	33 (49%)*	45 (66%)	9 (13%)	14 (21%)
	MEDENOX	47 (69%)*	27 (40%)	25 (37%)	16 (23%)
Neurología (N=170)	Padua	126 (74%)	105 (62%)	41 (24%)	24 (14%)
	PRETEMED	25 (15%)*	78 (46%)	4 (2,4%)	88 (52%)
	IMPROVE	72 (42%)*	103 (61%)	15 (8,8%)	52 (31%)
	MEDENOX	161 (95%)	104 (61%)	59 (35%)	7 (4,1%)
Oncología (N=133)	Padua	119 (90%)	85 (64%)	37 (28%)	11 (8,3%)
	PRETEMED	120 (90%)	92 (69%)	34 (26%)	7 (5,3%)
	IMPROVE	132 (99%)	92 (69%)	40 (30%)	1 (0,8%)
	MEDENOX	104 (78%)*	80 (60%)	32 (24%)	21 (16%)
Neumología (N=129)	Padua	90 (70%)	88 (68%)	13 (10%)	28 (22%)
	PRETEMED	87 (67%)	85 (66%)	13 (10%)	31 (24%)
	IMPROVE	85 (70%)	79 (61%)	15 (12%)	35 (27%)
	MEDENOX	49 (38%)	43 (33%)	15 (12%)	71 (55%)
Cardiología (N=81)	Padua	54 (67%)	43 (53%)	27 (33%)	11 (14%)
	PRETEMED	31 (38%)*	50 (62%)	12 (15%)	19 (23%)
	IMPROVE	48 (59%)	43 (53%)	24 (30%)	14 (17%)
	MEDENOX	63 (78%)*	28 (35%)	39 (48%)	14 (17%)
Hematología (N=64)	Padua	53 (83%)	32 (50%)	30 (47%)	2 (3,1%)
	PRETEMED	54 (84%)*	35 (55%)	29 (45%)	0 (0%)
	IMPROVE	58 (91%)*	31 (48%)	33 (52%)	0 (0%)
	MEDENOX	48 (75%)	25 (39%)	31 (48%)	8 (13%)

SERVICIO MÉDICO	ESCALA DE RIESGO	Alto riesgo	PROFILAXIS		
			Adecuada	Infra-prescrita	Sobre-prescrita
Reumatología (N=48)	Padua	39 (81%)	37 (77%)	5 (10%)	6 (13%)
	PRETEMED	5 (10%)	13 (27%)	0 (0%)	35 (73%)
	IMPROVE	16 (33%)	22 (46%)	1 (2,1%)	25 (52%)
	MEDENOX	27 (56%)	23 (48%)	6 (12%)	19 (40%)
Digestivo (N=31)	Padua	17 (55%)	19 (61%)	8 (26%)	4 (13%)
	PRETEMED	13 (42%)	21 (68%)	5 (16%)	5 (16%)
	IMPROVE	16 (52%)*	22 (71%)	6 (19%)	3 (9,7%)
	MEDENOX	22 (71%)*	8 (26%)	16 (52%)	7 (23%)
Nefrología (N=29)	Padua	20 (69%)	15 (52%)	11 (38%)	3 (10%)
	PRETEMED	15 (52%)	16 (55%)	8 (28%)	5 (17%)
	IMPROVE	13 (45%)	16 (55%)	7 (24%)	6 (21%)
	MEDENOX	25 (86%)	14 (48%)	14 (48%)	1 (3,4%)
Endocrino- logía (N=19)	Padua	7 (37%)	11 (58%)	4 (21%)	4 (21%)
	PRETEMED	3 (16%)	13 (68%)	1 (5,3%)	5 (26%)
	IMPROVE	7 (37%)	13 (69%)	3 (16%)	3 (16%)
	MEDENOX	17 (90%)	7 (37%)	11 (58%)	1 (5,3%)

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

7. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN” OCURRIDOS EN LOS 30 y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LAS DIFERENTES ESCALAS

7.1. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”, OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBOLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PADUA

De los 13 pacientes que sufrieron una ETV en los primeros 30 días tras el ingreso, 3 (23%) fueron considerados de bajo riesgo según la escala de Padua y 10 (77%) de alto riesgo. Entre los 18 pacientes que sufrieron una ETV en los primeros 90 días, 3 (17%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala de Padua y 15 (83%) de alto riesgo. Ninguna de estas relaciones fue estadísticamente significativa ($p=0,999$ y $p=0,428$, respectivamente). (Tabla 47).

Entre los 8 pacientes que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días tras el ingreso, 1 (12%) fue clasificado como de bajo riesgo según la escala de Padua y 7 (88%) de alto riesgo. Esta relación no fue estadísticamente significativa ($p=0,457$). En el periodo hasta los 90 días desde el ingreso no hubo nuevos casos de isquemia arterial. (Tabla 47).

De los 127 pacientes que fallecieron en los primeros 30 días tras el ingreso, 12 (9,4%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala de Padua y 115 (91%) de alto riesgo. Entre los 301 pacientes que fallecieron en los 90 días tras el ingreso, 20 (10%) fueron clasificados de bajo riesgo según la escala de Padua y 181 (90%) de alto riesgo. Ambas relaciones fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$). (Tabla 47).

Tabla 47: Relación entre la ETV ocurrida en los 30 y 90 posteriores al ingreso hospitalario y la predicción de riesgo tromboembólico venoso según la escala de Padua.

PADUA (30 días)	ETV-30		p	Isquemia arterial-30		p	Defunción-30		p
	Si (N=13)	No (N=1649)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=127)	No (N=1535)	
Bajo riesgo (N=460)	3 (23%)	457 (28%)	0,999	1 (12%)	459 (28%)	0,457	12 (9,4%)	448 (29%)	<0,001*
Alto riesgo (N=1202)	10 (77%)	1192 (72%)		7 (88%)	1195 (72%)		115 (91%)	1087 (71%)	
PADUA (90 días)	ETV-90		p	Isquemia arterial-90		P	Defunción-90		p
	Si (N= 18)	No (N=1644)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=201)	No (N=1461)	
Bajo riesgo (N=460)	3 (17%)	457 (28%)	0,428	1 (12%)	459 (28%)	0,457	20 (10%)	440 (30%)	<0,001*
Alto riesgo (N=1202)	15 (83%)	1187 (72%)		7 (88%)	1195 (72%)		181 (90%)	1021 (85%)	

(%) Calculado respecto a la variable de la columna

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

7.2. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN” OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PRETEMED

De los pacientes 13 que sufrieron una ETV en los primeros 30 días tras el ingreso, 4 (31%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala PRETEMED y 9 (69%) de moderado-alto riesgo. Entre los 18 pacientes que sufrieron una ETV en los 90 días tras el ingreso, 5 (28%) fueron considerados de bajo riesgo según la escala PRETEMED y 13 (72%) de moderado-alto riesgo. Ninguna de estas relaciones fue estadísticamente significativa ($p=0,219$ y $p=0,089$, respectivamente). (Tabla 48).

Entre los 8 pacientes que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días tras el ingreso, 2 (25%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala PRETEMED y 6 (75%) de moderado-alto riesgo. Esta relación no fue estadísticamente significativa ($p=0,292$). En el periodo hasta los 90 días desde el ingreso no hubo nuevos casos de isquemia arterial. (Tabla 48).

De los 127 pacientes que fallecieron en los primeros 30 días tras el ingreso, 36 (28%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala PRETEMED y 91 (72%) de moderado-alto riesgo. Entre los 301 pacientes que fallecieron en los 90 días tras el ingreso, 51 (25%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala PRETEMED y 150 (75%) de moderado-alto riesgo. Ambas relaciones fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$). (Tabla 48).

Tabla 48: Relación entre la ETV ocurrida en los 30 y 90 posteriores al ingreso hospitalario y la predicción de riesgo tromboembólico venoso según la escala PRETEMED.

PRETEMED (30 días)	ETV-30 días		P	Isquemia arterial-30 días		P	Defunción-30 días		P
	Si (N=13)	No (N=1649)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=127)	No (N=1535)	
Bajo riesgo (N=793)	4 (31%)	789 (48%)	0,219	2 (25%)	791 (48%)	0,292	36 (28%)	757 (49%)	<0,001*
Alto riesgo (N=869)	9 (69%)	860 (99%)		6 (75%)	863 (52%)		91 (72%)	778 (51%)	
PRETEMED (90 días)	ETV-90 días		P	Isquemia arterial-90 días		P	Defunción-90 días		P
	Si (N= 18)	No (N=1644)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=201)	No (N=1461)	
Bajo riesgo (N=793)	5 (28%)	788 (48%)	0,089	2 (25%)	791 (48%)	0,292	51 (25%)	742 (51%)	<0,001*
Alto riesgo (N=869)	13 (72%)	856 (52%)		6 (75%)	863 (52%)		150 (75%)	719 (49%)	

(%) Calculado respecto a la variable de la columna

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

7.3. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN” OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE

De los pacientes 13 que sufrieron una ETV en los primeros 30 días tras el ingreso, 4 (31%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala IMPROVE y 9 (69%) alto riesgo. Entre los 18 pacientes que sufrieron una ETV en los 90 días tras el ingreso, 5 (28%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala IMPROVE y 13 (72%) de alto riesgo. Ninguna de estas relaciones fue estadísticamente significativa ($p=0,539$ y $p=0,324$, respectivamente). (Tabla 49).

Entre los 8 pacientes que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días tras el ingreso, 4 (50%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala IMPROVE y 4 (50%) de alto riesgo. Esta relación no fue estadísticamente significativa ($p=0,719$). En el periodo hasta los 90 días desde el ingreso no hubo nuevos casos de isquemia arterial. (Tabla 49).

De los pacientes 127 que fallecieron en los primeros 30 días tras el ingreso, 9 (7,1%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala IMPROVE y 118 (58%) de alto riesgo. Entre los 301 pacientes que fallecieron en los 90 días tras el ingreso, 13 (6,5%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala IMPROVE y 188 (93%) de alto riesgo. Ambas relaciones fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$). (Tabla 49).

Tabla 49: Relación entre la ETV ocurrida en los 30 y 90 posteriores al ingreso hospitalario y la predicción de riesgo tromboembólico venoso según la escala IMPROVE.

IMPROVE (30 días)	ETV-30 días		p	Isquemia arterial-30 días		p	Defunción-30 días		p
	Si (N=13)	No (N=1649)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=127)	No (N=1535)	
Bajo riesgo (N=649)	4 (31%)	645 (39%)	0,539	4 (50%)	645 (39%)	0,719	9 (7,1%)	640 (42%)	<0,001*
Alto riesgo (N=1013)	9 (69%)	1004 (61%)		4 (50%)	1009 (61%)		118 (58%)	895 (58%)	
IMPROVE (90 días)	ETV-90 días		p	Isquemia arterial-90 días		p	Defunción-90 días		p
	Si (N=18)	No (N=1644)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=201)	No (N=1461)	
Bajo riesgo (N=649)	5 (28%)	644 (39%)	0,324	4 (60%)	645 (39%)	0,719	13 (6,5%)	636 (43%)	<0,001*
Alto riesgo (N=1013)	13 (72%)	1000 (61%)		4 (50%)	1009 (61%)		188 (93%)	825 (57%)	

(%) Calculado respecto a la variable de la columna

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

7.4. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN”, OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LOS CRITERIOS MEDENOX

De los 13 pacientes que sufrieron una ETV en los primeros 30 días tras el ingreso, 6 (46%) fueron clasificados como de bajo riesgo según los criterios MEDENOX y 7 (54%) alto riesgo. Entre los 18 pacientes que sufrieron una ETV en los 90 días tras el ingreso, 7 (39%) fueron clasificados como de bajo riesgo según los criterios MEDENOX y 11 (61%) de alto riesgo. Ninguna de estas relaciones fue estadísticamente significativa ($p=0,372$ y $p=0,560$, respectivamente). (Tabla 50).

Entre los 8 pacientes que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días tras el ingreso, 3 (38%) fueron clasificados como de bajo riesgo según los criterios MEDENOX y 5 (62%) de alto riesgo. Esta relación no fue estadísticamente significativa ($p=0,720$). En el periodo hasta los 90 días desde el ingreso no hubo nuevos casos de isquemia arterial. (Tabla 50).

De los 127 pacientes que fallecieron en los primeros 30 días tras el ingreso, 46 (36%) fueron clasificados como de bajo riesgo según los criterios MEDENOX y 81 (64%) de alto riesgo, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,350$). Entre los 301 pacientes que fallecieron en los 90 días tras el ingreso, 81 (40%) fueron clasificados como de bajo riesgo según los criterios MEDENOX y 120 (60%) de alto riesgo, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,012$). (Tabla 50).

Tabla 50: Relación entre la ETV ocurrida en los 30 y 90 posteriores al ingreso hospitalario y la predicción de riesgo tromboembólico venoso según los criterios MEDENOX.

MEDENOX (30 días)	ETV-30 días		p	Isquemia arterial-30 días		p	Defunción-30 días		p
	Si (N=13)	No (N=1649)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=127)	No (N=1535)	
Bajo riesgo (N=540)	6 (46%)	534 (32%)	0,372	3 (38%)	537 (32%)	0,720	46 (36%)	494 (32%)	0,350
Alto riesgo (N=1122)	7 (54%)	1115 (68%)		5 (62%)	1117 (68%)		81 (64%)	1041 (68%)	
MEDENOX (90 días)	ETV-90 días		p	Isquemia arterial-90 días		p	Defunción-90 días		p
	Si (N=18)	No (N=1644)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=201)	No (N=1461)	
Bajo riesgo (N=649)	7 (39%)	533 (32%)	0,560	3 (38%)	537 (32%)	0,720	81 (40%)	459 (31%)	0,012*
Alto riesgo (N=1013)	11 (61%)	1111 (68%)		5 (62%)	1117 (68%)		120 (60%)	1002 (69%)	

(%) Calculado respecto a la variable de la columna

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

8. RELACIÓN ENTRE DE LOS EVENTOS “ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA, HEMORRAGIA, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN” OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LAS DIFERENTES ESCALAS

8.1. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN” OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA DE PADUA.

Entre los pacientes de bajo riesgo según la escala de Padua que sufrieron una ETV en los primeros 30 días desde el ingreso, 1 (33%) recibió profilaxis y 2 (67%) no la recibieron no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). De los pacientes de alto riesgo según la escala de Padua que sufrieron una ETV en los primeros 30 días desde su ingreso hospitalario, 9 (90%) recibieron profilaxis y 1 (10%) no la recibió, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,298$). Además, de los pacientes de bajo riesgo según la escala Padua que sufrieron una ETV en los 90 días desde el ingreso, 1 (33%) recibió profilaxis y 2 (67%) no la recibieron no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). De los pacientes de alto riesgo según la escala Padua que sufrieron una ETV en los 90 días desde su ingreso hospitalario, 13 (87%) recibieron profilaxis y 2 (13%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,256$). (Tabla 51).

El único paciente de bajo riesgo según la escala de Padua que sufrió una isquemia arterial en los primeros 30 días desde el ingreso recibió profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,459$). Todos los pacientes de alto riesgo según la escala de Padua que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días recibieron profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,202$). No hubo nuevos casos de isquemia arterial hasta el fin del periodo de estudio a los 90 días desde el ingreso. (Tabla 51).

Entre los pacientes de bajo riesgo según la escala de Padua que fallecieron en los primeros 30 días desde el ingreso, 4 (33%) recibieron profilaxis y 8 (67%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). De los pacientes de alto riesgo según la escala de Padua que fallecieron en los primeros 30 días desde su ingreso hospitalario, 83 (72%) recibieron profilaxis y 32 (28%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,859$). Del mismo modo, de los pacientes de bajo riesgo según la escala de Padua que fallecieron en los 90 días desde el ingreso, 9 (45%) recibieron profilaxis y 11 (55%) no la recibieron no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,936$). De los pacientes de alto riesgo según la escala de Padua que fallecieron en los 90 días desde su ingreso hospitalario, 129 (71%) recibieron profilaxis y 52 (29%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,950$). (Tabla 51).

Tabla 51: Relación entre los eventos “ETV, isquemia arterial y defunción” ocurridos en los 30 y 90 días posteriores al ingreso hospitalario, uso de profilaxis antitrombótica y predicción de riesgo de ETV según la escala de Padua.

PADUA (30 días)	ETV-30 días		P	Isquemia arterial-30 días		P	Defunción-30 días		P
	Si (N=13)	No (N=1649)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=127)	No (N=1535)	
Bajo riesgo (N=460)	3 (23%)	457 (28%)		1 (12%)	459 (28%)		12 (9,4%)	449 (29%)	
Profilaxis (N=211)	1 (33%)	210 (46%)	0,999	1 (100%)	210 (46%)	0,459	4 (33%)	207 (46%)	0,377
No profilaxis (N=249)	2 (67%)	247 (54%)		0 (0%)	249 (54%)		8 (67%)	241 (54%)	
Alto riesgo (N=1202)	10 (77%)	1192 (72%)		7 (88%)	1195 (72%)		115 (90%)	1087 (71%)	
Profilaxis (N=859)	9 (90%)	850 (71%)	0,298	7 (100%)	852 (71%)	0,202	83 (72%)	776 (71%)	0,859
No profilaxis (N=343)	1 (10%)	342 (29%)		0 (0%)	343 (29%)		32 (28%)	311 (29%)	
PADUA (90 días)	ETV-90 días		P	Isquemia arterial-90 días		P	Defunción-90 días		P
	Si (N= 18)	No (N=1644)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=201)	No (N=1461)	
Bajo riesgo (N=460)	3 (17%)	457 (28%)		1 (12%)	459 (28%)		20 (10%)	440 (30%)	
Profilaxis (N=211)	1 (33%)	210 (46%)	0,999	1 (100%)	210 (46%)	0,459	9 (45%)	202 (46%)	0,936
No profilaxis (N=249)	2 (67%)	247 (54%)		0 (0%)	249 (54%)		11 (55%)	238 (54%)	
Alto riesgo (N=1202)	15 (83%)	1187 (72%)		7 (88%)	1195 (72%)		181 (90%)	1021 (70%)	
Profilaxis (N=859)	13 (87%)	846 (71%)	0,256	7 (100%)	852 (71%)	0,202	129 (71%)	730 (72%)	0,950
No profilaxis (N=343)	2 (13%)	341 (29%)		0 (0%)	343 (29%)		52 (29%)	291 (28%)	

8.2. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN” OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA PRETEMED

Entre los pacientes de bajo riesgo según la escala PRETEMED que sufrieron una ETV en los primeros 30 días desde el ingreso, 2 (50%) recibieron profilaxis y 2 (50%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). De los pacientes de moderado-alto riesgo según la escala PRETEMED que sufrieron una ETV en los primeros 30 días desde su ingreso hospitalario, 8 (89%) recibieron profilaxis y 1 (11%) no la recibió, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,460$). Además, de los pacientes de bajo riesgo según la escala PRETEMED que sufrieron una ETV en los 90 días desde el ingreso, 3 (60%) recibieron profilaxis y 2 (40%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). De los pacientes de moderado-alto riesgo según la escala PRETEMED que sufrieron una ETV en los 90 días desde su ingreso hospitalario, 11 (85%) recibieron profilaxis y 2 (15%) no la recibió, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,532$). (Tabla 52).

Los 2 pacientes (100%) de bajo riesgo según la escala PRETEMED que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días desde el ingreso recibieron profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,502$). Todos los pacientes de moderado-alto riesgo según la escala PRETEMED que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días recibieron profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,484$). No hubo nuevos casos de isquemia arterial hasta el fin del periodo de estudio a los 90 días desde el ingreso. (Tabla 52).

Entre los pacientes de bajo riesgo según la escala PRETEMED que fallecieron en los primeros 30 días desde el ingreso, 20 (56%) recibieron profilaxis y 16 (44%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,821$). De los pacientes de moderado-alto riesgo según la escala PRETEMED que fallecieron en los primeros 30 días desde su ingreso hospitalario, 67 (74%) recibieron profilaxis y 24 (26%) no la recibieron, no siendo esta relación

estadísticamente significativa ($p=0,912$). Del mismo modo, de los pacientes de bajo riesgo según la escala PRETEMED que fallecieron en los 90 días desde el ingreso, 29 (57%) recibieron profilaxis y 22 (43%) no la recibieron no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,642$). De los pacientes de moderado-alto riesgo según la escala PRETEMED que fallecieron en los 90 días desde su ingreso hospitalario 109 (73%) recibieron profilaxis y 41 (27%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,658$). (Tabla 52).

Tabla 52: Relación entre los eventos “ETV, isquemia arterial y defunción” ocurridos en los 30 y 90 días posteriores al ingreso hospitalario, uso de profilaxis antitrombótica y predicción de riesgo de ETV según la escala de PRETEMED.

PRETEMED (30 días)	ETV-30 días		P	Isquemia arterial-30 días		P	Defunción-30 días		P
	Si (N=13)	No (N=1649)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=127)	No (N=1535)	
Bajo riesgo (N=793)	4 (31%)	789 (48%)		2 (25%)	791 (48%)		36 (28%)	757 (49%)	
Profilaxis (N=426)	2 (50%)	424 (54%)	0,999	2 (100%)	424 (54%)	0,502	20 (56%)	406 (54%)	0,821
No profilaxis (N=367)	2 (50%)	365 (46%)		0 (0%)	367 (46%)		16 (44%)	351 (46%)	
Mod-Alto riesgo (N=869)	9 (69%)	860 (52%)		6 (75%)	863 (52%)		91 (72%)	778 (51%)	
Profilaxis (N=644)	8 (89%)	636 (74%)	0,460	6 (100%)	638 (74%)	0,484	67 (74%)	577 (74%)	0,912
No profilaxis (N=225)	1 (11%)	224 (26%)		0 (0%)	225 (26%)		24 (26%)	201 (26%)	
PRETEMED (90 días)	ETV-90 días		P	Isquemia arterial-90 días		P	Defunción-90 días		P
	Si (N= 18)	No (N=1644)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=201)	No (N=1461)	
Bajo riesgo (N=793)	5 (28%)	788 (48%)		2 (25%)	791 (48%)		51 (25%)	742 (51%)	
Profilaxis (N=426)	3 (60%)	423 (54%)	0,999	2 (100%)	424 (54%)	0,502	29 (57%)	397 (54%)	0,642
No profilaxis (N=367)	2 (40%)	365 (46%)		0 (0%)	367 (46%)		22 (43%)	345 (46%)	
Mod-Alto riesgo (N=869)	13 (72%)	856 (52%)		6 (75%)	863 (52%)		150 (75%)	719 (49%)	
Profilaxis (N=644)	11 (85%)	633 (74%)	0,532	6 (100%)	638 (74%)	0,484	109 (73%)	535 (74%)	0,658
No profilaxis (N=225)	2 (15%)	223 (26%)		0 (0%)	225 (26%)		41 (27%)	184 (26%)	

8.3. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN” OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE

Entre los pacientes de bajo riesgo según la escala IMPROVE que sufrieron una ETV en los primeros 30 días desde el ingreso, 1 (25%) recibió profilaxis y 3 (75%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,624$). Los 9 pacientes (100%) de alto riesgo según la escala IMPROVE que sufrieron una ETV en los primeros 30 días recibieron profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,122$). Además, de los pacientes de bajo riesgo según la escala IMPROVE que sufrieron una ETV en los 90 días desde el ingreso, 2 (40%) recibieron profilaxis y 3 (60%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). De los pacientes de alto riesgo según la escala IMPROVE que sufrieron una ETV en los 90 días desde su ingreso hospitalario, 12 (92%) recibieron profilaxis y 1 (8%) no la recibió, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,203$). (Tabla 53).

Los 4 pacientes (100%) de bajo riesgo según la escala IMPROVE que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días desde el ingreso recibieron profilaxis, estando esta relación cercana a la significación estadística ($p=0,058$). Los 4 pacientes (100%) de alto riesgo según la escala IMPROVE que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días recibieron profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,578$). No hubo nuevos casos de isquemia arterial hasta el fin del periodo de estudio a los 90 días desde el ingreso. (Tabla 53).

Entre los pacientes de bajo riesgo según la escala IMPROVE que fallecieron en los primeros 30 días desde el ingreso, 6 (67%) recibieron profilaxis y 3 (33%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,333$). De los pacientes de alto riesgo según la escala IMPROVE que fallecieron en los primeros 30 días desde su ingreso hospitalario, 81 (69%) recibieron profilaxis y 37 (31%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,147$). Del mismo modo, de los pacientes de bajo riesgo según la escala IMPROVE que fallecieron en los 90 días desde el ingreso, 7 (54%) recibieron profilaxis y 6 (46%) no la recibieron no siendo esta relación estadísticamente

significativa ($p=0,732$). De los pacientes de alto riesgo según la escala IMPROVE que fallecieron en los 90 días desde su ingreso hospitalario, 131 (70%) recibieron profilaxis y 57 (30%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,122$). (Tabla 53).

Tabla 53: Relación entre los eventos “ETV, isquemia arterial y defunción” ocurridos en los 30 y 90 días posteriores al ingreso, el uso de profilaxis antitrombótica y la predicción de riesgo tromboembólico venoso según la escala IMPROVE.

IMPROVE (30 días)	ETV-30 días		p	Isquemia arterial-30 días		p	Defunción-30 días		p
	Si (N=13)	No (N=1649)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=127)	No (N=1535)	
Bajo riesgo (N=649)	4 (31%)	645 (39%)		4 (50%)	645 (39%)		9 (7%)	640 (42%)	
Profilaxis (N=319)	1 (25%)	318 (49%)	0,624	4 (100%)	315 (49%)	0,058	6 (67%)	313 (49%)	0,333
No profilaxis (N=330)	3 (75%)	327 (51%)		0 (0%)	330 (51%)		3 (33%)	327 (51%)	
Alto riesgo (N=1013)	9 (69%)	1004 (61%)		4 (50%)	1009 (61%)		118 (93%)	895 (58%)	
Profilaxis (N=751)	9 (100%)	742 (74%)	0,122	4 (100%)	747 (74%)	0,578	81 (69%)	670 (75%)	0,147
No profilaxis (N=262)	0 (0%)	262 (26%)		0 (0%)	262 (26%)		37 (31%)	225 (25%)	
IMPROVE (90 días)	ETV-90 días		p	Isquemia arterial-90 días		p	Defunción-90 días		p
	Si (N=18)	No (N=1644)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=201)	No (N=1461)	
Bajo riesgo (N=649)	5 (28%)	644 (39%)		4 (50%)	645 (39%)		13 (6%)	636 (44%)	
Profilaxis (N=319)	2 (40%)	317 (49%)	0,999	4 (100%)	315 (49%)	0,058	7 (54%)	312 (49%)	0,732
No profilaxis (N=330)	3 (60%)	327 (51%)		0 (0%)	330 (51%)		6 (46%)	324 (51%)	
Alto riesgo (N=1013)	13 (72%)	1000 (61%)		4 (50%)	1009 (61%)		188 (94%)	825 (56%)	
Profilaxis (N=751)	12 (92%)	739 (74%)	0,203	4 (100%)	747 (74%)	0,578	131 (70%)	620 (75%)	0,122
No profilaxis (N=262)	1 (8%)	261 (26%)		0 (0%)	262 (26%)		57 (30%)	205 (25%)	

8.4. RELACIÓN ENTRE LOS EVENTOS “ETV, ISQUEMIA ARTERIAL Y DEFUNCIÓN” OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO SEGÚN LOS CRITERIOS MEDENOX

Los 6 pacientes (100%) de bajo riesgo según los criterios MEDENOX que sufrieron una ETV en los primeros 30 días desde el ingreso recibieron profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,603$). De los pacientes de alto riesgo según los criterios MEDENOX que sufrieron una ETV en los primeros 30 días, recibieron profilaxis 4 (57%) y no la recibieron 3 (43%), no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). Además, todos los pacientes de bajo riesgo según los criterios MEDENOX que sufrieron una ETV en los 90 días desde el ingreso, 7 (100%), recibieron profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,355$). De los pacientes de alto riesgo según los criterios MEDENOX que sufrieron una ETV en los 90 días desde su ingreso hospitalario, 7 (64%) recibieron profilaxis y 4 (36%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,765$). (Tabla 54).

Los 3 pacientes (100%) de bajo riesgo según los criterios MEDENOX que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días desde el ingreso recibieron profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). Todos los pacientes de alto riesgo según los criterios MEDENOX que sufrieron una isquemia arterial en los primeros 30 días, 5 (100%), recibieron profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,073$). No hubo nuevos casos de isquemia arterial hasta el fin del periodo de estudio a los 90 días desde el ingreso. (Tabla 54).

Entre los pacientes de bajo riesgo según los criterios MEDENOX que fallecieron en los primeros 30 días desde el ingreso, 40 (87%) recibieron profilaxis y 6 (13%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,240$). De los pacientes de alto riesgo según los criterios MEDENOX que fallecieron en los primeros 30 días desde su ingreso hospitalario, 47 (48%) recibieron profilaxis y 34 (42%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,800$). Del mismo modo, de los pacientes de bajo riesgo según los criterios MEDENOX que fallecieron en los 90 días desde el ingreso, 65 (80%) recibieron profilaxis y 16 (20%) no la recibieron no siendo esta

relación estadísticamente significativa ($p=0,976$). De los pacientes de alto riesgo según los criterios MEDENOX que fallecieron en los 90 días desde su ingreso hospitalario, 73 (61%) recibieron profilaxis y 47 (39%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,332$). (Tabla 54).

Tabla 54: Relación entre los eventos “ETV, isquemia arterial y defunción” ocurridos en los 30 y 90 días posteriores al ingreso, el uso de profilaxis antitrombótica y la predicción de riesgo tromboembólico venoso según MEDENOX.

MEDENOX (30 días)	ETV-30 días		P	Isquemia arterial-30 días		P	Defunción-30 días		P
	Si (N=13)	No (N=1649)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=127)	No (N=1535)	
Bajo riesgo (N=540)	6 (46%)	534 (32%)		3 (0,5%)	537 (99%)		46 (36%)	494 (32%)	
Profilaxis (N=319)	6 (100%)	428 (80%)	0,603	3 (100%)	431 (80%)	0,999	40 (87%)	394 (80%)	0,240
No profilaxis (N=330)	0 (0%)	106 (20%)		0 (0%)	106 (20%)		6 (13%)	100 (20%)	
Alto riesgo (N=1122)	7 (54%)	1115 (68%)		5 (0,4%)	1117 (99%)		81 (64%)	1041 (68%)	
Profilaxis (N=636)	4 (57%)	632 (57%)	0,999	5 (100%)	631 (57%)	0,073	47 (48%)	589 (57%)	0,800
No profilaxis (N=486)	3 (43%)	483 (43%)		0 (0%)	486 (43%)		34 (42%)	452 (43%)	
MEDENOX (90 días)	ETV-90 días		P	Isquemia arterial-90 días		P	Defunción-90 días		P
	Si (N=18)	No (N=1644)		Si (N=8)	No (N=1654)		Si (N=201)	No (N=1461)	
Bajo riesgo (N=540)	7 (39%)	533 (32%)		3 (0,5%)	537 (99%)		81 (40%)	459 (31%)	
Profilaxis (N=319)	7 (100%)	427 (80%)	0,355	3 (100%)	431 (80%)	0,999	65 (80%)	369 (80%)	0,976
No profilaxis (N=330)	0 (0%)	106 (20%)		0 (0%)	106 (20%)		16 (20%)	90 (20%)	
Alto riesgo (N=1122)	11 (61%)	1111 (68%)		5 (0,4%)	1117 (99%)		120 (60%)	1002 (69%)	
Profilaxis (N=636)	7 (64%)	629 (57%)	0,765	5 (100%)	631 (57%)	0,073	73 (61%)	563 (56%)	0,332
No profilaxis (N=486)	4 (36%)	482 (43%)		0 (0%)	486 (43%)		47 (39%)	439 (44%)	

9. RELACIÓN ENTRE DE LOS EVENTOS HEMORRÁGICOS OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO HEMORRÁGICO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE

De los pacientes que sufrieron una evento hemorrágico en los primeros 30 días tras el ingreso, 4 (0,3%) fueron clasificados como de bajo riesgo según la escala IMPROVE y 1 (0,9%) alto riesgo, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,302$). Entre los pacientes que sufrieron una hemorragia en los 90 días tras el ingreso, 10 (0,6%) fueron clasificados de bajo riesgo según la escala IMPROVE y 1 (0,9%) de alto riesgo, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,547$). (Tabla 55).

Tabla 55: Eventos hemorrágicos ocurridos a los 30 y 90 días posteriores al ingreso y su relación con la predicción de riesgo hemorrágico de la escala IMPROVE.

IMPROVE HEMORRAGIA (30 días)	Hemorragia 30 días		p
	Si (N=5)	No (N=1657)	
Bajo riesgo (N=1547)	4 (0,3%)	1543 (99%)	0,302
Alto riesgo (N=115)	1 (0,9%)	114 (99%)	
IMPROVE HEMORRAGIA (90 días)	Hemorragia 90 días		p
	Si (N= 11)	No (N=1651)	
Bajo riesgo (N=1537)	10 (0,6%)	1537 (99%)	0,547
Alto riesgo (N=115)	1 (0,9%)	114 (99%)	

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

10. RELACIÓN ENTRE DE LOS EVENTOS HEMORRÁGICOS OCURRIDOS EN LOS 30 Y 90 DÍAS POSTERIORES AL INGRESO HOSPITALARIO, EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA PREDICCIÓN DE RIESGO HEMORRÁGICO SEGÚN LA ESCALA IMPROVE.

Entre los pacientes clasificados de bajo riesgo hemorrágico por la escala IMPROVE que sufrieron una hemorragia en los primeros 30 días desde el ingreso, 2 (50%) recibieron profilaxis y 2 (50%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,623$). Solamente un paciente clasificado como de alto riesgo según la escala IMPROVE sufrió una hemorragia en los primeros 30 días y a su vez este paciente había recibido profilaxis no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). (Tabla 56).

Además, de los pacientes de bajo riesgo según la escala IMPROVE que sufrieron una hemorragia en los 90 días desde el ingreso, 5 (50%) recibieron profilaxis y 5 (50%) no la recibieron, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,510$). Un único paciente de alto riesgo según la escala IMPROVE sufrió una hemorragia en los 90 días desde el ingreso y a su vez este paciente había recibido profilaxis, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,999$). (Tabla 56).

Tabla 56: Relación entre los eventos hemorrágicos ocurridos en los 30 y 90 días posteriores al ingreso, el uso de profilaxis antitrombótica y la predicción de hemorrágico según la escala IMPROVE.

IMPROVE HEMORRAGIA (30 días)	Hemorragia-30 días		p
	Si (N=5)	No (N=1657)	
Bajo riesgo (N=1547)	4 (80%)	1543 (93%)	
Profilaxis (N=989)	2 (50%)	987(64%)	0,623
No profilaxis (N=558)	2 (50%)	556 (36%)	
Alto riesgo (N=115)	1 (1%)	114 (7%)	
Profilaxis (N=81)	1 (100%)	80 (70%)	0,999
No profilaxis (N=34)	0 (0%)	34 (30%)	
IMPROVE HEMORRAGIA (90 días)	Hemorragia-90 días		p
	Si (N=11)	No (N=1651)	
Bajo riesgo (N=1547)	10 (91%)	1537 (93%)	
Profilaxis (N=989)	5 (50%)	984 (64%)	0,510
No profilaxis (N=558)	5 (50%)	553 (36%)	
Alto riesgo (N=115)	1 (9%)	114 (7%)	
Profilaxis (N=34)	1 (100%)	80 (70%)	0,999
No profilaxis (N=81)	0 (0%)	34 (30%)	

(%) Calculado respecto a la variable de la columna

11. CONCORDANCIA ENTRE LAS DIFERENTES ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO

Los grados de concordancia obtenidos entre las 4 escalas estudiadas quedan resumidos en la tabla 63.

11.1. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA PADUA E IMPROVE

Al comparar los pacientes en riesgo bajo y alto según la escala de Padua e IMPROVE se observó un índice de concordancia kappa (IK) de 0,61 siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabla 57).

Tabla 57: Concordancia entre la escala Padua e IMPROVE.

	Alto R IMPROVE	Bajo R IMPROVE
Bajo R Padua	409	51
Alto R Padua	240	962
I. Kappa=0,61		

11.2. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA PADUA Y PRETEMED

Al comparar los pacientes en riesgo bajo y alto según la escala Padua y aquellos con riesgo bajo y moderado-alto según la escala PRETEMED se observó un índice de concordancia kappa de 0,36 siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabla 58).

Tabla 58: Concordancia entre la escala Padua y PRETEMED.

	Bajo R PRETEMED	Mod-Alto R PRETEMED
Bajo R Padua	367	93
Alto R Padua	426	776
I. Kappa= 0,36		

11.3. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA PADUA Y LOS CRITERIOS MEDENOX

Al comparar los pacientes en riesgo bajo y alto según la escala Padua y en riesgo bajo y alto según los criterios MEDENOX se observó un índice de concordancia kappa de 0,20 siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabla 59).

Tabla 59: Concordancia entre la escala Padua y los criterios MEDENOX.

	Bajo R MEDENOX	Alto R MEDENOX
Bajo R Padua	50	410
Alto R Padua	490	712
I.Kappa=0,20		

11.4. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA IMPROVE Y PRETEMED

Al comparar los pacientes en riesgo bajo y alto según la escala IMPROVE y los pacientes en riesgo bajo y moderado-alto según la escala PRETEMED se observó un índice de concordancia kappa de 0,45 siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabla 60).

Tabla 60: Concordancia entre la escala IMPROVE y PRETEMED.

	Bajo R PRETEMED	Mod-alto R PRETEMED
Bajo R IMPROVE	498	151
Alto R IMPROVE	295	718
I. Kappa= 0,45		

11.5. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA IMPROVE Y LOS CRITERIOS MEDENOX

Al comparar los pacientes en riesgo bajo y alto según la escala IMPROVE y aquellos en riesgo bajo y alto según los criterios MEDENOX se observó un índice de concordancia kappa de 0,61 siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabla 61).

Tabla 61: Concordancia entre la escala IMPROVE y los criterios MEDENOX.

	Bajo R MEDENOX	Alto R MEDENOX
Bajo R IMPROVE	98	551
Alto R IMPROVE	442	571
I. Kappa= 0,25		

11.6. CONCORDANCIA ENTRE LA ESCALA PRETEMED Y LOS CRITERIOS MEDENOX

Al comparar los pacientes en riesgo bajo/moderado-alto según la escala Pretemed y bajo y alto según los criterios MEDENOX se observó un índice de concordancia kappa de 0,43 siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$). (Tabla 62).

Tabla 62: Concordancia entre la escala PRETEMED y los criterios MEDENOX.

	Bajo R MEDENOX	Alto R MEDENOX
Bajo R PRETEMED	75	718
Alto-mod R PRETEMED	465	404
I. Kappa= 0,43		

Tabla 63: Resumen de los grados de concordancia obtenidos entre las escalas de predicción de riesgo de ETV estudiadas.

	PADUA		
PRETEMED	K= 0,36	PRETEMED	
IMPROVE	K= 0,61	K= 0,45	IMPROVE
MEDENOX	K=0,20	K= 0,43	K=0,25

12. FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y SU RELACIÓN CON EL USO DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA

12.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS

Se observó que 497 (66%) mujeres y 573 (64%) hombres recibieron tromboprofilaxis no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,428$) con una OR de 1,08 (IC 95%: 0,13-1,33). (Tabla 64).

Se detectó que 468 pacientes mayores de 75 años (79%) y 602 (56%) con edad igual o menor de 75 años recibieron tromboprofilaxis siendo también esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 2,84 (IC 95%: 2,26-3,58). (Tabla 64).

Tras analizar el antecedente de obesidad se observó que 448 (73%) de los pacientes obesos y 622 (59%) de los no obesos recibieron profilaxis antitrombótica siendo esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 1,83 (IC 95%: 1,47-2,27). (Tabla 64).

Tabla 64: Datos demográficos y antropométricos y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis.

		Tromboprofilaxis		P	OR (IC 95%)
		Si	No		
Sexo M=760 (46%)	M	497 (66%)	263 (35%)	0,428	1,08 (0,13-1,33)
	V	573 (64%)	329 (37%)		
Edad > 75 N= 595 (36%)	Si	468 (79%)	127 (21%)	<0,001*	2,84 (2,26-3,58)
	No	602 (56%)	465 (44%)		
Obesidad N= 615 (37%)	Si	448 (73%)	167 (27%)	<0,001*	1,83 (1,47-2,27)
	No	622 (59%)	425 (41%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

12.2. HÁBITOS TÓXICOS

No se observó una relación estadísticamente significativa entre la prescripción de tromboprofilaxis ocurridas durante el periodo de estudio y el hábito tabáquico ($p=0,197$) o el enólico ($p=0,146$). (Tabla 65).

Tabla 65: Hábitos tóxicos y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis.

		Tromboprofilaxis		P	OR (IC 95%)
		Si	No		
Tabaco N=894 (54%)	Si	563 (63%)	331 (37%)	0,197	0,87 (0,71-1,07)
	No	507 (66%)	261 (34%)		
Alcohol N=306 (21%)	Si	186 (61%)	120(39%)	0,146	0,82 (0,64-1,06)
	No	884 (65%)	472(35%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

12.3. PATOLOGÍA VENOSA

Se observó que 25 (83%) pacientes con antecedente de ETV previa y 1044 (64%) sin este antecedente recibieron tromboprofilaxis, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,029$) con una OR de 2,80 (IC 95%: 1,07-7,37). (Tabla 66).

Se detectó que 238 (72%) pacientes con antecedente de insuficiencia venosa crónica y 832 (63%) sin este antecedente recibieron tromboprofilaxis, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,003$) con una OR de 1,49 (IC 95%: 1,15-1,94). (Tabla 66).

Además, 199 (73%) pacientes con antecedente de varices y 871 (63%) sin este antecedente recibieron tromboprofilaxis, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,001$) con una OR de 1,59 (IC 95%: 1,19-2,12). (Tabla 66).

Tabla 66: Antecedentes relacionados con la ETV y su relación con la prescripción de trombotoprofilaxis.

		Trombotoprofilaxis		P	OR (IC 95%)
		Si	No		
ETV previa N=30 (1,8%)	Si	25 (83%)	5 (17%)	0,029*	2,80 (1,07-7,37)
	No	1044 (64%)	586 (36%)		
IVC N=333 (20%)	Si	238 (72%)	95 (29%)	0,003*	1,49 (1,15-1,94)
	No	832 (63%)	497 (37%)		
Varices N= 273 (16%)	Si	199 (73%)	74 (27%)	0,001*	1,59 (1,19-2,12)
	No	871 (63%)	518 (37%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

12.4. ANTECEDENTES CARDIACOS Y RESPIRATORIOS

Se observó que 227 (77%) de los pacientes con insuficiencia cardiaca y 843 (62%) de los pacientes sin insuficiencia cardiaca recibieron trombotoprofilaxis, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,04 (IC 95%: 1,52-2,73). (Tabla 67).

Además, 82 (81%) pacientes con insuficiencia cardiaca grado III-IV de la NYHA recibieron profilaxis antitrombótica y 987 (63%) de los que no presentaron este antecedente también la recibieron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,50 (IC 95%: 1,50-4,17). (Tabla 67).

Del mismo modo, 110 (80%) de los pacientes con insuficiencia respiratoria y 960 (63%) de los pacientes sin insuficiencia respiratoria recibieron trombotoprofilaxis, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,39 (IC 95%: 1,55-3,69). (Tabla 67).

Se objetivó que 122 (77%) de los pacientes con EPOC y 948 (63%) sin EPOC recibieron profilaxis antitrombótica, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 1,93 (IC 95%: 1,3-2,83). (Tabla 67).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre la prescripción de trombotoprofilaxis y el antecedente de infarto de miocardio. (Tabla 67).

Tabla 67: Antecedentes cardio-respiratorios y su relación con la prescripción de trombopprofilaxis.

		Trombopprofilaxis		P	OR (IC 95%)
		Si	No		
IC N= 296 (18)	Si	227 (77%)	69 (23%)	<0,001*	2,04 (1,52-2,73)
	No	843 (62%)	523 (38%)		
IC (III-IV) N=101 (6,1%)	Si	82 (81%)	19 (19%)	<0,001*	2,50 (1,50-4,17)
	No	987 (63%)	573 (37%)		
IAM N=89 (5,4%)	Si	62 (70%)	27 (30%)	0,285	1,28 (0,81-2,04)
	No	1008(64%)	565 (36%)		
I. Respiratoria N=137 (8,2%)	Si	110 (80%)	27 (20%)	<0,001*	2,39 (1,55-3,69)
	No	960 (63%)	565 (37%)		
EPOC N= 159 (9,6%)	Si	122 (77%)	37 (23%)	<0,001*	1,93 (1,31-2,83)
	No	948 (63%)	555 (37%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

12.5. PATOLOGÍA NEFROLÓGICA

Se detectó que 520 (76%) de los pacientes con insuficiencia renal y 550 (56%) de los pacientes sin insuficiencia renal recibieron trombopprofilaxis, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,43 (IC 95%: 1,96-3,03). (Tabla 68).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre la prescripción de profilaxis antitrombótica y el antecedente de síndrome nefrótico. (Tabla 68).

Tabla 68: Antecedentes nefrológicos y su relación con la prescripción de tromboprolifaxis.

		Tromboprolifaxis		P	OR (IC 95%)
		Si	No		
I.Renal N=687 (41%)	Si	520 (76%)	167 (24%)	<0,001*	2,43 (1,96-3,03)
	No	550 (56%)	425 (44%)		
Sd. nefrótico N=4 (0,2%)	Si	2 (50%)	2 (50%)	0,619	0,55 (0,07-3,93)
	No	1068 (64%)	590 (36%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

12.6. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INGRESO HOSPITALARIO Y LA INMOVILIZACIÓN

Se observó que 966 (68%) de los pacientes que presentaron una movilidad reducida durante más de tres días y 102 (42%) de los que no la sufrieron recibieron tromboprolifaxis, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,94 (IC 95%: 2,22-3,89). (Tabla 69).

Se detectó que 853 (70%) de los pacientes que sufrieron un encamamiento durante más de cuatro días y 217 (49%) de los que no lo presentaron recibieron tromboprolifaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,46 (IC 95%: 1,97 y 3,07). (Tabla 69).

Del mismo modo, 708 (74%) de los pacientes que presentaron una inmovilización durante más de siete días y 362 (51%) de los que no la sufrieron recibieron profilaxis antitrombótica siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,77 (IC 95%: 2,25-3,40). (Tabla 69).

Se observó que 369 (72%) de los pacientes que habían presentado un ingreso en los últimos 6 meses y 701 (61%) de los que no lo presentaron recibieron tromboprolifaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 1,63 (IC 95%: 1,30-2,05). (Tabla 69).

Se apreció que 12 (100%) de los pacientes que presentaron paresia de miembros inferiores y 1058 (64%) de los que no la presentaron recibieron profilaxis antitrombótica siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,006$). (Tabla 69).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre la prescripción de tromboprofilaxis y el ingreso en UCI, el haber sido portador de catéter venoso central o haber presentado un traumatismo o cirugía en el último mes. (Tabla 69).

Tabla 69: Antecedentes relacionados con el ingreso y la inmovilización y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis.

		Tromboprofilaxis		P	OR (IC 95%)
		Si	No		
Mov. reducida >3d N=1413 (85%)	Si	966 (68%)	447 (32%)	<0,001*	2,94 (2,22-3,89)
	No	102 (42%)	139 (58%)		
Encamamiento >4d N= 1217 (73%)	Si	853 (70%)	364 (30%)	<0,001*	2,46 (1,97-3,07)
	No	217 (49%)	228 (51%)		
Inmovilización >7d N=953 (57%)	Si	708 (74%)	245 (26%)	<0,001*	2,77 (2,25-3,40)
	No	362 (51%)	347 (49%)		
Ingreso <6meses N=513 (31%)	Si	369 (72%)	144 (28%)	<0,001*	1,63 (1,30-2,05)
	No	701 (61%)	448 (39%)		
Ingreso en UCI N=47 (2,8%)	Si	34 (72%)	13 (28%)	0,248	1,46 (0,76-2,79)
	No	1036 (64%)	579 (36%)		
CVC N= 41 (2,5%)	Si	24 (59%)	17 (42%)	0,429	0,77 (0,41-1,45)
	No	1046 (65%)	575 (36%)		
Tr-Qx <1 mes N=28 (1,7%)	Si	21 (75%)	7 (25%)	0,237	1,67 (0,70-3,95)
	No	1049 (64%)	585 (36%)		
Paresia MMII N=12 (0,7%)	Si	12 (100%)	0	0,006*	-
	No	1058 (64%)	592 (36%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

12.7. OTROS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS

Se detectó que 394 (70%) de los pacientes que presentaron una infección aguda y 676 (61%) de los que no la sufrieron recibieron tromboprofilaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 1,48 (IC 95%: 1,19-1,84). (Tabla 70).

Del mismo modo 32 (84%) de los pacientes con diagnóstico de sepsis y 1038 (64%) de los que no la sufrieron recibieron tromboprofilaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,010$) con una OR de 3,01 (IC 95%: 1,25-7,24). (Tabla 70).

Se observó que 365 (74%) pacientes con diabetes mellitus y 705 (60%) no diabéticos recibieron profilaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 1,87 (IC 95%: 1,48-2,36). (Tabla 70).

Además 71 (81%) pacientes con una enfermedad reumatológica aguda y 999 (64%) de los que no la presentaron recibieron tromboprofilaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,001$) con una OR de 2,40 (IC 95%: 1,40-4,12). (Tabla 70).

Se apreció que 10 (42%) pacientes con infección VIH y 1060 (65%) sin este antecedente recibieron tromboprofilaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,019$) con una OR de 0,38 (IC 95%: 0,17 y 0,88). (Tabla 70).

Por último, 1 (11%) paciente en el periodo de embarazo-puerperio y 1069 (65%) sin esta condición recibieron profilaxis antitrombótica siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,001$) con una OR de 0,06 (IC 95%: 0,01-0,54). (Tabla 70).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre la prescripción de profilaxis antitrombótica y el antecedente de cáncer, la enfermedad neurológica aguda, la enfermedad inflamatoria intestinal, la hemorragia ocurrida en los 3 meses previos, la trombofilia o el antecedente de úlcera gástrica. (Tabla 70).

Tabla 70: Otros antecedentes médicos y su relación con la prescripción de tromboprofilaxis.

		Tromboprofilaxis		p	OR (IC 95%)
		Si	No		
Infección aguda N=561 (34%)	Si	394 (70%)	167 (30%)	<0,001*	1,48 (1,19-1,84)
	No	676 (61%)	425 (39%)		
Sepsis N=38 (2,3%)	Si	32 (84%)	6 (16%)	0,010*	3,01 (1,25-7,24)
	No	1038 (64%)	586 (36%)		
Diabetes mellitus N=493 (30%)	Si	365 (74%)	128 (26%)	<0,001*	1,87 (1,48-2,36)
	No	705 (60%)	464 (40%)		
AP cáncer N=347 (21%)	Si	238 (69%)	109 (31%)	0,066	1,26 (0,98-1,63)
	No	832 (63%)	483 (37%)		
Cáncer (tto QT) N= 128 (7,7%)	Si	78 (61%)	50 (39%)	0,397	0,85 (0,58-1,23)
	No	992 (65%)	542 (35%)		
Enf NRL aguda N=88 (5,3%)	Si	153 (66%)	79 (34%)	0,591	1,08 (0,80-1,45)
	No	917 (64%)	513 (36%)		
Enf. reumatológica N=88 (5,3%)	Si	71 (81%)	17 (19%)	0,001*	2,40 (1,40-4,12)
	No	999 (64%)	575 (37%)		
VIH N=24 (1,4%)	Si	10 (42%)	14 (58%)	0,019*	0,38 (0,17-0,88)
	No	1060 (65%)	578 (35%)		
EII N=22 (1,3%)	Si	13 (59%)	9 (41%)	0,602	0,79 (0,33-1,87)
	No	1057 (65%)	583 (36%)		
Hemorragia < 3m N=16 (1%)	Si	7 (44%)	9 (56%)	0,083	0,43 (0,15-1,15)
	No	1063 (65%)	583(35%)		
Trombofilia N=13 (0,8%)	Si	6 (46%)	7 (54%)	0,243	0,47 (0,25-1,40)
	No	1064 (65%)	585 (36%)		
Embarazo-Puerp N=9 (0,5%)	Si	1 (11%)	8 (89%)	0,001*	0,06 (0,01-0,54)
	No	1069 (65%)	584 (35%)		
Úlcera GI N=5 (0,3)	Si	5 (100%)	0	0,168	-
	No	1065 (64%)	592 (36%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

12.8. ALTERACIONES ANALÍTICAS

Se objetivó que 4 (15%) de los pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 50.000×10^6 y 1066 (65%) con un recuento superior recibieron tromboprolifaxis, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,09 (IC 95%: 0,03-0,28). (Tabla 71).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre la prescripción de profilaxis antitrombótica y la anemia. (Tabla 71).

Tabla 71: Alteraciones analíticas y su relación con la prescripción de tromboprolifaxis.

		Tromboprolifaxis		P	OR (IC 95%)
		Si	No		
Anemia N=536 (32%)	Si	357 (67%)	179 (33%)	0,191	1,15 (0,93-1,43)
	No	713 (63%)	413 (37%)		
Plaquetas $< 50.000 \times 10^6$ N=26 (1,6%)	Si	4 (15%)	22 (85%)	$< 0,001^*$	0,09 (0,03-0,28)
	No	1066 (65%)	570 (35%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

12.9. TRATAMIENTOS ACTIVOS

Se evaluó que 94 (72%) de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos y 976 (64%) de los pacientes sin dicho tratamiento recibieron tromboprolifaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,049$) con una OR de 1,48 (IC 95%: 0,99 y 2,21). (Tabla 72).

Se observó que 6 (26%) de las pacientes en tratamiento con anticonceptivos hormonales orales y 1064 (65%) de las pacientes sin ACHO recibieron tromboprolifaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,19 (IC 95%: 0,07-0,48). (Tabla 72).

Además, se objetivó que 427 (78%) de los pacientes en tratamiento con antiagregantes y 643 (57%) de los pacientes sin dicho tratamiento recibieron

tromboprofilaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,55 (IC 95%: 2,02-3,23). (Tabla 72).

Del mismo modo 326 (73%) de los pacientes en tratamiento con estatinas y 744 (61%) de los pacientes sin dicho tratamiento recibieron profilaxis antitrombótica siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 1,67 (IC 95%: 1,31-2,11). (Tabla 72).

Por último, 255 (71%) pacientes en tratamiento con AINEs y 815 (63%) sin dicho tratamiento recibieron tromboprofilaxis siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,005$) con una OR de 1,43 (IC 95%: 1,11-1,84). (Tabla 72).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre la prescripción de profilaxis y el tratamiento con antidepresivos, inhibidores de la aromatasa, terapia hormonal sustitutiva o tamoxifeno. (Tabla 72).

Tabla 72: Tratamientos activos y su relación con la prescripción de tromboprolifaxis.

		Tromboprolifaxis		P	OR (IC 95%)
		Si	No		
Antidrepresivos N=270 (16%)	Si	185 (69%)	85 (32%)	0,121	1,24 (0,94-1,64)
	No	885 (64%)	507 (36%)		
Antipsicóticos N=130 (7,8%)	Si	94 (72%)	36 (28%)	0,049*	1,48 (0,99-2,21)
	No	976 (64%)	556 (36%)		
ACHO N=24 (1,4%)	Si	6 (26%)	17(74%)	<0,001*	0,19 (0,07-0,48)
	No	1064 (65%)	575 (35%)		
I. Aromatasa N=6 (0,4%)	Si	5 (83%)	1 (17%)	0,431	2,77 (0,32-23,80)
	No	1065 (64%)	591 (36%)		
THS N=5 (0,3%)	Si	4 (80%)	1 (20%)	0,661	2,21 (0,24-19,88)
	No	1066 (64%)	591 (36%)		
Tamoxifeno N=3 (0,2%)	Si	2 (67%)	1 (33%)	0,999	1,10 (0,10-12,23)
	No	1068 (64%)	591 (36%)		
Antiagregante N=549 (33%)	Si	427 (78%)	122 (22%)	<0,001*	2,55 (2,02-3,23)
	No	643 (57%)	470 (42%)		
Estatina N=449 (27%)	Si	326 (73%)	123 (27%)	<0,001*	1,67 (1,31-2,11)
	No	744 (61%)	469 (39%)		
AINE N=361 (22%)	Si	255 (71%)	106 (29%)	0,005*	1,43 (1,11-1,84)
	No	815 (63%)	486 (37%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila.

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

13. FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

13.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS

Entre las 760 mujeres del estudio, 12 (1,6%) presentaron una ETV y de los 902 varones la sufrieron 6 (0,7%) no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,073$) con una OR de 2,39 (IC 95%: 0,89-6,41). (Tabla 73).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos de ETV ocurridos durante el periodo de estudio y la edad mayor a 75 años o la obesidad. (Tabla 73).

Tabla 73: Datos demográficos y antropométricos y su relación con la ETV.

		ETV		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Sexo M=760 (46%)	M	12 (1,6%)	748 (98,4%)	0,073	2,39	0,89-6,41
	V	6 (0,7%)	896 (99,3%)			
Edad > 75 N= 595 (36%)	Si	5 (0,8%)	590 (99%)	0,475	0,68	0,24-1,93
	No	13 (1,2%)	1054 (99%)			
Obesidad N= 615 (37%)	Si	5 (0,8%)	610 (99%)	0,415	0,62	0,23-1,83
	No	13 (1,2%)	1034 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

13.2. HÁBITOS TÓXICOS

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos de ETV ocurridos durante el periodo de estudio y el hábito tabáquico o el enólico. (Tabla 74).

Tabla 74: Hábitos tóxicos y su relación con la ETV.

		ETV		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Tabaco N=894 (54%)	Si	8 (0,9%)	886 (99%)	0,424	0,68	0,26-1,74
	No	10 (1%)	758 (99%)			
Alcohol N=306 (21%)	Si	5 (1,6%)	301 (98%)	0,353	1,71	0,60-4,85
	No	13 (0,9%)	1343 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

13.3. PATOLOGÍA VENOSA

Entre los pacientes que sufrieron una ETV 8 (2,4%) presentaron insuficiencia venosa crónica y 10 (0,8%) no la presentaban siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,016$) con una OR de 3,24 (IC 95%: 1,27-8,29). (Tabla 75).

Se observó que desarrollaron una ETV 7 (2,6%) pacientes con varices y 11 (0,8%) sin varices siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,019$) con una OR de 3,29 (IC 95%: 1,26-8,58). (Tabla 75).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los pacientes que habían sufrido una ETV previa. (Tabla 75).

Tabla 75: Patología venosa y su relación con la ETV.

		ETV		p	OR	IC 95%
		Si	No			
ETV previa N=30 (1,8%)	Si	1 (3,3%)	29 (97%)	0,281	3,27	0,42-25,41
	No	17 (1%)	1613(99%)			
IVC N=333 (20%)	Si	8 (2,4%)	325 (98%)	0,016*	3,24	1,27-8,29
	No	10 (0,8%)	1319 (99%)			
Varices N= 273 (16%)	Si	7 (2,6%)	266 (97%)	0,019*	3,29	1,26-8,58
	No	11 (0,8%)	1345 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

13.4. ANTECEDENTES CARDIACOS Y RESPIRATORIOS

Se observó que 4 (2,9%) pacientes con insuficiencia respiratoria y 14 (0,9%) sin dicha insuficiencia desarrollaron una ETV, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,049$) con una OR de 3,24 (IC 95%: 1,05- 10,00). (Tabla 76).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los pacientes con eventos de ETV ocurridos durante el periodo de estudio y la insuficiencia cardiaca, el infarto de miocardio o el antecedente de EPOC. (Tabla 76).

Tabla 76: Antecedentes cardio-respiratorios y su relación con la ETV.

		ETV		p	OR	IC 95%
		Si	No			
IC N= 296 (18%)	Si	3 (1%)	293 (99%)	0,999	0,92	0,26-3,20
	No	15 (1,1%)	1351 (99%)			
IC (III-IV) N=101 (6,1%)	Si	1 (1%)	100 (99%)	0,999	0,90	0,12-6,89
	No	17 (1,1%)	1543 (99%)			
IAM N=89 (5,4%)	Si	1 (1,1%)	88 (98,9%)	0,999	1,04	0,13-7,90
	No	17 (1,1%)	1556 (99%)			
Insuf. Resp N=137 (8,2%)	Si	4 (2,9%)	133 (97%)	0,049*	3,24	1,05-10,00
	No	14 (0,9%)	1511 (99%)			
EPOC N= 159 (9,6%)	Si	1 (0,6%)	158 (99%)	0,999	0,55	0,07-4,18
	No	17 (1,1%)	1486 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

13.5. PATOLOGÍA NEFROLÓGICA

Se observó que 11 (1,6%) pacientes con insuficiencia renal y 7 (0,7%) sin insuficiencia renal desarrollaron una ETV, sin ser esta relación estadísticamente significativa ($p=0,087$). (Tabla 77).

Entre los pacientes con síndrome nefrótico se observó que 1 (25%) presentó una ETV y 17 (1%) no la sufrieron siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,043$) con una $OR=32,17$ (IC 95%: 3,18-325,15). (Tabla 77).

Tabla 77: Antecedentes renales y su relación con la ETV.

		ETV		p	OR	IC 95%
		Si	No			
I. renal N=687 (59%)	Si	11 (1,6%)	676 (98%)	0,087	2,25	0,86-5,84
	No	7 (0,7%)	969 (99%)			
Sd. nefrótico N=4 (0,2%)	Si	1 (25%)	3 (75%)	0,043*	32,17	3,18- 325,15
	No	17 (1%)	1641 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

13.6. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INGRESO HOSPITALARIO Y LA INMOVILIZACIÓN

Se observó que 15 (1,6%) de los pacientes que sufrieron una inmovilización durante más de 7 días desarrollaron una ETV mientras que de los que no la sufrieron desarrollaron una ETV 3 (0,4%), siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,025$) con una OR de 3,76 (IC 95%: 1,08-13,04). (Tabla 78).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos de ETV ocurridos durante el periodo de estudio y la movilidad reducida durante más de tres días, el encamamiento durante más de 4 días, el haber tenido un ingreso hospitalario en los últimos 6 meses, el haber ingresado en UCI, ser portador de un catéter venoso central, haber sufrido un traumatismo o una cirugía en el último mes o el presentar una paresia de los miembros inferiores. (Tabla 78).

Tabla 78: Factores de riesgo relacionados con el ingreso y su relación con la ETV.

		ETV		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Mov. reducida >3d N=1413 (85%)	Si	17 (1,2%)	1396 (99%)	0,498	2,92	0,38- 22,06
	No	1 (0,4%)	240 (99%)			
Encamamiento >4d N= 1217 (73%)	Si	15 (1,2%)	1202 (99%)	0,429	1,83	0,53- 6,38
	No	3 (0,7%)	442 (99%)			
Inmovilización >7d N=953 (57%)	Si	15 (1,6%)	938 (98%)	0,025*	3,76	1,08- 13,04
	No	3 (0,4%)	706 (99%)			
Ingreso <6meses N=513 (31%)	Si	5 (1%)	508 (99%)	0,775	0,80	0,35- 2,42
	No	13 (1,1%)	1136 (99%)			
Ingreso en UCI N=47 (2,8%)	Si	1 (2,1%)	46 (98%)	0,405	2,04	0,26- 15,68
	No	17 (1,1%)	1598 (99%)			
CVC N= 41 (2,5%)	Si	1 (2,4%)	40 (98%)	0,364	2,35	0,30- 18,16
	No	17 (1%)	1604 (99%)			
Tr-Qx <1mes N=28 (1,7%)	Si	0 (0%)	28 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1,1%)	1616 (98%)			
Paresia MMII N=12(0,7%)	Si	0 (0%)	12 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1,1%)	1632 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

13.7. OTROS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS

Se observó que 5 (3,9%) de los pacientes que sufrían un cáncer activo en tratamiento con quimioterapia desarrollaron una ETV mientras que de los que no lo sufrían desarrollaron una ETV 13 (0,8%), siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,009$) con una OR de 3,76 (IC 95%: 1,08-13,04). (Tabla 79).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos de ETV ocurridos durante el periodo de estudio y la infección aguda, la sepsis, la diabetes mellitus, el antecedente de cáncer, el cáncer activo en tratamiento con quimioterapia, la enfermedad neurológica aguda, la enfermedad reumatológica aguda, la infección por VIH, la enfermedad inflamatoria intestinal, el antecedente de hemorragia en los últimos 3 meses, la trombofilia, el periodo de embarazo y puerperio o el antecedente de úlcera gástrica. (Tabla 79).

Tabla 79: Otros antecedentes médicos y su relación con la ETV.

		ETV		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Infección aguda N=561 (34%)	Si	5 (0,9%)	556 (99,1%)	0,590	0,75	0,26-2,12
	No	13 (1,2%)	1088 (99%)			
Sepsis N=38 (2,3%)	Si	1 (2,6%)	37 (97%)	0,342	2,55	0,33-19,70
	No	17 (1%)	1607 (99%)			
DM N=493 (30%)	Si	4 (0,8%)	489 (99%)	0,487	0,67	0,22-2,06
	No	14 (1,2%)	1155 (99%)			
AP. Cáncer N=347 (21%)	Si	4 (1,2%)	343 (99%)	0,778	1,08	0,35-3,31
	No	14 (1,1%)	1301 (99%)			
Cáncer (tto QT) N=128 (7,7%)	Si	5 (3,9%)	123 (96%)	0,009*	4,75	1,66-13,55
	No	13 (0,8%)	1521 (99%)			
Enf NRL aguda N=88 (5,3%)	Si	3 (1,3%)	229 (99%)	0,730	1,23	0,35-4,30
	No	15 (1%)	1415 (99%)			
Enf. Reuma N=88 (5,3%)	Si	2 (2,3%)	86 (98%)	0,246	2,26	0,51-10,00
	No	16 (1%)	1558 (99%)			
VIH N=24 (1,4%)	Si	0 (0%)	24 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1,1%)	1620 (99%)			
EII N=22 (1,3%)	Si	0 (0%)	4 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1,1%)	1639 (99%)			
Hemorragia<3m N=16 (1%)	Si	0 (0%)	16 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1,1%)	1628 (99%)			
Trombofilia N=13 (0,8%)	Si	6 (46%)	7 (54%)	0,243	0,47	0,15-1,40
	No	1064(65%)	585 (35%)			
Emb-Puep N=9 (0,5%)	Si	0 (0%)	9 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1%)	1635 (99%)			
Úlcera gástrica N=5 (0,3%)	Si	0 (0%)	5 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1,1%)	1639 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

13.8. ALTERACIONES ANALÍTICAS

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos de ETV ocurridos durante el periodo de estudio y la anemia o el recuento de plaquetas inferior a 50.000×10^6 . (Tabla 80).

Tabla 80: Alteraciones analíticas y su relación con la ETV.

		ETV		p	OR	IC (95%)
		Si	No			
Anemia N=536 (32%)	Si	7 (1,3%)	529 (99%)	0,545	1,34	0,51-3,48
	No	11 (1%)	1115 (99%)			
Plaq < 50.000x10⁶ N=26 (1,6%)	Si	0 (0%)	26 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1,1%)	1576 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

13.9. TRATAMIENTOS ACTIVOS

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos de ETV ocurridos durante el periodo de estudio y la toma de antidepresivos, antipsicóticos, anticonceptivos hormonales orales, inhibidores de la aromatasas, terapia hormonal sustitutiva, tamoxifeno, antiagregantes, estatinas o AINEs. (Tabla 81).

Tabla 81: Alteraciones analíticas y su relación con la ETV.

		ETV		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Antidrepresivos N=270 (16%)	Si	4 (1,5%)	266 (99%)	0,516	1,48	0,48-4,53
	No	14 (1%)	1378 (99%)			
Antipsicóticos N=130 (7,8%)	Si	2 (1,5%)	128 (99%)	0,646	1,48	0,33-6,51
	No	16 (1%)	1516 (99%)			
AHO N=24 (1,4%)	Si	1 (4,3%)	22 (96%)	0,223	4,33	0,55-34,03
	No	17 (1%)	1622 (99%)			
I. Aromatasa N=6 (0,4%)	Si	0 (0%)	6 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1,1%)	1638 (99%)			
THS N=5 (0,3%)	Si	0 (0%)	5 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1,1%)	1639 (99%)			
Tamoxifeno N=3 (0,2%)	Si	0 (0%)	3 (100%)	0,999	-	-
	No	18 (1,1%)	1641 (99%)			
Antiagregante N=549 (33%)	Si	4 (0,7%)	545 (99%)	0,327	0,57	0,18-1,75
	No	14 (1,3%)	1099 (99%)			
Estatina N=449 (27%)	Si	7 (1,6%)	442 (98%)	0,286	1,73	0,67-4,49
	No	11 (0,9%)	1202 (99%)			
AINE N=224 (13%)	Si	4 (1,8%)	220 (98%)	0,289	1,84	0,60-5,66
	No	14 (1%)	1424 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

13.10 ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA QUE PRESENTAN UNA RELACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON EL DESARROLLO DE UNA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS

Se seleccionaron aquellos factores de riesgo de ETV que presentaron una relación estadísticamente significativa o cercana a la significación estadística con el desarrollo de la ETV y se estratificaron según la administración de profilaxis.

Entre los pacientes que recibieron profilaxis y sufrieron una ETV, 4 (3,6%) presentaron insuficiencia respiratoria y 10 (1%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,047$) con una OR de 3,58 (IC del 95%: 1,10 y 11,62). No se observó una relación significativa entre los pacientes que no recibieron profilaxis y sufrieron una ETV y la insuficiencia respiratoria. (Tabla 82).

De los pacientes que recibieron profilaxis y sufrieron una ETV, ningún paciente presentó un sd. nefrótico y 14 (1,3%) lo presentó, no siendo esta relación estadísticamente significativa. Entre los pacientes que no recibieron profilaxis y sufrieron una ETV, 1 (50%) presentaba sd. nefrótico y 3 (0,5%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,013$) con una OR de 195,66 (IC del 95%: 9,79-3910,41). (Tabla 82).

Entre los pacientes que recibieron profilaxis y sufrieron una ETV, 4 (5,1%) presentaba un cáncer activo y 10 (1%) no lo presentaba, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,015$) con una OR de 5,30 y un IC del 95% comprendido entre 1,62 y 17,33. No se observó una relación significativa entre los pacientes que no recibieron profilaxis y sufrieron una ETV con la presencia de cáncer activo. (Tabla 82).

Tabla 82: Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con la ETV según la administración de profilaxis.

		ETV		p	OR (IC 95%)	
		Si	No			
Profilaxis	IVC	Si	6 (2,5%)	232 (98%)	0,097	2,66 (0,91-7,75)
		No	8 (1%)	824 (99%)		
No profilaxis	IVC	Si	2 (0,4%)	93 (98%)	0,123	5,32 (0,74-38,26)
		No	2 (0,4%)	495 (99%)		
Profilaxis	Varices	Si	5 (2,5%)	194 (98%)	0,155	2,46 (0,81-7,44)
		No	9 (1%)	862 (99%)		
No profilaxis	Varices	Si	2 (2,7%)	72 (97%)	0,078	7,16 (0,99-51,66)
		No	2 (0,4%)	516 (99%)		
Profilaxis	I. Respiratoria	Si	4 (3,6%)	106 (96%)	0,047*	3,58 (1,10-11,62)
		No	10 (1%)	950 (99%)		
No profilaxis	I. Respiratoria	Si	0 (0%)	27 (100%)	0,999	-
		No	4 (0,7%)	561 (99%)		
Profilaxis	Sd. nefrótico	Si	0 (0%)	2 (100%)	0,999	-
		No	14 (1,3%)	1054 (99%)		
No profilaxis	Sd. nefrótico	Si	1 (50%)	1 (50%)	0,013*	195,66 (9,79-3910,41)
		No	3 (0,5%)	587 (99%)		
Profilaxis	Inmovilización	Si	12 (1,7%)	696 (98%)	0,158	3,10 (0,69-12,94)
		No	2 (0,6%)	360 (99%)		
No profilaxis	Inmovilización	Si	3 (1,2%)	242 (99%)	0,312	4,28 (0,44-41,48)
		No	1 (0,3%)	346 (99%)		
Profilaxis	Cáncer activo	Si	4 (5,1%)	74 (95%)	0,015	5,30 (1,62- 17,33)
		No	10 (1%)	982 (99%)		
No profilaxis	Cáncer activo	Si	1 (2%)	49 (98%)	0,299	3,66 (0,37-35,91)
		No	3 (0,6%)	539 (99%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

13.11. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y EL DESARROLLO DE UNA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Se seleccionaron los factores de riesgo que presentaron una relación significativa o cercana a la significación estadística, en el análisis bivariado con el desarrollo de una ETV. No se observó ninguna relación estadísticamente significativa entre la prescripción de profilaxis antitrombótica y el desarrollo de ETV según la presencia o ausencia de los factores de riesgo. (Tabla 83).

Tabla 83: Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de ETV según los factores de riesgo para la misma.

		ETV		p	OR (IC 95%)
		Si	No		
IVC	Profilaxis N=238 (71%)	6 (2,5%)	232 (98%)	0,823	1,20 (0,23-6,06)
	No profilaxis N=95 (29%)	2 (2,1%)	93 (98%)		
Varices	Profilaxis N=199 (73%)	5 (2,5%)	194 (97%)	0,999	0,92 (0,17-4,88)
	No profilaxis N=74 (27%)	2 (2,7%)	72 (97%)		
I. Resp	Profilaxis N=110 (80%)	4 (2,9%)	106 (96%)	0,585	-
	No profilaxis N=27 (20%)	0 (0%)	27 (100%)		
Sd. Nefrótico	Profilaxis N=2 (50%)	0 (0%)	2 (100%)	0,999	-
	No profilaxis N=2 (50%)	1 (50%)	1 (50%)		
Inmovilización	Profilaxis N=708 (74%)	12 (1,7%)	696 (98%)	0,771	1,39 (0,38-4,97)
	No profilaxis N=945 (26%)	3 (1,2%)	242 (99%)		
Cáncer activo	Profilaxis N=78 (61%)	4 (5,1%)	588 (95%)	0,648	2,64 (0,28-24,40)
	No profilaxis N=50 (39%)	1 (2%)	49 (98%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

14. FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE EVENTOS ISQUEMICOS ARTERIALES

14.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los eventos isquémicos arteriales ocurridos durante el periodo de estudio y el sexo, la edad mayor a 75 años o la obesidad. (Tabla 84).

Tabla 84: Datos demográficos y antropométricos y su relación con los eventos isquémicos arteriales.

		Isquemia arterial		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Sexo M=760 (46%)	M	4 (0,5%)	756 (99%)	0,999	1,187	0,296- 4,761
	V	4 (0,4%)	898 (99%)			
Edad > 75 N= 595 (36%)	Si	3 (0,5%)	592 (99%)	0,999	1,076	0,256- 4,520
	No	5 (0,5%)	1063 (99%)			
Obesidad N= 615 (37%)	Si	4 (0,7%)	611 (99%)	0,478	1,707	0,425- 6,850
	No	4 (0,4%)	1043 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

14.2. HÁBITOS TÓXICOS

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los eventos isquémicos arteriales ocurridos durante el periodo de estudio y el hábito tabáquico o enólico. (Tabla 85).

Tabla 85: Hábitos tóxicos y su relación con los eventos isquémicos arteriales.

		Isquemia arterial		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Tabaco N=894 (54%)	Si	5 (0,6%)	889 (99%)	0,732	1,434	0,342- 6,021
	No	3 (0,4%)	765 (99%)			
Alcohol N=306 (21%)	Si	0(0%)	306 (100%)	0,364	-	-
	No	8 (0,6%)	1348 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

14.3. PATOLOGÍA VENOSA

Se observó que 4 (1,2%) pacientes con insuficiencia venosa crónica y 4 (0,3%) sin este antecedentes sufrieron una isquemia arterial estando esta relación cercana a la significación estadística ($p=0,056$) con una OR de 4,02 (IC 95%: 1,01-16,18). (Tabla 86).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos isquémicos arteriales ocurridos durante el periodo de estudio y el antecedente de ETV previa o la presencia de varices. (Tabla 86).

Tabla 86: Patología venosa y su relación con los eventos isquémicos arteriales.

		Isquemia arterial		p	OR	IC 95%
		Si	No			
ETV previa N=30 (1,8%)	Si	1 (3,3%)	29 (97%)	0,136	7,995	0,95-67,09
	No	7 (0,4%)	1623 (99%)			
IVC N=333 (20%)	Si	4 (1,2%)	329 (99%)	0,060	4,02	1,01-16,18
	No	4 (0,3%)	1325 (99%)			
Varices N= 273 (16%)	Si	3 (1,1%)	270 (99%)	0,130	3,07	0,73-12,94
	No	5 (0,4%)	1384 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

14.4. ANTECEDENTES CARDIACOS Y RESPIRATORIOS

Se apreció que 4 (1,4%) pacientes con insuficiencia cardiaca y 5 (0,4%) sin este antecedente sufrieron una isquemia arterial durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,038$) con una OR de 4,66 (IC 95%: 1,16-18,75). (Tabla 87).

Se observó que 3 (1,9%) pacientes con EPOC y 5 (0,3%) sin este antecedente sufrieron una isquemia arterial durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,034$) con una OR de 5,76 (IC 95%: 1,36-24,33). (Tabla 87).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos isquémicos arteriales ocurridos durante el periodo de estudio y la insuficiencia cardiaca grado III-IV de la NYHA, el antecedente de infarto de miocardio o la insuficiencia respiratoria. (Tabla 87).

Tabla 87: Antecedentes cardio-respiratorios y su relación con los eventos isquémicos arteriales.

		Isquemia arterial		p	OR	IC 95%
		Si	No			
IC N= 296 (18%)	Si	4 (1,4%)	292 (99%)	0,038*	4,66	1,16-18,75
	No	5 (0,4%)	1384 (99%)			
IC (III-IV) N=101 (6,1%)	Si	0 (0%)	101 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1552 (99%)			
IAM N=89 (5,4%)	Si	0 (0%)	89 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1565 (99%)			
I respiratoria N=137 (8,2%)	Si	2 (1,5%)	135 (99%)	0,136	3,75	0,75-18,76
	No	2 (1,5%)	135 (99%)			
EPOC N= 159 (9,6%)	Si	3 (1,9%)	156 (98%)	0,034*	5,76	1,36-24,33
	No	5 (0,3%)	1498 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

14.5. PATOLOGÍA NEFROLÓGICAS

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos isquémicos arteriales ocurridos durante el periodo de estudio y la insuficiencia renal o el síndrome nefrótico. (Tabla 88).

Tabla 88: Antecedentes renales y su relación con los eventos isquémicos arteriales.

		Isquemia arterial		p	OR	IC 95%
		Si	No			
I. Renal N=687 (41%)	Si	4 (0,6%)	683 (99%)	0,725	1,422	0,354- 5,714
	No	5 (0,3%)	1498 (99%)			
Sd. nefrótico N=4 (0,2%)	Si	0 (0%)	4 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1650 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

14.6. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INGRESO HOSPITALARIO Y LA INMOVILIZACIÓN

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos isquémicos arteriales ocurridos durante el periodo de estudio y la movilidad reducida durante más de 3 días, el encamamiento durante más de 4 días, la inmovilización durante más de 7 días, el encamamiento prolongado, el haber tenido un ingreso hospitalario en los últimos 6 meses, el haber ingresado en UCI, ser portador de un catéter venoso central, haber sufrido un traumatismo o una cirugía en el último mes o el presentar una paresia de los miembros inferiores. (Tabla 89).

Tabla 89: Antecedentes relacionados con el ingreso y su relación con los eventos isquémicos arteriales.

	Isquemia arterial		p	OR	IC 95%
	Si	No			
Mov. reducida >3d N=1413 (85%)	Si	7 (0,5%)	0,999	1,19	0,14- 9,75
	No	1 (0,4%)			
Encamamiento >4d N= 1217 (73%)	Si	6 (0,5%)	0,999	1,09	0,22- 5,45
	No	2 (0,4%)			
Inmovilización >7d N=953 (57%)	Si	6 (0,6%)	0,489	1,98	0,40- 9,87
	No	2 (0,3%)			
Ingreso <6m N=513 (31%)	Si	3 (0,6%)	0,708	1,34	0,32- 5,65
	No	5 (0,4%)			
Ingreso UCI N=47 (2,8%)	Si	0 (0%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)			
CVC N= 41 (2,5%)	Si	0 (0%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)			
Tr-Qx<1mes N=28 (1,7%)	Si	0 (0%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)			
Paresia MMII N=12 (0,7%)	Si	0 (0%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

14.7. OTROS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS

Se objetivó que 4 (1,7%) pacientes con una enfermedad neurológica aguda y 5 (0,3%) sin este antecedente sufrieron una isquemia arterial durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,016$) con una OR de 6,25 (IC 95%: 1,55-25,18). (Tabla 90).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos ocurridos isquémicos arteriales durante el periodo de estudio y la infección aguda, la sepsis, la diabetes mellitus, el antecedente de cáncer, el cáncer activo en tratamiento con quimioterapia, la enfermedad reumatológica aguda, la infección por VIH, la enfermedad inflamatoria intestinal, el antecedente de hemorragia en los últimos 3 meses, la trombofilia, el periodo de embarazo y puerperio o el antecedente de úlcera gástrica. (Tabla 90).

Tabla 90: Antecedentes relacionados con el ingreso y su relación con los eventos isquémicos arteriales.

		Isquemia arterial		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Infección aguda N=561 (34%)	Si	3 (0,5%)	548 (99%)	0,999	1,21	0,28-5,08
	No	5 (0,5%)	1106 (99%)			
Sepsis N=38 (2,3%)	Si	0 (0%)	38 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1616 (99%)			
DM N=493 (30%)	Si	2 (0,4%)	491 (99%)	0,999	0,79	0,15-3,92
	No	6 (0,5%)	1163 (99%)			
AP. Cáncer N=347 (21%)	Si	1 (0,3%)	357 (99%)	0,847	0,51	0,06-4,23
	No	7 (0,5%)	1297 (99%)			
Cáncer (tto QT) N=128 (7,7%)	Si	0 (0%)	128 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1526 (99%)			
Enf NRL aguda N=88 (5,3%)	Si	4 (1,7%)	228 (98%)	0,016*	6,25	1,55-25,18
	No	4 (0,3%)	1426 (99%)			
Enf. Reuma N=88 (5,3%)	Si	0 (0%)	88 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1566 (99%)			
VIH N=24 (1,4%)	Si	0 (0%)	24 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1630 (99%)			
EII N=22 (1,3%)	Si	0 (0%)	22 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1632 (99%)			
Hemorragia<3m N=16 (1%)	Si	1 (6,3%)	15 (94%)	0,075	15,61	-
	No	7 (0,4%)	1639 (99%)			
Trombofilia N=13 (0,8%)	Si	0 (0%)	13 (100%)	0,243	0,47	1,80-134,82
	No	8 (0,5%)	1632 (99%)			
Emb-Puerp N=9 (0,5%)	Si	0 (0%)	9 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1641 (99%)			
Úlcera gástrica N=5 (0,3%)	Si	0 (0%)	5 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1649 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

14.8. ALTERACIONES ANALÍTICAS

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos isquémicos arteriales ocurridos durante el periodo de estudio y la anemia o un recuento de plaquetas menor a 50.000×10^6 . (Tabla 91).

Tabla 91: Alteraciones analíticas y su relación con los eventos isquémicos arteriales.

		Isquemia arterial		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Anemia N=536 (32%)	Si	2 (0,4%)	534 (99%)	0,999	0,69	0,14-3,47
	No	6 (0,5%)	1120 (99%)			
Plaq < 50.000 $\times 10^6$ N=26 (1,6%)	Si	0 (0%)	26 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1628 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

14.9. TRATAMIENTOS ACTIVOS

Se detectó que 7 (1,3%) pacientes en tratamiento con antiagregantes y 1 (0,1%) sin este tratamiento sufrieron una isquemia arterial durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,002$) con una OR de 14,36 (IC 95%: 1,76-117,02). (Tabla 92).

Se detectó que 5 (1,1%) pacientes en tratamiento con estatinas y 3 (0,2%) sin este tratamiento sufrieron una isquemia arterial durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,037$) con una OR=4,54 (IC 95%: 1,08-19,08). (Tabla 92).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos isquémicos arteriales ocurridos durante el periodo de estudio y la toma de antidresivos, antipsicóticos, anticonceptivos hormonales orales, inhibidores de la aromatasa, terapia hormonal sustitutiva, tamoxifeno o AINEs. (Tabla 92).

Tabla 92: Tratamientos activos y su relación con la isquemia arterial.

		Isquemia arterial		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Antidrepresivos N=270 (16%)	Si	1 (0,4%)	1385 (99%)	0,999	0,73	0,09-6,00
	No	7 (0,5%)	1385 (99%)			
Antipsicóticos N=130 (7,8%)	Si	2 (1,5%)	128 (99%)	0,125	3,97	0,79-19,89
	No	6 (0,4%)	1526 (99%)			
AHO N=24 (1,4%)	Si	0 (0%)	23 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1631 (99%)			
I. Aromatasa N=6 (0,4%)	Si	0 (0%)	6 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1648 (99%)			
THS N=5 (0,3%)	Si	0 (0%)	5 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1649 (99%)			
Tamoxifeno N=3 (0,2%)	Si	0 (0%)	3 (100%)	0,999	-	-
	No	8 (0,5%)	1651 (99%)			
Antiagregantes N=549 (33%)	Si	7 (1,3%)	542 (99%)	0,002*	14,36	1,76- 117,02
	No	1 (0,1%)	1112 (99%)			
Estatinas N=449 (27%)	Si	5 (1,1%)	444 (99%)	0,037*	4,54	1,08-19,08
	No	3 (0,2%)	1210 (99%)			
AINE N=224 (13%)	Si	3 (1,3%)	221 (99%)	0,081	3,89	0,92-16,39
	No	5 (0,3%)	1433 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

14.10 ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA QUE PRESENTAN UNA RELACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON EL DESARROLLO DE UN EVENTO ISQUÉMICO ARTERIAL SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS

Se seleccionaron aquellos factores de riesgo de ETV que presentaron una relación estadísticamente significativa o cercana a la significación estadística con el desarrollo de eventos isquémicos arteriales y se estratificaron según la administración de profilaxis.

Entre los pacientes que recibieron profilaxis y sufrieron una isquemia arterial, 4 (2,6%) presentaron una enfermedad neurológica aguda y 4 (0,4%) no la presentaron, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,018$) con una OR de 6,12 (IC 95%: 1,51-24,76). No se observó una relación significativa entre los pacientes que no recibieron profilaxis y sufrieron una isquemia arterial y que presentaban una enfermedad neurológica aguda. (Tabla 93).

De los pacientes que recibieron profilaxis y sufrieron una isquemia arterial, 7 (1,6%) recibían tratamiento con antiagregantes y 1 (0,2%) no lo recibía, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,008$) con una OR de 10,70 (IC 95%: 1,31-87,28). No se observó una relación significativa entre los pacientes que no recibieron profilaxis y que sufrieron una isquemia arterial con la toma de antiagregantes. (Tabla 93).

Tabla 93: Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con la isquemia arterial según la administración de profilaxis.

		Isquemia arterial		p	OR (IC 95%)	
		Si	No			
Profilaxis	IVC	Si	4 (1,7%)	234 (98%)	0,078	3,53 (0,87-14,25)
		No	4 (0,5%)			
No profilaxis	IVC	Si	0 (0%)	95 (100%)	-	-
		No	0 (0%)			
Profilaxis	I. Cardíaca	Si	4 (1,8%)	223 (98%)	0,067	3,76 (0,93-15,16)
		No	4 (0,5%)			
No profilaxis	I. Cardíaca	Si	0 (0%)	69 (100%)	-	-
		No	0 (0%)			
Profilaxis	EPOC	Si	3 (2,5%)	119 (98%)	0,053	4,75 (1,12-20,14)
		No	5 (0,5%)			
No profilaxis	EPOC	Si	0 (0%)	37 (100%)	-	-
		No	0 (0%)			
Profilaxis	Enf. NRL aguda	Si	4 (2,6%)	149 (97%)	0,018*	6,12 (1,51-24,76)
		No	4 (0,4%)			
No profilaxis	Enf. NRL aguda	Si	0 (0%)	79 (100%)	-	-
		No	0 (0%)			
Profilaxis	Antiagregantes	Si	7 (1,6%)	420 (98%)	0,008*	10,70 (1,31-87,28)
		No	1 (0,2%)			
No profilaxis	Antiagregantes	Si	0 (0%)	122 (100%)	-	-
		No	0 (0%)			
Profilaxis	Estatinas	Si	5 (1,5%)	321 (98%)	0,061	3,84 (0,91-16,19)
		No	3 (0,4%)			
No profilaxis	Estatinas	Si	0 (0%)	123 (100%)	-	-
		No	0 (0%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

14.11. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y EL DESARROLLO DE UN EVENTO ISQUÉMICO ARTERIAL SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Se seleccionaron los factores de riesgo de ETV que presentaron una relación significativa en el análisis bivariado entre la presencia de los factores de riesgo de ETV y el desarrollo de una isquemia arterial. No se observó ninguna relación estadísticamente significativa entre la prescripción de profilaxis antitrombótica y el desarrollo de isquemia arterial según la presencia de los factores de riesgo. (Tabla 94).

Tabla 94: Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de isquemia arterial según los factores de riesgo para la misma.

		Isquemia arterial		p	OR (IC 95%)
		Si	No		
IVC	Profilaxis N=238 (71%)	4 (1,7%)	234 (98%)	0,581	-
	No profilaxis N=95 (29%)	0 (0%)	95 (100%)		
I . Cardiaca	Profilaxis N=227 (77%)	4 (1,8%)	223 (98%)	0,576	-
	No profilaxis N=69 (23%)	0 (0%)	69 (100%)		
EPOC	Profilaxis N=122 (78%)	3 (2,5%)	119 (98%)	0,999	-
	No profilaxis N=37 (22%)	0 (0%)	37 (100%)		
Enf. NRL aguda	Profilaxis N=153 (66%)	4 (2,6%)	149 (94%)	0,302	-
	No profilaxis N=79 (34%)	0 (0%)	79 (100%)		
Antiagregantes	Profilaxis N=427 (78%)	7 (1,6%)	420 (98%)	0,357	-
	No profilaxis N= 122 (22%)	0 (0%)	122 (100%)		
Estatinas	Profilaxis N=326 (73%)	5 (1,5%)	321 (99%)	0,329	-
	No profilaxis N=123 (27%)	0 (0%)	123 (100%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

15. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE EVENTOS HEMORRÁGICOS

15.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS

Entre las 760 mujeres del estudio, 2 (0,3%) presentaron una hemorragia y de los 902 varones la sufrieron 9 (1%), estando esta relación en el límite de la significación estadística ($p=0,066$) con una $OR=0,26$ (IC 95%: 0,05 y 1,21). (Tabla 95).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio y la edad mayor a 75 años ni la obesidad. (Tabla 95).

Tabla 95: Datos demográficos y antropométricos y su relación con los eventos hemorrágicos.

		Hemorragia		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Sexo M=760 (46%)	M	2 (0,3%)	758 (99%)	0,066	0,26	0,05-1,21
	V	9 (1%)	893 (99%)			
Edad > 75 N= 595 (36%)	Si	2 (0,3%)	593 (99%)	0,346	0,39	0,05-1,84
	No	9 (0,8%)	1058 (99%)			
Obesidad N= 615 (37%)	Si	5 (0,8%)	610 (99%)	0,548	1,42	0,43-4,67
	No	6 (0,5%)	1041 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

15.2. HÁBITOS TÓXICOS

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio y el hábito tabáquico o el enólico. (Tabla 96).

Tabla 96: Hábitos tóxicos y su relación con los eventos hemorrágicos.

		Hemorragia		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Tabaco N=894 (54%)	Si	9 (1%)	885 (99%)	0,061	3,89	0,83-18,08
	No	2 (0,3%)	766 (99%)			
Alcohol N=306 (21%)	Si	4 (1,3%)	302 (99%)	0,127	2,55	0,74-8,77
	No	7 (0,5%)	1349 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

15.3. PATOLOGÍA VENOSA

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio y el antecedente de ETV previa, la insuficiencia venosa crónica o la presencia de varices. (Tabla 97).

Tabla 97: Patología venosa y su relación con los eventos hemorrágicos.

		Hemorragia		p	OR	IC 95%
		Si	No			
ETV previa N=30 (1,8%)	Si	1 (3,3%)	29 (97%)	0,182	5,586	0,692- 45,081
	No	10 (0,6%)	1620 (99%)			
IVC N=333 (20%)	Si	1(0,3%)	332 (99%)	0,704	0,397	0,051- 3,114
	No	10 (0,8%)	1319 (99%)			
Varices N= 273 (16%)	Si	1 (0,4%)	272 (99%)	1,000	0,507	0,065- 3,977
	No	10 (0,7%)	1379 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

15.4. ANTECEDENTES CARDIACOS Y RESPIRATORIOS

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los pacientes con eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio y la insuficiencia cardiaca, la insuficiencia cardiaca en estadio NYHA III-IV, el antecedente de infarto de miocardio, la insuficiencia respiratoria o el antecedente de EPOC. (Tabla 98).

Tabla 98: Antecedentes cardiacos y respiratorios y su relación con los eventos hemorrágicos.

		Hemorragia		p	OR	IC 95%
		Si	No			
IC N= 296 (18%)	Si	2 (0,7%)	294 (99%)	0,999	1,02	0,22-4,77
	No	9 (0,7%)	1357 (99%)			
IC (III-IV) N=101 (6,1%)	Si	0 (0%)	101 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1549 (99%)			
IAM N=89 (5,4%)	Si	1 (1,1%)	88 (99%)	0,455	1,77	0,22-14,03
	No	10 (0,6%)	1563 (99%)			
I respiratoria N=137 (8,2%)	Si	0 (0%)	137 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1514 (99%)			
EPOC N= 159 (9,6%)	Si	0 (0%)	159 (100%)	0,614	-	-
	No	11 (0,7%)	1492 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

15.5. PATOLOGÍA NEFROLÓGICA

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los pacientes con eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio y la insuficiencia renal o el síndrome nefrótico. (Tabla 99).

Tabla 99: Antecedentes nefrológicos y su relación con los eventos hemorrágicos.

		Hemorragia		p	OR	IC 95%
		Si	No			
I. renal N=687 (41%)	Si	3 (0,4%)	684 (99%)	0,541	0,53	0,14-2,00
	No	8 (0,8%)	967 (99%)			
Sd. nefrótico N=4 (0,2%)	Si	0 (0%)	4 (100%)	1,000	-	-
	No	11 (0,7%)	1647 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

15.6. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INGRESO HOSPITALARIO Y LA INMOVILIZACIÓN

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los pacientes con eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio y la reducción de movilidad durante más de 3 días, el encamamiento durante más de 4 días, la inmovilización durante más de 7 días, el ingreso superior a 6 meses, el ingreso en UCI, el haber sido portador de catéter venoso central, el haber sufrido un traumatismo o una cirugía en el último mes o el presentar paresia de miembros inferiores. (Tabla 100).

Tabla 100: Factores de riesgo relacionados con el ingreso y la inmovilización y su relación con los eventos hemorrágicos.

	Hemorragia		p	OR	IC 95%
	Si	No			
Mov. reducida >3d N=1413 (85%)	Si	10 (0,7%)	1,000	1,71	0,21- 13,42
	No	1 (0,4%)			
Encamamiento >4d N= 1217 (73%)	Si	7 (0,6%)	0,498	0,63	0,18- 2,18
	No	4 (0,9%)			
Inmovilización >7d N=953 (57%)	Si	7 (0,7%)	1,000	1,15	0,33- 3,96
	No	4 (0,6%)			
Ingreso <6meses N=513 (31%)	Si	5 (1%)	0,330	1,87	0,57- 6,17
	No	6 (0,5%)			
Ingreso en UCI N=47 (2,8%)	Si	0 (0%)	1,000	-	-
	No	11 (0,7%)			
CVC N= 41 (2,5%)	Si	0 (0%)	1,000	-	-
	No	11 (0,7%)			
Tr-Qx <1mes N=28 (1,7%)	Si	0 (0%)	1,000	-	-
	No	11 (0,7%)			
Paresia MMII N=12(0,7%)	Si	0 (0%)	1,000	-	-
	No	11 (0,7%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

15.7. OTROS FACTORES DE RIESGO MÉDICOS

Se observó que 1 (6,3%) de los pacientes que sufrieron una hemorragia en los últimos 2 meses presentaron una complicación hemorrágica y 10 (0,6%) pacientes que no presentaron dicho evento presentaron una hemorragia siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,006$) con una OR de 410,90 (IC 95%: 1,31-90,64). (Tabla 101).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los pacientes con eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio y la infección aguda, la sepsis, la diabetes mellitus, el antecedente de cáncer, la enfermedad neurológica aguda, la enfermedad reumatológica aguda, la infección VIH, la enfermedad inflamatoria intestinal, la trombofilia, el periodo del embarazo y el puerperio o el antecedente de úlcera gástrica. (Tabla 101).

Tabla 101: Otros antecedentes médicos y su relación con los eventos hemorrágicos.

		Hemorragia		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Infección aguda N=561 (34%)	Si	3 (0,5%)	558 (99%)	0,759	0,73	0,19-2,78
	No	8 (0,7%)	1093 (99%)			
Sepsis N=38 (2,3%)	Si	0 (0%)	38 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1613 (99%)			
DM N=493 (30%)	Si	4 (0,8%)	489 (99%)	0,741	1,35	0,39-4,66
	No	7 (0,6%)	1162 (99%)			
AP. Cáncer N=347 (21%)	Si	3 (0,9%)	344 (99%)	0,708	1,42	0,37-5,39
	No	8 (0,6%)	2307 (99%)			
Cáncer (tto QT) N=128 (7,7%)	Si	1 (0,8%)	127 (99%)	0,587	1,20	0,15-9,44
	No	10 (0,7%)	1524 (99%)			
Enf NRL aguda N=88 (5,3%)	Si	2 (0,9%)	230 (99%)	0,658	1,37	0,29-6,39
	No	9 (0,6%)	1421 (99%)			
Enf. reuma N=88 (5,3%)	Si	0 (0%)	88 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1610 (99%)			
VIH N=24 (1,4%)	Si	0 (0%)	24 (100%)	0,999	-	-
	No	11(0,7%)	1627 (99%)			
EII N=22 (1,3%)	Si	0 (0%)	22 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1629 (99%)			
Hemorragia<3m N=16 (1%)	Si	1 (6,3%)	15 (93%)	0,006	10,90	1,31-90,64
	No	10 (0,6%)	1636 (99%)			
Trombofilia N=13 (0,8%)	Si	0 (0%)	13 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1638 (99%)			
Emb-Puerp N=9 (0,5%)	Si	0 (0%)	9 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1642 (99%)			
Úlcera gástrica N=5 (0,2%)	Si	0 (0%)	5 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1646 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

15.8. ALTERACIONES ANALÍTICAS

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los pacientes con eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio y la anemia o el recuento de plaquetas inferior a 50.000×10^6 . (Tabla 102).

Tabla 102: Alteraciones analíticas y su relación con los eventos hemorrágicos.

		Hemorragia		p	OR	IC (95%)
		Si	No			
Anemia N=536 (32%)	Si	4 (0,7%)	532 (99%)	0,770	1,20	0,35-4,12
	No	7 (0,6%)	1119 (99%)			
Pla_q<50.000 $\times 10^6$ N=26 (1,6%)	Si	0 (0%)	26 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1625 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

15.9. TRATAMIENTOS ACTIVOS

Se observó que 3 (2,3%) de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos y 8 (0,5%) pacientes que sin este tratamiento presentaron una hemorragia siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,048$) con una OR de 4,50 (IC 95%: 1,17-17,17). (Tabla 103).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre los pacientes con eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio y la toma de antidepresivos, anticonceptivos hormonales orales, inhibidores de la aromatasa, terapia hormonal sustitutiva, tamoxifeno, antiagregantes, estatinas o AINEs. (Tabla 103).

Tabla 103: Tratamientos activos y su relación con los eventos hemorrágicos.

		Hemorragia		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Antidrepresivos N=270 (16%)	Si	1 (0,4%)	269 (99%)	0,999	0,51	0,06-4,03
	No	10 (0,7%)	1382 (99%)			
Antipsicóticos N=130 (7,8%)	Si	3 (2,3%)	127 (98%)	0,048*	4,50	1,17-17,17
	No	8 (0,5%)	1524 (99%)			
AHO N=24 (1,4%)	Si	0 (0%)	23 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1628 (99%)			
I. Aromatasa N=6 (0,4%)	Si	0 (0%)	6 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1645 (99%)			
THS N=5 (0,3%)	Si	0 (0%)	5 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1646 (99%)			
Tamoxifeno N=3 (0,2%)	Si	0 (0%)	3 (100%)	0,999	-	-
	No	11 (0,7%)	1648 (99%)			
Antiagregante N=549 (33%)	Si	3 (0,5%)	546 (99%)	0,999	0,75	0,20-2,87
	No	8 (0,7%)	1105 (99%)			
Estatina N=449 (27%)	Si	3 (0,5%)	446 (99%)	0,999	1,01	0,26-3,83
	No	8 (0,7%)	1205 (99%)			
AINE N=361 (22%)	Si	1 (0,3%)	360 (99%)	0,474	0,35	0,04-2,81
	No	10 (0,8%)	1291 (99%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

15.10 ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA QUE PRESENTAN UNA RELACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON EL DESARROLLO DE UN EVENTO HEMORRÁGICO SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS

Se seleccionaron aquellos factores de riesgo de ETV que presentaron una relación estadísticamente significativa o cercana a la significación estadística con el desarrollo de una hemorragia y se estratificaron según la administración de profilaxis. No se observó ninguna relación estadísticamente significativa entre haber recibido, presentar una hemorragia en los 3 meses previos al ingreso y desarrollar un evento hemorrágico. Tampoco se observó relación significativa entre la prescripción de profilaxis, el uso de antipsicóticos y el desarrollo de una hemorragia. (Tabla 104).

Tabla 104: Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con los eventos hemorrágicos según la administración de profilaxis.

		Hemorragia		p	OR (IC 95%)
		Si	No		
Profilaxis	Hemorragia <3 meses	Si	0 (0%)	0,999	-
		No	6 (0,6%)		
No profilaxis	Hemorragia <3 meses	Si	1 (11%)	0,074	18,09 (1,81-180,41)
		No	4 (0,7%)		
Profilaxis	Antipsicóticos	Si	2 (2,1%)	0,091	5,28 (0,95-29,23)
		No	4 (0,4%)		
No profilaxis	Antipsicóticos	Si	1 (2,8%)	0,270	3,94 (0,42-36,22)
		No	4 (0,7%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

15.11. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y EL DESARROLLO DE UN EVENTO HEMORRÁGICO SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Se seleccionaron los factores de riesgo de ETV que presentaron una relación significativa en el análisis bivariado entre la presencia de los factores de riesgo de ETV y el desarrollo de una hemorragia. No se observó ninguna relación estadísticamente significativa entre la prescripción de profilaxis antitrombótica y el desarrollo de una hemorragia según la presencia de los factores de riesgo de ETV. (Tabla 105).

Tabla 105: Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de isquemia arterial según los factores de riesgo para la misma.

		Hemorragia		p	OR (IC 95%)
		Si	No		
Hemorragia <3 meses	Profilaxis N=7 (44%)	0 (0%)	7 (100%)	0,999	-
	No profilaxis N=9 (56%)	1 (11%)	8 (89%)		
Antipsicóticos	Profilaxis N=94 (72%)	2 (2,1%)	92 (98%)	0,999	-
	No profilaxis N=36 (28%)	1 (2,8%)	35 (97%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

16. FACTORES DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO Y SU RELACIÓN CON LAS DEFUNCIÓN OCURRIDAS DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO

16.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTROPOMÉTRICOS

Se observó que 78 (10%) de las mujeres del estudio y 123 (14%) de los varones fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,036$) con una OR de 0,724 (IC 95%: 0,53-0,97). (Tabla 106).

Se detectó que 104 (18%) de pacientes mayores de 75 años y 97 (9%) de edad igual o menor de 75 años fallecieron siendo también esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 2,11 (IC 95%: 1,57 y 2,85). (Tabla 106).

Tras analizar el antecedente de obesidad de los pacientes del estudio se observó que 53 (8,6%) de los pacientes obesos y 148 (14%) de los no obesos fallecieron durante el periodo de estudio siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,001$) con una OR de 0,573 (IC 95%: 0,41-0,79). (Tabla 106).

Tabla 106: Datos demográficos y antropométricos y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.

		Defunción		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Sexo M=760 (46%)	M	78 (10%)	682(90%)	0,036*	0,72	0,53-0,97
	V	123 (14%)	779 (86%)			
Edad > 75 N= 595 (36%)	Si	104 (18%)	491 (82%)	<0,001*	2,11	1,57-2,85
	No	97 (9%)	970 (91%)			
Obesidad N= 615 (37%)	Si	53 (8,6%)	562 (91%)	0,001*	0,57	0,41-0,79
	No	148 (14%)	899 (86%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

16.2. HÁBITOS TÓXICOS

Se observó que 26 (8,5%) pacientes con hábito enólico y 175 (13%) sin este hábito fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,033$) con una OR de 0,62 (IC 95%: 0,40-0,96). (Tabla 107).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio y el hábito tabáquico. (Tabla 107).

Tabla 107: Hábitos tóxicos y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.

		Defunción		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Tabaco N=894 (54%)	Si	111 (12%)	783 (88%)	0,664	1,06	079-1,43
	No	90 (11%)	678 (89%)			
Alcohol N=306 (21%)	Si	26 (8,5%)	280 (92%)	0,033*	0,62	0,40-0,96
	No	175 (13%)	1181 (87%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

16.3. PATOLOGÍA VENOSA

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio y el antecedente de ETV previa, insuficiencia venosa crónica o la presencia de varices. (Tabla 108).

Tabla 108: Patología venosa y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.

		Defunción		p	OR	IC 95%
		Si	No			
ETV previa N=30 (1,8%)	Si	4 (13%)	26 (87%)	0,778	1,11	0,38-3,24
	No	197 (12%)	1433 (88%)			
IVC N=333 (20%)	Si	37 (11%)	296 (89%)	0,539	0,88	0,60-1,29
	No	164 (12%)	1165 (88%)			
Varices N= 273 (16%)	Si	31 (11%)	242 (87%)	0,682	0,91	0,61-1,38
	No	170 (12%)	1219 (88%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

16.4. ANTECEDENTES CARDIACOS Y RESPIRATORIOS

Se observó que 46 (16%) de los pacientes con insuficiencia cardiaca y 155 (11%) de los pacientes sin insuficiencia cardiaca fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,045$) con una OR de 1,43 (IC 95%: 1,01-2,05). (Tabla 109).

Del mismo modo, 5 (5,6%) de los pacientes con antecedente de infarto de miocardio y 189 (12%) de los pacientes sin antecedente de infarto fallecieron durante el periodo de estudio, estando esta relación en el límite de la significación estadística ($p=0,054$) con una OR de 0,41 (IC 95%: 0,16-1,04). (Tabla 109).

Se detectó que 33 (24%) de los pacientes con insuficiencia respiratoria y 168 (11%) de los pacientes sin insuficiencia respiratoria fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 2,56 (IC 95%: 1,67-3,91). (Tabla 109).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio y el antecedente de insuficiencia cardiaca grado III-IV de la NYHA y el antecedente de EPOC. (Tabla 109).

Tabla 109: Antecedentes cardio-respiratorios y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.

		Defunción		p	OR	IC 95%
		Si	No			
IC N= 296 (18%)	Si	46 (16%)	250 (85%)	0,045*	1,43	1,01-2,05
	No	155 (11%)	1211 (89%)			
IC (III-IV) N=101 (6,1%)	Si	12 (12%)	89 (88%)	0,944	0,97	0,52-1,82
	No	189 (12%)	1371 (88%)			
IAM N=89 (5,4%)	Si	5 (5,6%)	84 (94%)	0,054	0,41	0,16-1,04
	No	196 (13%)	1377 (88%)			
I respiratoria N=137 (8,2%)	Si	33 (24%)	104 (76%)	<0001*	2,56	1,67-3,91
	No	168 (11%)	1357 (89%)			
EPOC N= 159 (9,6%)	Si	24 (15%)	135 (85%)	0,222	1,33	0,83-2,11
	No	177 (12%)	1326 (88%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

16.5. PATOLOGÍA NEFROLÓGICA

Se detectó que 111 (16%) de los pacientes con insuficiencia renal y 90 (9,2%) de los pacientes sin insuficiencia renal fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,52 (IC 95%: 0,39- 0,71). (Tabla 110).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio y el antecedente de síndrome nefrótico. (Tabla 110).

Tabla 110: Antecedentes nefrológicos y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.

		Defunción		p	OR	IC 95%
		Si	No			
I. Renal N=687 (41%)	Si	111 (16%)	576 (84%)	<0,001*	0,52	0,39-0,71
	No	90 (9,2%)	885 (91%)			
Sd. nefrótico N=4 (0,2%)	Si	0 (0%)	4 (100%)	0,999	-	-
	No	201 (12%)	1457 (88%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

16.6. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL INGRESO HOSPITALARIO Y LA INMOVILIZACIÓN

Se detectó que 170 (14%) de los pacientes que sufrieron un encamamiento durante más de 4 días y 31 (7%) de los que no la presentaron, fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,16 (IC 95%: 1,45 -3,23). (Tabla 111).

Del mismo modo, 115 (12%) de los pacientes que presentaron una inmovilización durante más de 7 días y 21 (3,3%) de los que no lo presentaron, fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 3,97 (IC 95%: 2,46-6,40). (Tabla 111).

Se observó que 109 (21%) de los pacientes que había presentado un ingreso en los últimos 6 meses y 92 (8%) de los que no lo presentaron, fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 3,10 (IC 95%: 2,29-4,18). (Tabla 111).

Se apreció que 16 (39%) de los pacientes que había sido portador de una catéter venoso central y 185 (11%) de los no portadores, fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 4,96 (IC 95%: 2,60-9,47). (Tabla 111).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio y la reducción de la

movilidad durante más de 3 días, el ingreso en UCI, el antecedente de traumatismo o cirugía en el último mes o la paresia de miembros inferiores. (Tabla 111).

Tabla 111: Antecedentes relacionados con el ingreso y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.

		Defunción		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Mov. reducida >3d N=1413 (85%)	Si	173 (12%)	1240 (88%)	0,521	1,15	0,74-1,78
	No	26 (11%)	215 (89%)			
Encamamiento >4d N= 1217 (73%)	Si	170 (14%)	1047 (86%)	<0,001*	2,16	1,45-3,23
	No	31 (7%)	414 (93%)			
Inmovilización >7d N=953 (57%)	Si	115 (12%)	838 (88%)	<0,001*	3,97	2,46-6,40
	No	21 (3,3%)	608 (97%)			
Ingreso <6m N=513 (31%)	Si	109 (21%)	404 (79%)	<0,001*	3,10	2,29-4,18
	No	92 (8%)	1057 (92%)			
Ingreso en UCI N=47 (2,8%)	Si	9 (19%)	38 (81%)	0,132	1,75	0,83-3,68
	No	192 (12%)	1423 (88%)			
CVC N= 41 (2,5%)	Si	16 (39%)	25 (61%)	<0,001*	4,96	2,60-9,47
	No	185 (11%)	1436 (89%)			
Tr-Qx <1mes N=28 (1,7%)	Si	3 (11%)	25 (89%)	0,999	0,87	0,26-2,90
	No	198 (12%)	1436 (88%)			
Paresia MMII N=12 (0,7%)	Si	2 (17%)	10 (83%)	0,648	1,45	0,31-6,70
	No	199 (12%)	1451 (88%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

16.7. OTROS ANTECEDENTES MÉDICOS

Se detectó que 118 (34%) de los pacientes que sufrieron un cáncer y 83 (6,3%) de los que no lo presentaron, fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 7,64 (IC 95%: 5,58-10,47). Del mismo modo, se evaluó que 43 (34%) de los pacientes con cáncer activo en tratamiento con quimioterapia y 158 (10%) de los pacientes sin dicho tratamiento fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 4,41 (IC 95%: 2,94-6,58). (Tabla 112).

Además, 12 (5,2%) de los pacientes que presentaron una enfermedad neurológica aguda y 189 (13%) de los que no la presentaron, fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,35 (IC 95%: 0,19-0,65). (Tabla 112).

Se observó que 1 (1,1%) paciente con una enfermedad reumatológica aguda y 200 (13%) de los que no la presentaron fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,07 (IC 95%: 0,01-0,57). (Tabla 112).

Se apreció que 5 (31%) de los pacientes que sufrieron una hemorragia en los últimos 3 meses y 196 (12%) de los que no la sufrieron fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,035$) con una OR de 3,36 (IC 95%: 1,15-9,78). (Tabla 112).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio y la infección aguda, la sepsis, la diabetes mellitus, la infección por VIH, la enfermedad inflamatoria intestinal, la trombofilia, el embarazo-puerperio y la úlcera gástrica. (Tabla 112).

Tabla 112: Otros antecedentes médicos y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.

		Defunción		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Infección aguda N=561 (34%)	Si	61 (11%)	500 (90%)	0,276	0,84	0,60-1,15
	No	140 (13%)	961 (87%)			
Sepsis N=38 (2,3%)	Si	6 (16%)	32 (84%)	0,450	1,37	0,56-3,32
	No	195 (12%)	1429 (88%)			
DM N=493 (30%)	Si	56 (11%)	437 (89%)	0,551	0,90	0,65-1,25
	No	145 (12%)	1024 (88%)			
Cáncer N=347 (21%)	Si	118 (34%)	229 (66%)	<0,001*	7,64	5,58-10,47
	No	83 (6,3%)	1232 (94%)			
AP. Cáncer (tto QT) N=128 (7,7%)	Si	43 (34%)	85 (66%)	<0,001*	4,41	2,94-6,58
	No	158 (10%)	1376 (90%)			
Enf NRL aguda N=88 (5,3%)	Si	12 (5,2%)	220 (94%)	<0,001*	0,35	0,19-0,65
	No	189 (13%)	1241 (87%)			
Enf. reuma N=88 (5,3%)	Si	1 (1,1%)	87 (99%)	0,001*	0,07	0,01-0,57
	No	200 (13%)	1374 (87%)			
VIH N=24 (1,4%)	Si	2 (8,3%)	22 (92%)	0,759	0,65	0,15-2,81
	No	199 (12%)	1439 (88%)			
EII N=22 (1,3%)	Si	3 (14%)	19 (86%)	0,742	1,15	0,33-3,92
	No	198 (12%)	1442 (88%)			
Hemorragia<3m N=16 (1%)	Si	5 (31%)	11 (69%)	0,035*	3,36	1,15-9,78
	No	196 (12%)	1450 (88%)			
Trombofilia N=13 (0,8%)	Si	2 (15%)	11 (85%)	0,665	1,32	0,29-6,02
	No	199 (12%)	1450 (88%)			
Emb-Puerp N=9 (0,5%)	Si	0 (0%)	9 (100%)	0,611	-	-
	No	201 (12%)	1452 (88%)			
Úlcera gástrica N=5 (0,2%)	Si	1 (20%)	4 (80%)	0,476	1,82	0,20-16,37
	No	200 (12%)	1457 (88%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

16.8. ALTERACIONES ANALÍTICAS

Se objetivó que 122 (23%) de los pacientes con anemia y 79 (7%) de los que no la presentaban fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 3,91 (IC 95%: 2,88-5,30). (Tabla 113).

Se observó que 11 (42%) de los pacientes con un recuento de plaquetas inferior a 50.000×10^6 y 190 (12%) con un recuento superior fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 5,58 (IC 95%: 2,52-12,32). (Tabla 113).

Tabla 113: Alteraciones analíticas y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.

		Defunción		p	OR	IC (95%)
		Si	No			
Anemia N=536 (32%)	Si	122 (23%)	414 (77%)	<0,001*	3,91	2,88-5,30
	No	79 (7%)	1047 (93%)			
Pla_q < 50.000 $\times 10^6$ N=26 (1,6%)	Si	11 (42%)	15 (58%)	<0,001*	5,58	2,52-12,32
	No	190 (12%)	1446 (88%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

16.9. TRATAMIENTOS ACTIVOS

Se objetivó que 32 (5,8%) de los pacientes en tratamiento con antiagregantes y 169 (15%) de los pacientes sin dicho tratamiento fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,34 (IC 95%: 0,23-0,51). (Tabla 114).

Además 20 (4,5%) de los pacientes en tratamiento con estatinas y 181 (15%) de los pacientes sin dicho tratamiento fallecieron durante el periodo de estudio, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,26 (IC 95%: 0,16 y 0,42). (Tabla 114).

Se observó que 42 (15%) de los pacientes en tratamiento con antidepresivos y 159 (11%) de los pacientes sin dicho tratamiento fallecieron durante el periodo de estudio estando esta relación en el límite de la significación estadística ($p=0,057$) con una OR de 1,429 (IC 95%: 2,94-6,58). (Tabla 114).

No se observó una relación estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio y el tratamiento con antipsicóticos, anticonceptivos hormonales orales, inhibidores de la aromatasa, terapia hormonal sustitutiva, tamoxifeno o AINEs. (Tabla 114).

Tabla 114: Tratamientos activos y su relación con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.

		Defunción		p	OR	IC 95%
		Si	No			
Antidepresivos N=270 (16%)	Si	42 (15%)	228 (84%)	0,057	1,42	0,98-2,06
	No	159 (11%)	1233 (89%)			
Antipsicóticos N=130 (7,8%)	Si	20 (15%)	110 (85%)	0,231	1,35	0,82-2,24
	No	181 (12%)	1351 (88%)			
ACHO N=24 (1,4%)	Si	0 (0%)	23 (100%)	0,101	-	-
	No	201 (12%)	1438 (88%)			
I. Aromatasa N=6 (0,4%)	Si	0 (0%)	6 (100%)	0,999	-	-
	No	201 (12%)	1455 (88%)			
THS N=5 (0,3%)	Si	1 (20%)	4 (80%)	0,476	1,82	0,20-16,37
	No	200 (12%)	1457 (88%)			
Tamoxifeno N=3 (0,2%)	Si	0 (0%)	3 (100%)	0,999	-	-
	No	201 (12%)	1458 (88%)			
Antiagregante N=549 (33%)	Si	32 (5,8%)	517 (94%)	<0,001*	0,34	0,23-0,51
	No	169 (15%)	944 (85%)			
Estatina N=449 (27%)	Si	20 (4,5%)	429 (96%)	<0,001*	0,26	0,16-0,42
	No	181 (15%)	1032 (85%)			
AINE N=224 (13%)	Si	29 (13%)	195 (87%)	0,674	1,09	0,71-1,66
	No	172 (12%)	1266 (88%)			

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

16.10 ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA QUE PRESENTAN UNA RELACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA CON LA DEFUNCIÓN SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE PROFILAXIS

Se seleccionaron aquellos factores de riesgo de ETV que presentaron una relación estadísticamente significativa o cercana a la significación estadística con la defunción y se estratificaron según la administración de profilaxis.

Entre los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 59 (12%) eran mujeres y 79 (14%) hombres, no siendo esta relación estadísticamente significativa. Entre los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 19 (7,2%) eran mujeres y 44 (13%) hombres, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,016$) con una OR de 0,50 (IC del 95%: 0,28-0,88). (Tabla 115).

De los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 79 (17%) eran mayores de 75 años y 59 (9,8%) no lo eran, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,001$) con una OR de 1,86 (IC 95%: 1,30-2,68). De los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 25 (20%) eran mayores de 75 años y 38 (8,2%) no lo eran, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 2,75 (IC 95%: 1,59-4,76). (Tabla 115).

Entre los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 37 (8,3%) eran obesos y 101 (16%) no lo eran, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 0,46 (IC 95%: 0,31-0,69). De los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 16 (9,6%) eran obesos y 47 (11%) no lo eran, no siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,600$) con una OR de 0,85 (IC 95%: 0,46-1,54). (Tabla 115).

De los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 23 (21%) presentaban insuficiencia respiratoria y 115 (12%) no la presentaban, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,008$) con una OR de 1,94 (IC 95%: 1,17-3,20). De los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 10 (37%) presentaban insuficiencia respiratoria y 53 (9,4%) no la presentaban, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p<0,001$) con una OR de 5,68 (IC 95%: 2,47-13,04). (Tabla 115).

De los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 80 (15%) presentaban insuficiencia renal y 58 (11%) no la presentaban, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p=0,018$) con una OR de 0,64 (IC del 95%: 0,45-

0,93). Entre los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 31 (19%) presentaban insuficiencia renal y 32 (8%) no la presentaban, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,35 (IC 95%: 0,21-0,60). (Tabla 115).

Aquellos pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 121 (14%) presentaban una situación de encamamiento mayor a 4 días y 17 (7,8%) no lo presentaban, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,013$) con una OR de 1,94 (IC 95%: 1,14-3,30). Entre los que no recibieron profilaxis y fallecieron, 49 (14%) presentaban una situación de encamamiento mayor a 4 días y 14 (6,1%) no lo presentaban, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,005$) con una OR de 2,37 (IC 95%: 1,28- 4,41). (Tabla 115).

Entre los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 73 (20%) habían presentado un ingreso hospitalario en los 6 meses previos y 65 (9,3%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,41 (IC 95%: 1,68-3,46). De los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 36 (25%) habían presentado un ingreso hospitalario en los 6 meses previos y 27 (6%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 5,19 (IC 95%: 3,02-8,93). (Tabla 115).

De los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 10 (42%) habían sido portadores de un catéter venoso central y 128 (12%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 5,12 (IC 95%: 2,22-11,77). De los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 6 (35%) habían sido portadores de un catéter venoso central y 57 (9,9%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,001$) con una OR de 4,95 (IC 95%: 1,76-13,90). (Tabla 115).

Entre los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 79 (33%) presentaban antecedente de cáncer y 26 (33%) presentaban un cáncer activo, del mismo modo 59 (7,1%) no presentaban antecedente de cáncer y 112 (11%) cáncer activo, siendo ambas relaciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) y una OR para el antecedente de cáncer del 6,51 (IC 95%: 4,46-9,50) y para el cáncer activo de 3,92 (IC 95%: 2,35-6,54). Entre los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 73 (36%) presentaban antecedente de cáncer y 17 (34%) presentaban un cáncer activo, del mismo modo 24 (5%) no presentaban antecedente de cáncer y 46 (8,5%) cáncer activo, siendo ambas relaciones estadísticamente significativas

($p < 0,001$) y una OR para el antecedente de cáncer del 10,65 (IC 95%: 6,04-18,79) y para el cáncer activo de 5,55 (IC 95%: 2,87-10,73). (Tabla 115).

De los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 1 (1,4%) presentaba una enfermedad reumatológica aguda y 137 (14%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,003$) con una OR de 0,09 (IC 95%: 0,01-0,65). De los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, ninguno presentaba una enfermedad reumatológica aguda. (Tabla 115).

Entre los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 10 (6,5%) presentaban una enfermedad neurológica aguda y 128 (14%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,011$) con una OR de 0,43 (IC 95%: 0,22-0,84). Entre los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 2 (2,5%) presentaban una enfermedad neurológica aguda y 61 (12%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,012$) con una OR de 0,19 (IC 95%: 0,04-0,80). (Tabla 115).

De los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 3 (43%) habían presentado una hemorragia en los tres meses previos y 135 (13%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,018$) con una OR de 5,15 (IC 95%: 1,14-23,28). No se observó relación significativa entre los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron habiendo presentado en los tres meses previos una hemorragia ($p = 0,256$) con una OR de 2,44 (IC 95%: 0,49-12,03). (Tabla 115).

De los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 76 (21%) presentaron anemia y 62 (8,7%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 2,84 (IC 95%: 1,97-4,08). Entre los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 46 (26%) presentaban anemia y 17 (4,1%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 8,06 (IC 95%: 4,47-14,53). (Tabla 115).

No se observó una relación significativa entre los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron que presentaban recuento de plaquetas menor a 50.000×10^6 ($p = 0,469$) con una OR de 2,26 (IC 95%: 0,23-21,88). Entre los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 10 (46%) presentaban un menos de 50.000×10^6 plaquetas y 53 (9,3%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 8,12 (IC 95%: 3,35-9,70). (Tabla 115).

De los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 113 (18%) tomaban fármacos antiagregantes y 25 (5,9%) no, siendo esta relación estadísticamente

significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,29 (IC 95%: 0,18-0,45). De los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron, 12 (3,7%) tomaban fármacos antiagregantes y 56 (12%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p = 0,049$) con una OR de 0,45 (IC 95%: 0,20-1,01). (Tabla 115).

Entre los pacientes que recibieron profilaxis y fallecieron, 12 (3,7%) tomaban estatinas y 126 (17%) no, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con una OR de 0,18 (IC 95%: 0,10-0,34). No se observó relación significativa ($p = 0,095$) con una OR de 0,52 (IC 95%: 0,24-1,13) entre los pacientes que no recibieron profilaxis y fallecieron y que tomaban estatinas. (Tabla 115).

Tabla 115: Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con la defunción según la administración de profilaxis.

		Defunción		p	OR (IC 95%)	
		Si	No			
Profilaxis	Sexo (mujer)	Si	59 (12%)	438 (88%)	0,351	0,84 (0,58-1,20)
		No	79 (14%)	494 (86%)		
No profilaxis	Sexo (mujer)	Si	19 (7,2%)	244 (93%)	0,016*	0,50 (0,28-0,88)
		No	44 (13%)	285 (87%)		
Profilaxis	Edad > 75 años	Si	79 (17%)	389 (83%)	0,001*	1,86 (1,30-2,68)
		No	59 (9,8%)	543 (90%)		
No profilaxis	Edad > 75 años	Si	25 (20%)	102 (80%)	<0,001*	2,75 (1,59-4,76)
		No	38 (8,2%)	427 (92%)		
Profilaxis	Obesidad	Si	37 (8,3%)	411 (92%)	<0,001*	0,46 (0,31-0,69)
		No	101 (16%)	521 (84%)		
No profilaxis	Obesidad	Si	16 (9,6%)	151 (90%)	0,600	0,85 (0,46-1,54)
		No	47 (11%)	378 (89%)		
Profilaxis	Alcohol	Si	18 (9,7%)	168 (90%)	0,149	0,68 (0,40-1,15)
		No	120 (14%)	764 (86%)		
No profilaxis	Alcohol	Si	8 (6,7%)	112 (93%)	0,114	0,54 (0,25-1,17)
		No	55 (12%)	417 (88%)		
Profilaxis	I. Cardiaca	Si	37 (16%)	190 (84%)	0,085	1,43 (0,95-2,15)
		No	101 (12%)	742 (88%)		
No profilaxis	I. Cardiaca	Si	9 (13%)	60 (87%)	0,491	1,30 (0,61-2,77)
		No	54 (10%)	469 (90%)		
Profilaxis	IAM	Si	4 (6,5%)	58 (94%)	0,119	0,450 (0,16-1,25)
		No	134 (13%)	874 (87%)		
No profilaxis	IAM	Si	1 (3,7%)	26 (96%)	0,231	0,31 (0,04-2,34)
		No	62 (11%)	503 (89%)		

Tabla 115 (continuación): Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con la defunción según la administración de profilaxis.

		Defunción		p	OR (IC 95%)	
		Si	No			
Profilaxis	I. Respiratoria	Si	23 (21%)	87 (79%)	0,008*	1,94 (1,17-3,20)
		No	115 (12%)	845 (88%)		
No profilaxis	I. Respiratoria	Si	10 (37%)	17 (63%)	<0,001*	5,68 (2,47-13,04)
		No	53 (9,4%)	512 (91%)		
Profilaxis	I. Renal	Si	80 (15%)	440 (85%)	0,018*	0,64 (0,45-0,93)
		No	58 (11%)	492 (90%)		
No profilaxis	I. Renal	Si	31 (19%)	136 (81%)	<0,001*	0,35 (0,21-0,60)
		No	32 (8%)	393 (92%)		
Profilaxis	Encamamiento	Si	121 (14%)	732 (86%)	0,013*	1,94 (1,14-3,30)
		No	17 (7,8%)	200 (92%)		
No profilaxis	Encamamiento	Si	49 (14%)	315 (86%)	0,005*	2,37 (1,28-4,41)
		No	14 (6,1%)	214 (94%)		
Profilaxis	Inmovilización	Si	83 (12%)	625 (88%)	0,109	0,74 (0,51-1,07)
		No	55 (15%)	307 (85%)		
No profilaxis	Inmovilización	Si	32 (13%)	213 (87%)	0,109	1,53 (0,90-2,58)
		No	31 (8,9%)	316 (91%)		
Profilaxis	Ingreso <6 meses	Si	73 (20%)	296 (80%)	<0,001*	2,41 (1,68-3,46)
		No	65 (9,3%)	636 (91%)		
No profilaxis	Ingreso <6 meses	Si	36 (25%)	108 (75%)	<0,001*	5,19 (3,02-8,93)
		No	27 (6%)	421 (94%)		
Profilaxis	CVC	Si	10 (42%)	14 (58%)	<0,001*	5,12 (2,22-11,77)
		No	128 (12%)	918 (88%)		
No profilaxis	CVC	Si	6 (35%)	11 (65%)	0,001*	4,95 (1,76-13,90)
		No	57 (9,9%)	518 (90%)		

Tabla 115 (continuación): Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con la defunción según la administración de profilaxis.

			Defunción		p	OR (IC 95%)
			Si	No		
Profilaxis	Cáncer	Si	79 (33%)	159 (67%)	<0,001*	6,51 (4,46-9,50)
		No	59 (7,1%)	773 (93%)		
No profilaxis	Cáncer	Si	39 (36%)	70 (64%)	<0,001*	10,65 (6,04-18,79)
		No	24 (5%)	459 (95%)		
Profilaxis	Cáncer activo	Si	26 (33%)	52 (67%)	<0,001*	3,92 (2,87-10,73)
		No	112 (11%)	880 (89%)		
No profilaxis	Cáncer activo	Si	17 (34%)	33 (66%)	<0,001*	5,55 (2,87-10,73)
		No	46 (8,5%)	496 (92%)		
Profilaxis	Enf. reuma aguda	Si	1 (1,4%)	70 (99%)	0,003*	0,09 (0,01-0,65)
		No	137 (14%)	862 (86%)		
No profilaxis	Enf. reuma aguda	Si	0 (0%)	17 (100%)	0,149	-
		No	63 (11%)	512 (89%)		
Profilaxis	Enf. NRL aguda	Si	10 (6,5%)	143 (94%)	0,011*	0,43 (0,22-0,84)
		No	128 (14%)	789 (86%)		
No profilaxis	Enf. NRL aguda	Si	2 (2,5%)	77 (98%)	0,012*	0,19 (0,04-0,80)
		No	61 (12%)	452 (88%)		
Profilaxis	Hemorragia <3 meses	Si	3 (43%)	4 (57%)	0,018*	5,15 (1,14-23,28)
		No	135 (13%)	928 (87%)		
No profilaxis	Hemorragia <3 meses	Si	2 (22%)	7 (78%)	0,256	2,44 (0,49-12,03)
		No	61 (11%)	522 (89%)		
Profilaxis	Anemia	Si	76 (21%)	281 (79%)	<0,001*	2,84 (1,97-4,08)
		No	62 (8,7%)	651 (91%)		
No profilaxis	Anemia	Si	46 (26%)	133 (74%)	<0,001*	8,06 (4,47-14,53)
		No	17 (4,1%)	396 (96%)		

Tabla 115 (continuación): Factores de riesgo de ETV con relación estadísticamente significativa con la defunción según la administración de profilaxis.

		Defunción		p	OR (95%)	
		Si	No			
Profilaxis	Plaquetas <50.000 x10 ⁶	Si	1 (25%)	3 (75%)	0,469	2,26 (0,23-21,88)
		No	137 (13%)	929 (87%)		
No profilaxis	Plaquetas <50.000 x10 ⁶	Si	10 (46%)	12 (54%)	<0,001*	8,12 (3,35-19,70)
		No	53 (9,3%)	517 (91%)		
Profilaxis	Antidepresivos	Si	29 (16%)	156 (84%)	0,215	1,32 (0,84-2,06)
		No	109 (12%)	776 (88%)		
No profilaxis	Antidepresivos	Si	13 (15%)	72 (85%)	0,133	1,65 (0,85-3,18)
		No	50 (9,9%)	457 (90%)		
Profilaxis	Antiagregantes	Si	113 (18%)	530 (82%)	<0,001*	0,29 (0,18-0,45)
		No	25 (5,9%)	402 (94%)		
No profilaxis	Antiagregantes	Si	7 (5,7%)	115 (94%)	0,049*	0,45 (0,20-1,01)
		No	56 (12%)	414 (88%)		
Profilaxis	Estatinas	Si	12 (3,7%)	314 (96%)	<0,001*	0,18 (0,10-0,34)
		No	126 (17%)	618 (83%)		
No profilaxis	Estatinas	Si	8 (6,5%)	115 (94%)	0,095	0,52 (0,24-1,13)
		No	55 (12%)	414 (88%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

16.11. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA Y LA DEFUNCIÓN SEGÚN LOS FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Se seleccionaron los factores de riesgo de ETV que presentaron una relación significativa en el análisis bivariado entre la presencia de los factores de riesgo de ETV y la defunción. (Tabla 116).

Únicamente se observó una relación significativa ($p=0,045$) con una OR de 1,73 (IC 95%: 1,08-2,96) entre el sexo mujer y la prescripción de profilaxis entre los pacientes fallecidos. (Tabla 116).

Tabla 116: Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de isquemia arterial según los factores de riesgo para la misma.

		Defunción		p	OR (IC 95%)
		Si	No		
Sexo (mujer)	Profilaxis N=497 (65%)	59 (12%)	438 (88%)	0,045*	1,73 (1,08-2,96)
	No profilaxis N=263 (35%)	19 (7,2%)	244 (93%)		
Edad > 75 años	Profilaxis N=468 (77%)	79 (17%)	389 (83%)	0,460	1,22 (0,79-1,87)
	No profilaxis N=127 (23%)	25 (20%)	102 (80%)		
Obesidad	Profilaxis N=448 (73%)	37 (8,3%)	411 (92%)	0,603	0,85 (0,45-1,57)
	No profilaxis N=167 (27%)	16 (9,6%)	151 (90%)		
Alcohol	Profilaxis N=186 (61%)	18 (9,7%)	168 (90%)	0,356	1,50 (0,63-3,56)
	No profilaxis N=120 (39%)	8 (6,7%)	112 (93%)		

Tabla 116 (continuación): Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de isquemia arterial según los factores de riesgo para la misma.

		Defunción		p	OR (95%)
		Si	No		
I. Cardíaca	Profilaxis N=227 (77%)	37 (16%)	190 (84%)	0,513	1,29 (0,59-2,84)
	No profilaxis N=69 (23%)	9 (13%)	60 (87%)		
IAM	Profilaxis N=62 (70%)	4 (6,5%)	58 (94%)	0,605	1,79 (0,19-16,83)
	No profilaxis N=27 (30%)	1 (3,7%)	26 (96%)		
I. Respiratoria	Profilaxis N=100 (79%)	23 (21%)	87 (79%)	0,079	1,31 (0,933-1,85)
	No profilaxis N=27 (21%)	10 (37%)	17 (63%)		
I. Renal	Profilaxis N=520 (76%)	80 (15%)	440 (85%)	0,332	0,798 (0,50-1,26)
	No profilaxis N=167 (24%)	31 (19%)	136 (81%)		
Encamamiento	Profilaxis N= 708 (74%)	121 (14%)	732 (86%)	0,730	1,06 (0,74-1,51)
	No profilaxis N= 245 (26%)	49 (14%)	315 (87%)		
Inmovilización	Profilaxis N=62 (70%)	83 (12%)	625 (88%)	0,579	0,84 (0,57-1,36)
	No profilaxis N=27 (30%)	32 (13%)	213 (87%)		

Tabla 116 (continuación): Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de isquemia arterial según los factores de riesgo para la misma.

		Defunción		p	OR (95%)
		Si	No		
Ingreso <6 meses	Profilaxis N=369 (72%)	73 (20%)	296 (80%)	0,194	0,74 (0,46-1,16)
	No profilaxis N=144 (28%)	36 (25%)	108 (75%)		
CVC	Profilaxis N=62 (70%)	10 (42%)	14 (58%)	0,680	1,31 (0,36-4,72)
	No profilaxis N=27 (30%)	6 (35%)	11 (65%)		
Cáncer	Profilaxis N= 238 (69%)	79 (33%)	159 (67%)	0,637	0,892 (0,55-1,43)
	No profilaxis N= 109 (31%)	39 (36%)	70 (64%)		
Cáncer activo	Profilaxis N=78 (61%)	26 (33%)	52 (67%)	0,938	0,97 (0,45-2,05)
	No profilaxis N=50 (39%)	17 (34%)	33 (66%)		
Enf. Reuma aguda	Profilaxis N=71 (81%)	1 (1,4%)	70 (99%)	0,623	-
	No profilaxis N=17 (19%)	0 (0%)	17 (100%)		
Enf. NRL aguda	Profilaxis N=153 (66%)	10 (6,5%)	143 (94%)	0,192	2,69 (0,57-12,59)
	No profilaxis N=79 (34%)	2 (2,5%)	77 (98%)		

Tabla 116 (continuación): Relación de la profilaxis antitrombótica con el desarrollo de isquemia arterial según los factores de riesgo para la misma.

		Defunción		p	OR (95%)
		Si	No		
Anemia	Profilaxis N= 357 (67%)	76 (21%)	281 (79%)	0,251	0,78 (1,28-3,85)
	No profilaxis N= 179 (33%)	46 (26%)	133 (74%)		
Plaquetas <50.000 x10⁶	Profilaxis N=4 (15%)	1 (25%)	3 (75%)	0,446	0,40 (0,03-4,47)
	No profilaxis N=22 (85%)	10 (45%)	12 (55%)		
Antidepresivos	Profilaxis N=185 (69%)	29 (16%)	156 (84%)	0,936	1,03 (0,50-2,09)
	No profilaxis N=85 (31%)	13 (15%)	72 (85%)		
Antiagregantes	Profilaxis N=427 (80%)	25 (5,9%)	402 (94%)	0,961	1,02 (0,43-2,42)
	No profilaxis N=122 (22%)	7 (5,7%)	115 (94%)		
Estatinas	Profilaxis N= 326 (73%)	12 (3,7%)	314 (96%)	0,196	0,549 (0,21-1,37)
	No profilaxis N= 123 (27%)	8 (6,5%)	115 (94%)		

(%) Calculado respecto a la variable de la fila

* Diferencia estadísticamente significativa en el test de contraste de hipótesis

VI.- DISCUSIÓN

1. PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Todos los pacientes del estudio proceden de Servicios Médicos, siendo esta la población diana de nuestro trabajo. En ellos, la prescripción de la profilaxis antitrombótica está menos estudiada, el riesgo de ETV es menos conocido y la concienciación de la necesidad de profilaxis está menos extendida.

El Servicio Médico que aportó más pacientes al estudio es el de Medicina Interna por ser el Servicio con mayor número de camas en los cuatro hospitales.

El 65% de los pacientes de nuestro estudio recibió profilaxis antitrombótica farmacológica y ninguno de ellos recibió profilaxis mecánica. La elección de este tipo de profilaxis es acorde con la evidencia científica actual, siendo la recomendada por la 9 conferencia de la ACCP en 2012 al ser más eficaz que la profilaxis mecánica¹⁴⁰. Además, este dato también es similar al observado en el subanálisis de los pacientes españoles del estudio Endorse, donde la prescripción de profilaxis mecánica fue excepcional siendo prescrita únicamente en el 0,1% de los pacientes¹⁷⁶.

El fármaco más empleado fue la HBPM, considerada la profilaxis más eficaz en los pacientes hospitalizados por patología médica en numerosos estudios^{65,148}. Dentro de las HBPM la más empleada fue la enoxaparina y en menor medida la bemiparina. Esta mayor tendencia a la prescripción de la enoxaparina es explicado en gran parte por la falta de disponibilidad de bemiparina en la farmacia hospitalaria de algunos centros participantes en el momento de la realización del estudio. Las dosis empleadas con mayor frecuencia fueron las recomendadas en la ficha técnica 40 mg y 20 mg para enoxaparina²⁴⁹ y 2.500 UI y 3.500UI para bemiparina²⁵⁰.

La duración media del empleo de profilaxis fue de 7 días. Este dato es acorde al conocimiento actual de la duración de la profilaxis. Los grandes ensayos clínicos han demostrado los beneficios de la profilaxis de ETV a corto plazo en pacientes hospitalizados por patología médica aguda. La profilaxis extendida con una duración aproximada de 4 semanas, ha demostrado reducir significativamente la incidencia de ETV en comparación con un régimen estándar

de una semana en los pacientes de alto riesgo quirúrgico pero, son muy pocos los estudios que han evaluado la eficacia y seguridad de la profilaxis extendida en pacientes médicos agudos. El estudio EXCLAIM¹⁵¹ diseñado para estudiar esta relación usando como fármaco la enoxaparina sólo pudo demostrar el beneficio de la profilaxis extendida en grupos reducidos de pacientes, en concreto en mujeres, en pacientes encamados y en mayores de 75 años. Tampoco pudieron demostrar la superioridad de una profilaxis extendida los estudios ADOPT¹⁵² con apixaban y MAGELLAN¹⁵³ con rivaroxaban. Actualmente está en desarrollo el estudio MARINER²⁵¹, para estudiar la reducción del riesgo de ETV tras el alta hospitalaria en pacientes con patología médicas al administrar rivaroxabán durante 45 días con unas pautas de profilaxis diferentes a las empleadas en anteriores estudios.

2. EVENTOS CLÍNICOS OCURRIDOS EN EL PERIODO DE ESTUDIO: ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA, ISQUEMIA ARTERIAL, HEMORRAGIA Y DEFUNCIÓN

En nuestro estudio se analizaron cuatro variables clínicas. Se recogieron los eventos de ETV, ya fuese en forma de TVP, EP o ambas. Se analizaron las complicaciones hemorrágicas para estudiar su relación con la profilaxis antitrombótica y con los factores de riesgo de ETV. Además se evaluaron los eventos isquémicos arteriales para estudiar la relación entre los factores de riesgo de la patología venosa y la patología arterial. Por último se han evaluado las defunciones ocurridas durante el periodo de seguimiento.

La incidencia de ETV en nuestro estudio a los 30 días fue del 0,8% y a los 90 días del 1%. Al comparar nuestras cifras con las descritas en los 3 grandes ensayos clínicos MEDENOX¹⁴⁴, PREVENT¹⁴⁵ y ARTEMIS¹⁴⁶ se observa que nuestro número de ETV es menor.

En el estudio MEDENOX¹⁴⁴ se describió una incidencia de ETV a los 14 días del ingreso del 14,9% en el grupo de placebo y del 5,5% en el grupo de enoxaparina 40 mg y a los 110 días del 17,1% en el grupo placebo y del 7% en el grupo de enoxaparina 40mg. MEDENOX¹⁴⁴ es un ensayo clínico de 1102 pacientes hospitalizados en servicios médicos que fueron aleatorizados a recibir enoxaparina de 20 mg, de 40 mg o placebo. Aunque este estudio comparte una estructura similar con el nuestro, difiere en varios factores que hacen que las incidencias de ETV sean mayores y no comparables. Por una parte, los pacientes seleccionados para participar en MEDENOX¹⁴⁴ tenían que presentar al menos un factor de riesgo de ETV, teniendo la mayoría de ellos dos o más y siendo los más frecuentes la insuficiencia respiratoria y la cardiaca grado III-IV de la NYHA, lo que les hacía presentar a todos los pacientes del estudio al menos un riesgo moderado de sufrir una ETV. Por otra parte, el diagnóstico de TVP en el día 14 en el estudio MEDENOX¹⁴⁴, se alcanzó mediante la realización de flebografía de cribado a todos los pacientes. Dado que la flebografía es una de las técnicas de elección para el diagnóstico de TVP y se realizó tanto a los pacientes sintomáticos como a los asintomáticos, se supone una mayor incidencia que en nuestro estudio, donde sólo se alcanza el diagnóstico y se confirma con pruebas de imagen si existe primero una sospecha clínica. Además, los pacientes del

estudio MEDENOX¹⁴⁴ recibieron profilaxis únicamente durante un máximo de 14 días. En nuestro estudio no hubo un número de días establecido para recibir profilaxis, se mantuvo el tratamiento hasta que el clínico lo consideró necesario de acuerdo a los factores de riesgo individuales.

La incidencia descrita en el ensayo clínico PREVENT¹⁴⁵ también es superior a la de nuestro trabajo. En este trabajó se aleatorizó a 3706 pacientes a recibir deltaparina 5000 unidades o placebo durante 21 días. Se describió una incidencia de ETV de 2,7% en el grupo de deltaparina y de 4,9% en el grupo placebo. En los siguientes 90 días tuvo lugar un 0,93% más de ETV en el grupo de deltaparina y de 1,3% en el grupo placebo. Al igual que en MEDENOX¹⁴⁴ los criterios de inclusión del estudio exigían tener factores de riesgo para ETV, por lo que no había ningún paciente de bajo riesgo. De forma independiente a la sintomatología se realizó un cribado de TVP a todos los pacientes mediante ecografía por compresión.

En el estudio ARTEMIS¹⁴⁶ se aleatorizó a 849 pacientes a recibir fondaparinux 2,5 mg o placebo. Todos los pacientes participantes se encontraban al menos en riesgo moderado de sufrir una ETV ya que debían tener al menos 60 años de edad, un encamamiento de al menos 4 días y otra patología médica considerada de riesgo. Se observó una incidencia a los 14 días de 5,6% en el grupo de fondaparinux y de 10,5% en el grupo placebo. Al igual que en MEDENOX¹⁴⁴ se realizó un cribado con flebografía diagnosticando así tanto las TVPs sintomáticas como las asintomáticas.

El estudio IMPROVE¹⁶⁶, formado por 15.156 pacientes de 12 países diferentes, fue diseñado para examinar la adecuación de la prescripción de tromboprolifaxis, la incidencia de ETV y la evolución clínica de pacientes hospitalizados durante al menos tres días por enfermedades médicas agudas. En él se describe una incidencia de ETV a los 90 días del ingreso de 1,2%, cifra más similar a la nuestra. En este trabajo los criterios de inclusión no exigían el presentar al menos un riesgo moderado de ETV, al contrario que en los tres grandes ensayos clínicos anteriores.

Si consideramos los estudio observacionales y no los ensayos clínicos donde se realizan pruebas de cribado rutinarias, destacan otros trabajos con incidencias de ETV más bajas y similares a las nuestras. Por su ámbito de estudio es importante resaltar el estudio MEDITROM²⁵², un estudio observacional,

retrospectivo y multicéntrico formado por 2.845 pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna de 79 hospitales españoles. Su objetivo principal era analizar la incidencia de la ETV sintomática en pacientes médicos hospitalizados tomando en consideración los factores de riesgo y la tromboprofilaxis utilizada. La incidencia de ETV sintomática fue similar a la nuestra, un 0,9%, pero referida únicamente al periodo de hospitalización. Al igual que en nuestro trabajo, la mayoría de los casos se produjeron en pacientes que estaban recibiendo profilaxis antitrombótica.

Destaca también el trabajo de Flanders *et al.*²⁵³, un estudio observacional de cohortes multicéntrico formado por más de 20.000 pacientes. Se describe una incidencia de ETV a los 90 días del 1%, con una prescripción de profilaxis hasta del 86%.

Rothberg *et al.*²⁵⁴ realizaron otro estudio de cohortes multicéntrico formado por 242.738 pacientes con el objetivo de crear un modelo de predicción de riesgo de ETV. Describieron unas tasas de ETV a los 30 días desde el ingreso del 0,43% pero con una prescripción de profilaxis también muy baja, del 30%.

En nuestro estudio se observaron 8 eventos isquémicos arteriales, todos ocurrieron en los primeros 30 días desde el ingreso y en todos los casos el paciente había recibido profilaxis antitrombótica. Es importante señalar que 7 de los 8 pacientes presentaban más de 3 factores de riesgo de ETV y 6 de los 8 pacientes más de 4 lo que muestra una gran pluripatología y comorbilidad. Además, un porcentaje importante de los pacientes presentaba factores de riesgo reconocidos también como factores de riesgo de patología arterial como el hábito tabáquico, la obesidad o el antecedente de ictus o infarto de miocardio.

La incidencia de eventos hemorrágicos observada en nuestro estudio fue de 0,3% a los 30 días y de 0,7% a los 90 días, tasa inferiores a las recogidas en la mayoría de trabajos. En el estudio IMPROVE¹⁷¹ sobre los factores de riesgo de hemorragia en pacientes hospitalizados por patología médica se describió una incidencia de hemorragia del 3,2% a los 14 días del ingreso habiendo recibido profilaxis antitrombótica el 48% de los pacientes. Al igual que en nuestro estudio, el sangrado gastrointestinal fue el más frecuente.

En el estudio MEDENOX¹⁴⁴ también se observó una incidencia de complicaciones hemorrágicas mayor que en nuestro estudio con tasas de 8,6% y

de 12,6% a los 14 días en los grupos de placebo y enoxaparina 40 mg respectivamente y de 14,3% y 14,4% al final de seguimiento a los 110 días.

En los estudios PREVENT¹⁴⁵ y ARTEMIS¹⁴⁶ se describen incidencias menores a las del estudio MEDENOX¹⁴⁴ pero superiores a las nuestras. En el primero la incidencia de eventos hemorrágicos en el día 21 (hemorragia menor, mayor y fatal) fue del 1,63% en el grupo de deltaparina y del 0,8% en el grupo placebo, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. En el estudio ARTEMIS¹⁴⁶ la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue de 2,8% en el grupo de fondaparinux y de 1,2% en el grupo placebo, no alcanzando tampoco la significación estadística.

En el estudio español MEDITROM²⁵² se describió una tasa de complicaciones hemorrágicas durante el ingreso del 5,2%, siendo también la mayoría gastrointestinales. Es de destacar que la mayoría de hemorragias ocurrieron en pacientes que no estaban recibiendo profilaxis. En nuestro estudio no se observa tal relación, pero tampoco se alcanza la significación estadística al relacionar el grupo de pacientes que recibieron profilaxis con aquellos que sufrieron una hemorragia.

En nuestro estudio se observó una tasa de fallecimiento del 8% en los primeros 30 días desde el ingreso y del 12% en los 90 días del periodo de seguimiento. Nuestras cifras son comparables a las referidas en el estudio MEDENOX¹⁴⁴ al final del seguimiento a los 110 días, aunque es importante destacar algunas diferencias. En el estudio MEDENOX¹⁴⁴, los pacientes que recibieron profilaxis con enoxaparina 40 mg fallecieron menos (11,4%) que aquellos con placebo (13,9%) o enoxaparina 20 mg (14,7%), aunque no se alcanzó la significación estadística, por lo que los autores concluyeron que la reducción de la mortalidad podría deberse al efecto de la enoxaparina 40 mg sobre la incidencia de EP fatal. Por el contrario, en nuestro estudio se observó una tendencia que no llegó a alcanzar la significación al fallecer más aquellos pacientes que recibieron profilaxis antitrombótica. Es importante tener en cuenta para comparar estos datos, que todos los pacientes del estudio MEDENOX¹⁴⁴ eran pacientes de riesgo al menos moderado de ETV, por lo que la profilaxis podía ser un beneficio extra en una población de comorbilidad similar. En nuestro estudio la profilaxis se indicó a los paciente de mayor riesgo, por lo que aquellos que no la

tenían prescrita eran pacientes con menos comorbilidades y por tanto, en teoría, con menor riesgo de mortalidad.

Las tasas de mortalidad referidas en los ensayos clínicos PREVENT¹⁴⁵ y ARTEMIS¹⁴⁶ son muy inferiores a las nuestras. En el estudio PREVENT¹⁴⁵ se describe una tasa de mortalidad del 6% a los 90 días, tanto en el grupo de daltaparina como en el grupo de placebo. En ARTEMIS¹⁴⁶ a los 32 días del ingreso, aunque no se alcanzó la significación estadística, tuvieron lugar un 3% de fallecimientos en el grupo de fondaparinux y un 6% en el grupo de placebo.

Aunque nuestro estudio comparte tasas similares de incidencia de ETV con el estudio IMPROVE¹⁶⁶, la mortalidad a los 90 días en este trabajo fue mayor, con unas tasas del 28% entre los pacientes con ETV y del 9% entre los que no sufrieron una ETV.

En el estudio MEDITROM²⁵² fallecieron el 5,4% de los pacientes durante el ingreso. La EP fatal fue la causa más probable de defunción en el 0,06%. La tasa de mortalidad fue similar entre los pacientes que recibieron profilaxis y los que no la recibieron.

El estudio LIFENOX¹⁵⁰, diseñado para evaluar la tasa de mortalidad en los pacientes hospitalizados y su relación con el uso de la profilaxis antitrombótica, presentó unas tasas de mortalidad a los 30 días del 4,9% en el grupo de enoxaparina 40 mg y 4,8% en el grupo placebo y a los 90 días de 8,4% y 8,6% respectivamente. Es importante señalar que aunque la edad media de nuestros pacientes y los del estudio LIFENOX¹⁵⁰ es muy similar, en nuestro estudio hay un porcentaje mayor de pacientes mayores de 75 años y de pacientes con cáncer activo, lo que podría influir en la mayor mortalidad de nuestro estudio.

Al igual que se expone en el metanálisis de Wein *et al.*¹⁴⁷ y en el estudio LIFENOX¹⁵⁰, en nuestro estudio el uso de profilaxis antitrombótica no se asoció con una reducción de la tasa de muerte por cualquier causa.

3. VALORACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA SEGÚN EL RIESGO CALCULADO POR LAS DIFERENTES ESCALAS

La profilaxis antitrombótica farmacológica no es un tratamiento exento de riesgos y dado que su beneficio está ampliamente establecido, es importante seleccionar correctamente a los pacientes que pueden beneficiarse de esta medida. Para ello existen distintas escalas cuyo objetivo es clasificar a los pacientes según tengan riesgo o no de sufrir una ETV y por tanto seleccionar a aquellos que se beneficiarían de la prescripción de profilaxis antitrombótica farmacológica.

En nuestro estudio hemos seleccionado 4 escalas para valorar la predicción de riesgo de ETV. Hemos empleado la escala Padua¹⁶¹ por ser la escala recomendada por la 9 conferencia de la ACCP en 2012 y la usada en la mayoría de estudios internacionales; la escala PRETEMED¹⁶² publicada en 2007 por ser una guía española y estar avalada por numerosas sociedades científicas nacionales (Medicina Interna, Trombosis y Hemostasia, Medicina Familiar y Comunitaria y Neumología y Cirugía Torácica); la escala IMPROVE¹⁶³ por ser la escala diseñada a partir de un importante estudio multicéntrico internacional y por último hemos empleado los criterios de inclusión del estudio MEDENOX¹⁴⁴ por ser el primer gran ensayo clínico que probó el beneficio de la profilaxis con Enoxaparina y sus criterios están diseñados para seleccionar a pacientes de riesgo de ETV al menos moderado.

El porcentaje de pacientes en riesgo de ETV en nuestro estudio según la aplicación de las escalas Padua, PRETEMED, IMPROVE y los criterios MEDENOX fue de 72%, 85%, 61% y 68% respectivamente. Recibieron profilaxis el 72% de los pacientes de alto riesgo según la escala Padua, el 74% de los pacientes de moderado-alto riesgo según la escala PRETEMED, el 74% de los pacientes de alto riesgo según la escala IMPROVE y el 57% de los pacientes de alto riesgo según los criterios MEDENOX. La relación entre presentar alto riesgo de ETV por cada una de las escalas valoradas y recibir profilaxis fue estadísticamente significativa en todos los supuestos, excepto para los criterios MEDENOX. En este caso se obtuvo una relación estadísticamente significativa pero entre la prescripción de profilaxis y el grupo de bajo riesgo.

Si nuestros datos se comparan con los obtenidos en el análisis de los

hospitales españoles del estudio ¹⁷⁶ se observa que tanto nuestro porcentaje de riesgo de ETV como de prescripción de profilaxis es mayor. En los hospitales españoles del estudio Endorse la proporción de pacientes médicos con riesgo de ETV fue del 55,1% y recibieron la profilaxis recomendada por la ACCP en un 64%. El porcentaje de pacientes en riesgo de ETV, ya suponía un porcentaje mayor que en el conjunto global de los hospitales del estudio Endorse, donde se describe un riesgo de ETV en el 41,5%, recibiendo profilaxis sólo el 39,5% de ellos. Este mayor porcentaje de nuestro trabajo respecto a los hospitales españoles del estudio Endorse no se explica por la diferencia de edades de ambos estudios, ya que los pacientes de nuestro estudio eran más jóvenes (mediana de edad de 64 años frente a 76 años).

Si analizamos los porcentaje de pacientes en riesgo de ETV y la tasa de prescripción de profilaxis descrita en otros estudios nacionales e internacionales, se observa la misma tendencia: nuestro estudio presentó un importante número de pacientes de alto riesgo de ETV pero también un número elevado de ellos recibió profilaxis.

En el estudio español MEDITROM²⁵², el 57% de los pacientes estaban en riesgo de ETV según los criterios de la ACCP, y de ellos el 69% recibió tromboprofilaxis. El trabajo asciende esta cifra al 84%, tras descartar a los pacientes que aún estando en riesgo de ETV presentaban una contraindicación para recibir profilaxis.

En el estudio multicéntrico de Navarro *et al.*¹⁸², del grupo de trabajo PRETEMED, se describió que un 56% de los pacientes estaban en riesgo moderado-alto en el momento del ingreso, recibiendo profilaxis antitrombótica el 91% de ellos.

En el estudio IMPROVE¹⁵⁰ el 52% de los pacientes de hospitales de Estados Unidos y el 43% del resto de hospitales fueron considerados en riesgo según los criterios de la ACCP de sufrir una ETV. De ellos el 60% recibió profilaxis.

La tasas más bajas de prescripción de profilaxis se encuentran en los estudios de Burleigh *et al.*¹⁷⁷, en el estudio CURVE¹⁷⁸ y en el estudio de Pendergraft *et al.*²⁵⁵. En el trabajo de Burleigh *et al.*¹⁷⁷, con 2.367.362 pacientes de más de 500 hospitales de Estados Unidos, se describió un porcentaje del 30% de prescripción de tromboprofilaxis en pacientes en riesgo según las recomendaciones de la ACCP. En el estudio canadiense CURVE¹⁷⁸, a pesar de que

se describen unas tasas muy altas de pacientes en riesgo (el 90% de los pacientes hospitalizados en servicios médicos) sólo un 23% recibió algún tipo de profilaxis. Por último, en el trabajo de Pendegraft *et al.*²⁵⁵ realizado en Estados Unidos con casi 50.000 pacientes no quirúrgicos, se observó que el 69% de los pacientes estaban en riesgo de sufrir una ETV según las indicaciones de la ACCP y que solamente el 18% recibió profilaxis en el primer o segundo día de ingreso.

En nuestro estudio el mayor número de pacientes en riesgo puede explicarse por la gran comorbilidad presentada por nuestros pacientes, con una media de factores de riesgo mayor que la descrita en estudios previos⁶⁶. Los diagnósticos cada vez más precoces y las mejoras en los tratamientos con el consiguiente aumento de esperanza de vida, hace que cada vez más los pacientes hospitalizados presenten más factores de riesgo de ETV. La mayor indicación de tromboprofilaxis observada puede ser debido a que la mayoría de los grandes ensayos clínicos sobre profilaxis en pacientes médicos hospitalizados¹⁴⁴⁻¹⁴⁶, se realizaron hace más de 10 años y en este tiempo gracias a la concienciación médica y a las medidas de implementación, se ha podido producir un incremento de la prescripción de profilaxis en este grupo de pacientes.

De todos modos, a pesar de que nuestro trabajo presentó unas altas tasas de prescripción de tromboprofilaxis, no siempre se realizó de forma correcta. Los pacientes fueron correctamente tratados (recibieron profilaxis los pacientes de alto riesgo y no la recibieron los de bajo riesgo) en el 67%, 61%, 65% y 44% según las escalas Padua, PRETEMED, IMPROVE y MEDENOX, respectivamente. Los pacientes que recibieron profilaxis lo hicieron de manera correcta (pacientes de alto riesgo que recibieron profilaxis) en el 52%, 39%, 45% y 38% de los casos según Padua, PRETEMED, IMPROVE y MEDENOX, respectivamente. Existió un porcentaje importante de pacientes, que no recibieron la profilaxis adecuada, ya fuese por sobreprescripción como por infraprescripción. La tromboprofilaxis estuvo sobreprescrita (pautada en pacientes de bajo riesgo) en el 13% de los pacientes según la escala Padua, en el 26% según la escala PRETEMED, en el 19% según la escala IMPROVE y en el 26% según los criterios MEDENOX. La profilaxis fue infraprescrita (no pautada en pacientes de alto riesgo) en el 21%, 14%, 16% y 29% según Padua, PRETEMED, IMPROVE y MEDENOX, respectivamente. Por tanto, en nuestro estudio los criterios MEDENOX y la escala Padua mostraron una mayor tendencia a infraprescribir el uso de

tromboprofilaxis mientras que las escalas PRETEMED e IMPROVE tendieron a sobreprescribir esta práctica.

La valoración de la correcta prescripción de profilaxis de nuestro estudio, es similar a la de otros estudios observacionales españoles. El estudio andaluz de Navarro *et al.*¹⁸² realizado en 16 hospitales de Andalucía con 293 pacientes, identificó un porcentaje menor de pacientes de riesgo PRETEMED moderado-alto (56%) pero con cifras similares tromboprofilaxis adecuada (60%) y de profilaxis inadecuada en su mayoría por sobreindicación (38%). El estudio de Gallardo *et al.*¹⁷⁹ identificó como adecuada la profilaxis en un porcentaje algo mayor que en nuestro estudio, un 72,7% según la escala PRETEMED y un 74,2% según Padua, como infraindicada en el 18,8% y 10,9% y como sobreindicada en el 8,6% y 14,8%, respectivamente.

Es importante destacar la baja tasa de profilaxis adecuada obtenida con los criterios MEDENOX en comparación con las tasas más altas obtenidas con el resto de escalas. Se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre los pacientes de bajo riesgo de ETV según los criterios MEDENOX y la prescripción de tromboprofilaxis, hecho queda reflejado en el porcentaje elevado de pacientes con sobreprescripción de profilaxis según estos criterios en la mayoría de Servicios Médicos evaluados.

La hemorragia es la principal complicación derivada del uso de tromboprofilaxis farmacológica. Conocer los factores de riesgo que van a condicionar que un paciente tenga un elevado riesgo de sangrado supone una ayuda a la hora de decidir sobre la indicación de profilaxis antitrombótica. En nuestro estudio un 7% de pacientes fueron clasificados como de alto riesgo hemorrágico según la escala IMPROVE. Esta cifra fue más baja que la presentada en el estudio IMPROVE¹⁷¹, y en el estudio ENDORSE⁶⁴ donde se describe un tasa del 9,7% y del 10% respectivamente de pacientes en riesgo de sufrir una complicación hemorrágica.

La prescripción de profilaxis tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo hemorrágico, fue mayor en nuestro estudio que en el estudio IMPROVE¹⁷¹. En nuestro trabajo se prescribió profilaxis al 70% de los pacientes de alto riesgo hemorrágico y al 64% de los de bajo riesgo, mientras que en IMPROVE¹⁷¹ se prescribió en el 49% de los pacientes de alto riesgo y en el 48% de los de bajo riesgo. Al contrario que en el estudio IMPROVE¹⁷¹, no observamos relación entre

presentar alto riesgo hemorrágico y tener una complicación hemorrágica tanto a los 30 como a los 90 días del ingreso hospitalario. El hecho de haber recibido profilaxis antitrombótica tampoco influyó en esta relación. Un hecho a destacar es que en nuestro trabajo si se observó una relación significativa entre presentar alto riesgo de ETV por cualquiera de las escalas predictoras y recibir profilaxis antitrombótica si a su vez se presentaba bajo riesgo hemorrágico. Por todo ello, aunque en nuestro estudio las tasas de prescripción de profilaxis a los pacientes clasificados de alto riesgo son mayores a las descritas en la mayoría de estudios, todavía existe un margen de mejora.

Al valorar el riesgo de los pacientes según el Servicio Médico de ingreso se observó que los Servicios con mayor proporción de pacientes de alto riesgo fueron los de Oncología y Hematología, seguidos de Medicina Infecciosa y Medicina Interna.

Al analizar cada Servicio se observó que también existieron grandes diferencias de clasificación entre las distintas escalas. Una diferencia llamativa se apreció en los pacientes hospitalizados en Reumatología, en los que se estimó un porcentaje muy bajo de pacientes de alto riesgo de ETV según la escala PRETEMED e IMPROVE. Esto se explica porque la escala Padua y los criterios MEDENOX contemplan el factor de riesgo “enfermedad reumatológica aguda” entre sus ítems, lo que no es considerado en PRETEMED e IMPROVE. Lo mismo ocurre con los pacientes ingresados con una patología infecciosa, siendo la escala IMPROVE la que menos pacientes de alto riesgo clasifica, por no estar la infección aguda entre sus factores de riesgo a baremar. Al igual que en el estudio de Borobia *et al.*¹⁸⁰, son los pacientes de Medicina Interna los que presentaron mejores tasas de profilaxis adecuada. En nuestro estudio los pacientes de Medicina Interna, junto con los pacientes de Medicina Infecciosa (considerada una unidad dentro de Medicina Interna en todos los hospitales del estudio) son los únicos que presentan una relación estadísticamente significativa entre ser clasificado como de alto riesgo de ETV por las escalas Padua, PRETEMED e IMPROVE y recibir profilaxis antitrombótica.

En el estudio de Borobia *et al.*¹⁸⁰ se observó que en los Servicios de Medicina Interna, Neumología y Oncología, existía un porcentaje mayor de pacientes con profilaxis infraindicada que sobreindicada según la escala PRETEMED. En nuestro estudio este hecho difiere y según la escala PRETEMED

los pacientes de Medicina Interna y Neumología hay más sobreindicación que infraindicación.

En nuestro trabajo, y al contrario que en muchas publicaciones, los pacientes con cáncer activo y aquellos con ictus isquémico recibieron profilaxis en más del 60% de los casos. El estudio ENDORSE⁶⁴ describió una prescripción de profilaxis especialmente pobre en estos dos grupos de enfermos y en el estudio de Burleigh *et al.*¹⁷⁷ se observó que el grupo de pacientes con cáncer era el que menos profilaxis recibía, haciéndolo solamente entre el 18 y el 25% de los enfermos.

Abdel-Razeq *et al.*²⁵⁶, en un estudio sobre el riesgo de ETV en los pacientes hospitalizados en Oncología observaron una proporción de paciente de alto riesgo de ETV similar a la de nuestro estudio, pero con un porcentaje menor de prescripción de profilaxis. Exponen una tasa del 91% de pacientes de algo riesgo según la escala Caprini y un porcentaje de profilaxis del 55%. Al igual que en el estudio de Borobia *et al.*¹⁸⁰, en nuestro estudio y de manera independiente a la escala predictora de riesgo escogida, se observa que en los pacientes de Oncología las profilaxis mal indicadas tuvieron lugar en su mayor parte a expensas de la infraindicación. En este grupo puede existir un temor mayor por parte del clínico a las complicaciones hemorrágica derivadas de la profilaxis antitrombótica.

Los Servicios Médicos donde estaban ingresados los pacientes con mayor riesgo hemorrágico fueron los de Nefrología (28%), Hematología (20%), Oncología (11%) y Medicina Interna (8%). Los primeros tres Servicios Médicos coinciden con las patologías con más peso en la escala de predicción de sangrado: el fracaso renal, la trombopenia y el cáncer activo.

4. CAPACIDAD DE LAS ESCALAS DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO DE PREDECIR EVENTOS CLÍNICOS

La profilaxis farmacológica en pacientes médicos ha demostrado ser eficaz para prevenir el desarrollo de ETV¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Las diferentes escalas predictoras de riesgo tienen como objetivo identificar a pacientes de alto riesgo que se beneficiarían de la prescripción de tromboprofilaxis. No existe evidencia más allá de la encontrada en los hospitales donde se enunciaron las escalas, sobre su capacidad para predecir la aparición un evento tromboembólico venoso. Por ello, en nuestro estudio, nos propusimos valorar si las diferentes escalas de predicción de ETV además de identificar correctamente a los pacientes de alto riesgo, predicen la aparición de dichos eventos. Además estudiamos también, si las escalas de predicción de riesgo de ETV, podrían predecir la isquemia arterial o la defunción.

En nuestro estudio no se observó que ninguna escala de predicción de riesgo de trombosis venosa obtuviese una relación significativa con la incidencia de ETV, no produciéndose más episodios de ETV a los 30 ni a los 90 días desde el ingreso en los pacientes clasificados como de alto riesgo por ninguna de las escalas. Tampoco fue así para los eventos isquémicos arteriales. En cuanto a la mortalidad, se observó una relación estadísticamente significativa entre los pacientes de alto riesgo de ETV (según las 4 escalas) y la defunción a los 90 días. Para la defunción a los 30 días desde ingreso la relación fue significativa para todas las escalas excepto para los criterios MEDENOX.

En nuestro trabajo, aunque de manera no significativa, se observó que los pacientes de bajo riesgo de ETV que no recibieron profilaxis tuvieron una tendencia mayor a sufrir una ETV que aquellos que recibieron profilaxis. Esto puede significar que existen otros factores de riesgo no recogidos por las escalas que influyen en la incidencia de la ETV. Del mismo modo, existió una tendencia no significativa a presentar más ETV los pacientes de alto riesgo que reciben profilaxis. Este hecho podría explicarse en algunos casos por una dosis incorrecta de la heparina. Todas las ETV tuvieron lugar en pacientes que habían recibido como profilaxis farmacológica la enoxaparina. En el estudio MEDENOX¹⁴⁴, donde se comparó la administración de enoxaparina 40 mg al día, enoxaparina 20 mg al día y placebo en la prevención de la ETV, se obtuvieron resultados similares con

el placebo y la dosis de enoxaparina de 20 mg, por lo que recomendaron el empleo de la dosis de 40 mg. En nuestro estudio un 21% de los pacientes que presentaron ETV recibieron enoxaparina en dosis de 20 mg al día. Se desconoce el motivo que llevó al clínico a elegir esta dosis pero este hecho podría haber influido en la mayor incidencia de eventos tromboembólicos.

Por otra parte es interesante señalar los resultados obtenidos en el estudio de Flanders *et al.*²⁵³, realizado de forma retrospectiva en 35 hospitales de Michigan con el objetivo de analizar la asociación entre la prescripción de profilaxis y la aparición de ETV. Se agruparon los hospitales en 3 categorías según su tasa de prescripción de profilaxis farmacológica en pacientes en riesgo de ETV. Se observó que las tasas de prescripción de profilaxis fueron del 86%, 73% y 56% en los hospitales de alto, moderado y bajo rendimiento de prescripción de profilaxis. No se observó asociación entre el grupo de rendimiento de prescripción de profilaxis y la tasa ETV durante el periodo de seguimiento. Por ello este trabajo apoya la idea de que a pesar de que se implemente el uso de profilaxis antitrombótica si no se consigue identificar correctamente a los pacientes de riesgo no se disminuye de manera significativa las tasas de ETV. En este estudio la tasa global de ETV fue idéntica a la observada en el nuestro, del 1% a los 90 días desde el ingreso. No obstante, este trabajo tiene varias peculiaridades, la estancia media de los pacientes fue corta, de 4 días, y se utilizó la escala de Caprini para estratificar el riesgo de ETV, no empleada en nuestro estudio y que está desarrollada sobre toda para pacientes quirúrgicos.

Por tanto, las escalas de predicción de riesgo tromboembólico venoso en nuestro trabajo no predicen la aparición de ETV, pero sí predicen la mortalidad por cualquier causa. Como se ha comentado anteriormente los pacientes de nuestro estudio se caracterizan por su gran comorbilidad. Los factores de riesgo de ETV presentes en las distintas escalas son también factores predictores de mortalidad. La insuficiencia cardiaca, la insuficiencia respiratoria, la insuficiencia renal y las neoplasias son algunos de los factores de riesgo comunes entre las escalas de predicción de riesgo de ETV y el índice de comorbilidad de Charlson²⁵⁷, una de las escalas más empleadas para predecir la mortalidad a corto plazo.

La escala de predicción de riesgo hemorrágico IMPROVE tampoco predice las complicaciones hemorrágicas en nuestro estudio y aunque los pacientes de

alto riesgo hemorrágico tienden a sangrar más la relación no es estadísticamente significativa. Del mismo modo, los pacientes de alto riesgo hemorrágico que recibieron profilaxis presentaron más eventos hemorrágicos aunque también de manera no significativa. Todo ello posiblemente debido a la escasa potencia del estudio al haberse desarrollado pocos eventos hemorrágicos.

5. CONCORDANCIA ENTRE LAS DISTINTAS ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO TROMBOEMBÓLICO VENOSO

La heterogeneidad de las características de los pacientes ingresados por una patología médica aguda supone que no sea fácil identificar a aquellos con mayor riesgo trombótico y por tanto a aquellos que se beneficiarían de la prescripción de tromboprolifaxis. Las distintas escalas publicadas para determinar en qué pacientes debe prescribirse la profilaxis antitrombótica son en ocasiones complejas y difíciles de manejar en la práctica clínica diaria. Además se han creado mediante metodologías muy diferentes y no han sido validadas externamente lo que hace que no exista uniformidad entre ellas. La escala de Padua se diseñó a partir de un estudio prospectivo de cohortes con 1180 pacientes procedentes del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Padua, Italia. En su diseño se integró el modelo de Kucher *et al.*¹⁶⁵ con las recomendaciones de las guías internacionales del momento. La escala PRETEMED establece recomendaciones basadas en la combinación de circunstancias de riesgo mediante una escala de ponderación de riesgos realizada por un consenso de expertos en base a la incidencia de cada circunstancia y a la evidencia científica existente para cada una de ellas. La escala IMPROVE fue diseñada a partir de un estudio observacional internacional con 15.156 pacientes evaluando el riesgo de ETV al ingreso y durante la hospitalización. Por último los criterios MEDENOX son los criterios de inclusión de un ensayo clínico con 1102 pacientes de 9 hospitales diferentes elegidos para seleccionar a pacientes con al menos un riesgo moderado de ETV para así comparar la eficacia y seguridad de enoxaparina frente a placebo. Al valorar los resultados obtenidos en nuestro estudio se observa una estimación de riesgo alto en porcentajes que varían desde un 85% según la escala PRETEMED a un 61% según la escala IMPROVE.

Por todo ello en este trabajo hemos querido conocer el grado de concordancia existente entre las distintas escalas predictoras de riesgo. Para este fin se ha empleado el índice kappa, por ser la medida estadística que evalúa la concordancia o reproducibilidad de instrumentos de medida cuyo resultado es categórico.

En nuestro estudio se observa un grado de concordancia bueno ($K=0,61$) entre la escala Padua y la escala IMPROVE; un grado de concordancia moderado

entre las escalas IMPROVE y PRETEMED ($K=0,45$) y entre la escala PRETEMED y los criterios MEDENOX ($K=0,43$); un grado de concordancia débil entre las escalas Padua y PRETEMED ($K=0,36$) y la escala IMPROVE y los criterios MEDENOX ($k=0,25$) y un grado de concordancia pobre entre la escala Padua y los criterios MEDENOX ($K=0,20$).

Los grados de concordancia obtenidos, son acordes al número de factores de riesgo con mayor peso que comparten entre sí las escalas. De este modo las dos escalas que han obtenido una mayor concordancia en este estudio, Padua e IMPROVE, comparten todos los factores de riesgo a los que sus escalas otorgan mayor puntuación: ETV previa, trombofilia, cáncer activo e inmovilización. Al contrario, las escalas que presentan un peor acuerdo, Padua y MEDENOX, no comparten ningún factor de riesgo entre los ítems de mayor riesgo.

Es destacable la baja concordancia observada entre los criterios MEDENOX y el resto de escalas, así como el hecho de ser la escala con menor tasa de prescripción de profilaxis adecuada y la única que no ha mostrado una relación significativa entre la clasificación de alto riesgo y la prescripción de trombopprofilaxis. Esto podría explicarse porque es la única escala que no cuenta entre sus ítems ningún factor de riesgo relacionado con la inmovilización, factor de riesgo de ETV conocido y muy presente en los pacientes hospitalizados por una patología médica aguda, población diana de este estudio. Las tres escalas restantes si contemplan este factor de riesgo, ya sea en una forma más estricta (“inmovilización durante más de 7 días” valorada en la escala IMPROVE) o en su forma más laxa (“movilidad reducida al menos 3 días” de la escala Padua).

Existen muy pocos estudios en la literatura que evalúen el grado de concordancia entre las distintas escalas de riesgo tromboembólico y los pocos trabajos que existen muestran resultados muy distintos y siempre se compara la escala recomendada por la ACCP, la escala Padua, con la escala nacional PRETEMED. En el trabajo de Gallardo *et al.*¹⁷⁹, se describe un grado de concordancia bueno ($K=0,68$) entre la escala Padua y PRETEMED. En el estudio MEDITROM () se describió un grado de concordancia moderado ($K=0,58$) y al igual que en nuestro trabajo, en el estudio de Ruiz-Artacho *et al.* (Ruiz-14) el grado de concordancia entre las escalas Padua y PRETEMED fue débil ($K=0,39$). En nuestro estudio el mayor grado de concordancia lo encontramos entre las escalas Padua e IMPROVE, pero aún siendo el mejor el grado de acuerdo está en

el límite entre bueno y moderado, sin llegar ninguna de ellas a alcanzar un acuerdo muy bueno.

Probablemente, el no encontrar una buena concordancia entre las escalas estudiadas en este trabajo se deba a los diferentes criterios de valoración del riesgo empleados por cada una de ellas. Estos criterios han sido obtenidos a partir de estudios realizados con metodologías diferentes (ensayos clínicos, estudios observacionales, comités de expertos...), que emplean distintos criterios de inclusión y están realizados con poblaciones muy diversas (distintos países con distintos sistemas de salud). El hecho de que no exista un buen acuerdo entre las cuatro escalas valoradas hace que los resultados de la identificación de los pacientes de alto riesgo por cada una de ellas no sean extrapolables, lo que dificulta la valoración de la correcta prescripción y la optimización de la indicación de este recurso.

6. FACTORES DE RIESGO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Los pacientes de nuestro estudio se caracterizaron por presentar múltiples factores de riesgo. Así el 75% presentó 3 o más y el 54% 4 o más factores. Estas cifras son mucho más altas que las descritas en otros estudios. En MEDENOX el 37,5% de los pacientes tenía más de un factor de riesgo para ETV y el 14,3% tenía 3 o más. En el estudio de Anderson *et al.*⁹ se describió que el 87% de los pacientes hospitalizados presentaba al menos 1 factor de riesgo de ETV, el 48% dos o más, el 19% 3 o más, el 6% 4 o más y el 1% 5 o más factores de riesgo.

Los factores de riesgo más prevalentes en nuestro estudio fueron la movilidad reducida durante más de 3 días (85%), el encamamiento durante más de 4 días (73%), el hábito tabáquico (54%), la insuficiencia renal (41%), la obesidad (37%), la edad superior a 75 años (36%), la infección aguda (34%) y el ingreso hospitalario en los últimos 6 meses (31%). La mayoría de estos factores de riesgo coinciden con los más prevalentes de otros trabajos realizados en pacientes ingresados en servicios médicos^{64,259} y con los factores de riesgo recogidos por las principales escalas predictoras de riesgo tromboembólico^{144,161-163}.

En el estudio español de Navarro *et al.*¹⁸², se observó que los factores de riesgo más frecuentes fueron la edad mayor de 60 años y el encamamiento de más de 4 días. En MEDENOX los factores de riesgo más frecuentes para ETV fueron la combinación de inmovilización y sepsis y la insuficiencia respiratoria severa.

Existen pocos trabajos que hayan estudiado los factores de riesgo de ETV en pacientes no hospitalizados. Con este propósito se diseñó el estudio Sirius²⁶⁰, estudio epidemiológico de casos y controles formado por 1582 pacientes. Se observó que los casos (pacientes con TVP) se relacionaron de forma significativa con los antecedentes de ETV previa, insuficiencia venosa, insuficiencia cardiaca crónica, obesidad, posición de bipedestación más de 6 horas al día, embarazo o historia previa de más de 3 embarazos, esfuerzo o traumatismo muscular, deterioro del estado general, inmovilización, viajes en avión de larga distancia e infección aguda. La mayoría de estos factores de riesgo estuvieron también presentes en los pacientes de nuestro estudio.

6.1. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y SU RELACIÓN CON LA PRESCRIPCIÓN DE PROFILAXIS Y EL DESARROLLO DE TROMBOSIS VENOSA

En nuestro trabajo se observó una relación significativa entre el desarrollo de ETV y presentar insuficiencia venosa crónica, venas varicosas, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, síndrome nefrótico e inmovilización durante más de 7 días. Del mismo modo se detectó una relación significativa entre la mayor prescripción de profilaxis antitrombótica y los siguientes factores de riesgo de ETV: edad mayor a 75 años, obesidad, ETV previa, insuficiencia venosa crónica, venas varicosas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, EPOC, insuficiencia renal, hospitalización superior a 3 días, inmovilización durante más de 7 días, ingreso en los 6 meses previos, parálisis aguda de MMII, infección aguda, diabetes mellitus y enfermedad reumatológica aguda. Al contrario, aunque se ha observado una relación significativa, el antecedente de VIH y de embarazo-puerperio se relacionó con una menor prescripción de la tromboprofilaxis.

La incidencia de la ETV es generalmente mayor en hombres que en mujeres con una relación 1,2:1, excepto durante los años reproductivos, donde la incidencia aumenta en la mujer¹³. En nuestro estudio no se observó ninguna asociación entre la prescripción de profilaxis o el desarrollo de ETV con el sexo, posiblemente debido a que no se trata de un estudio poblacional sino de pacientes hospitalizados.

La ETV idiopática aumenta exponencialmente con la edad¹⁶ siendo este un factor de riesgo reconocido en las 4 escalas de riesgo analizadas en este trabajo. A pesar de que se observó una relación significativa entre la edad y la prescripción de profilaxis, no se observó tal relación en la incidencia de ETV.

En estudios recientes se ha cuestionado si la ETV y la aterosclerosis son dos entidades completamente distintas o si comparten factores de riesgo comunes, existiendo estudios con resultados discordantes. Por una parte, en el metanálisis de Ageno *et al.*²⁶¹, se evaluó la asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y el riesgo de ETV. Se concluyó que la obesidad, la hipertensión, la diabetes mellitus, el tabaquismo y la hipercolesterolemia se asociaban con la ETV. De la misma manera, en el metanálisis realizado por Rocha *et al.*⁷³, la obesidad

resultó ser un factor de riesgo en el desarrollo de ETV en pacientes hospitalizados⁷³. La relación entre la ETV y la diabetes mellitus ha sido menos estudiada pero en un metanálisis reciente²⁶² se observó que la prevalencia de ETV era significativamente mayor entre los participantes con diabetes que entre los no diabéticos. En el metanálisis de Cheng⁶⁸ el tabaquismo se relacionó con un riesgo mayor de ETV.

Por otra parte, los estudios de Reich *et al.*²⁶³ y de Van der Hagen *et al.*²⁶⁴ sugieren que la aterosclerosis subclínica no es un factor de riesgo de ETV, al observar que el incremento del grosor íntima-media carotideo o la presencia de placas arterioscleróticas en la carótida no se asoció con una mayor incidencia de ETV. Del mismo modo, en un metanálisis muy reciente publicado en 2017 por Mahmoodi *et al.*⁷⁰ se describió que a excepción de la asociación entre el tabaquismo y la ETV secundaria a condiciones comórbidas como el cáncer, los factores de riesgo cardiovascular no se asocian a un aumento del riesgo de ETV.

En nuestro estudio la diabetes mellitus y la obesidad se asociaron de manera significativa con la prescripción de profilaxis, pero no con el desarrollo de ETV.

Tanto el consumo de alcohol como el de tabaco fueron antecedentes prevalentes en nuestra población (54% y 22% respectivamente). El número tan elevado de pacientes fumadores se debió a que se recogieron bajo la misma variable tanto a los fumadores activos como a los exfumadores con hábito tabáquico activo en los últimos 10 años, ya que también se consideró este hecho un factor de riesgo para el desarrollo de ETV. En nuestro estudio no se encontró relación entre dichos hábitos tóxicos y la prescripción de profilaxis o con la incidencia de ETV.

Tanto la insuficiencia venosa crónica como las venas varicosas son considerados factores de riesgo para ETV^{22,265} y en nuestro trabajo ambos se relacionaron significativamente con la tromboprofilaxis y con el desarrollo de ETV. Sin embargo, el antecedente de haber padecido una ETV previamente, considerado un ítem en las 4 escalas de predicción de riesgo que valoramos en este trabajo, no se relacionó con la incidencia de ETV en nuestros pacientes probablemente debido a que la mayor prescripción de tromboprofilaxis en este grupo pudo influir en el desarrollo de la misma.

Los estudios muestran resultados contradictorios acerca del comportamiento de la insuficiencia cardiaca como un factor de riesgo de ETV^{54,56}, a pesar de ello es un ítem presente en las escalas de Padua, PRETEMED y los criterios MEDENOX. En nuestro estudio a pesar de que probablemente por esta condición se observó una relación significativa entre los pacientes con insuficiencia cardiaca y el uso de profilaxis, no se observó un mayor desarrollo de ETV. Tampoco observamos una mayor tendencia a sufrir eventos tromboembólicos venosos entre los pacientes con peor clase funcional como se apoya en el estudio de Mebazaa *et al.*⁵⁵.

La insuficiencia espiratoria es otro factor de riesgo conocido de ETV y en nuestro estudio se observó una relación significativa tanto con la prescripción de profilaxis como con el desarrollo de ETV. Es probable que el factor de riesgo EPOC no haya obtenido un resultado significativo en su relación con la ETV por la amplitud de manifestaciones clínicas y el espectro de gravedad que abarca este término, y que si se hubiesen considerado solamente a aquellos con un estadio grave que normalmente asocian insuficiencia respiratoria y movilidad reducida se habría alcanzado la significación estadística.

Aunque las 4 escalas que estudiamos en este trabajo no la contemplan, la enfermedad renal en estadio moderado o severo, es considerada por numerosos estudios como un factor de riesgo de ETV, en estadios menos avanzados esta asociación es más discutida⁴⁶. En nuestro estudio se observó una relación significativa entre la insuficiencia renal en cualquier estadio y la prescripción de profilaxis, estando esta relación en el límite de la significación estadística al valorar el desarrollo de ETV. También se ha demostrado en numerosos estudios que el síndrome nefrótico supone un riesgo aumentado de ETV por promover un estado de hipercoagulabilidad^{48-49,52}. Los datos de nuestro estudio fueron acordes a la literatura, encontrando una relación significativa con el desarrollo de ETV.

Todas las situaciones que dificultan el retorno venoso se relacionan con un mayor riesgo de trombosis venosa¹³. El riesgo es mayor aún en los pacientes hospitalizados ya que además de una mayor inmovilización suelen coexistir otros factores de riesgo de ETV¹³⁵. En nuestro estudio todas las variables relacionadas con la reducción de la movilidad habitual como la movilidad reducida más de 3 días, el encamamiento durante más de 4 días y la inmovilización durante más de 7 días (ítems de las escalas Padua, PRETEMED e IMPROVE, respectivamente), se

relacionaron de forma significativa con la prescripción de profilaxis pero únicamente la inmovilidad mayor a 7 días se asoció de manera significativa con la incidencia de ETV, probablemente por ser un ítem de reducción de inmovilidad de mayor duración temporal.

De los factores de riesgo relacionados con los ingresos previos, sólo se halló relación entre la prescripción de profilaxis y el ingreso hospitalario en los últimos 6 meses, sin presentar asociación el ingreso en UCI o los traumatismos o cirugías en el último mes.

Existen numerosos estudios que relacionan la infección aguda con un riesgo aumentado de ETV^{65,74,79}. Nuestro trabajo detectó una relación significativa entre los diagnósticos de infección aguda y de sepsis con la prescripción de profilaxis antitrombótica. Llama la atención que en nuestro estudio la infección aguda no se relacionó con el desarrollo de ETV, probablemente porque la amplitud del diagnóstico "infección aguda" contribuyó a que no se comportase como un factor de riesgo. De acuerdo con esto, al seleccionar los procesos de mayor gravedad con la variable "sepsis" cambió esta relación y aunque tampoco se alcanzase la significación hubo una tendencia a un mayor desarrollo de ETV entre los pacientes con sepsis.

La infección por VIH fue una de las primeras infecciones relacionadas con el riesgo de ETV⁷⁵. En nuestro estudio no se ha relacionado de forma significativa con una mayor incidencia de ETV y de forma llamativa se ha relacionado significativamente con una menor prescripción de profilaxis antitrombótica. Esto podría explicarse por el desconocimiento del clínico de esta relación y el miedo al sangrado por la frecuente comorbilidad con hepatopatía por VHC y a las interacciones farmacológicas.

Es ampliamente conocido que el cáncer asocia un mayor riesgo de ETV⁴¹⁻⁴². En nuestro estudio el antecedente de cáncer activo en tratamiento con quimioterapia se relacionó con el desarrollo de ETV y alcanzó el límite de la significación estadística para la prescripción de profilaxis. Sin embargo, al analizar el antecedente de cáncer, considerando tanto a los pacientes con enfermedad activa como a los que se encuentran en remisión clínica o curados en los últimos 10 años, se pierde la significación tanto para el desarrollo de ETV como para la prescripción de profilaxis.

La enfermedad reumatológica en fase aguda forma parte de las escalas Padua y MEDENOX así como en PRETEMED en su ítem de vasculitis. En nuestro estudio se relacionó con una mayor prescripción de profilaxis pero no con el desarrollo de ETV.

La ETV es una de las complicaciones más frecuentes durante el embarazo y el puerperio. El riesgo de ETV es entre 4 y 5 veces mayor entre las mujeres gestantes que entre las no gestantes y en el puerperio este riesgo llega a ser hasta 20 veces mayor⁶¹. Este incremento de riesgo es debido tanto a la alteración del flujo venoso ocasionada por la obstrucción mecánica del útero como por el estado de hipercoagulabilidad que se produce a lo largo de la gestación y cuyo objetivo es prevenir la hemorragia del parto^{62,241}. La HBPM no atraviesa la barrera placentaria ni se excreta en la leche materna por lo que es el fármaco de elección para la profilaxis de ETV en estos periodos. Los fármacos AVK son más incómodos para dosificar y todos están contraindicados durante el embarazo y el puerperio. En nuestro estudio no se observó relación entre el embarazo-puerperio y el desarrollo de ETV probablemente por el bajo número de pacientes en este grupo. Además se observó una relación significativa entre el embarazo-puerperio y no recibir profilaxis. Las recomendaciones para el uso de la profilaxis con HBPM durante el embarazo varían según las guías y son bastante restrictivas, lo que puede explicar la relación observada en nuestro trabajo.

En nuestro trabajo se observó una relación significativa entre la trombopenia menor a $50.000 \times 10^6/L$ plaquetas y el no recibir profilaxis antitrombótica. Esta relación se explica por el mayor riesgo de hemorragia que supone recibir un fármaco anticoagulante con un bajo recuento de plaquetas y el posible riesgo añadido de trombocitopenia inducida por heparina.

Los estudios publicados hasta el momento afirman que los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de sufrir una ETV aunque no hay datos suficientes para hacer una valoración por principios activos individualizados⁸⁰⁻⁸². En nuestro estudio se relacionaron significativamente con la mayor prescripción de profilaxis antitrombótica pero no con el desarrollo de ETV.

Los anticonceptivos hormonales orales, sobre todo los que contienen estrógenos y gestágenos, son fármacos que aumentan el riesgo de ETV^{13,25}. En nuestro trabajo su uso no se relacionó con el desarrollo de ETV, pero sí con una

menor prescripción de profilaxis antitrombótica probablemente por tratarse de mujeres jóvenes sin ninguna otra comorbilidad.

Los pacientes en tratamiento habitual con antiagregantes, estatinas o AINEs recibieron de forma significativa profilaxis antitrombótica. Esto puede explicarse de nuevo por la gran comorbilidad que presentaron los pacientes de nuestro estudio, que hizo que un porcentaje destacable fuesen clasificados en un riesgo alto de ETV y por tanto tuviesen indicación de recibir tromboprofilaxis. Ninguno de los tres fármacos se relacionó con una mayor incidencia de ETV, aunque los antiagregantes y las estatinas si lo hicieron con la incidencia de isquemia arterial.

No existe evidencia científica que apoye el uso de estatinas en la prevención primaria de la ETV. Únicamente en un ensayo clínico realizado por Glynn *et al.*²⁶⁶ donde se asignaron al azar a 17.802 pacientes a recibir rosuvastatina o placebo se observó que la rosuvastatina redujo significativamente la incidencia de tromboembolismo venoso sintomático. A pesar de ello, actualmente las guías clínicas no recomiendan su uso.

Es destacable que, aunque no se llegó a alcanzar la significación estadística, los pacientes con antiagregantes mostraron una menor tendencia a desarrollar ETV. La antiagregación, a pesar de presentar una eficacia reconocida en la profilaxis de la cardiopatía isquémica y del ictus isquémico, no ha demostrado utilidad en la prevención primaria de la ETV. En la séptima conferencia del ACCP de 2004 se desaconseja formalmente su uso como prevención primaria de ETV en cualquier grupo de pacientes¹⁴¹.

6.2. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y SU RELACIÓN CON LOS EVENTOS ISQUÉMICOS ARTERIALES

Como se ha tratado anteriormente, en los últimos años se ha cuestionado si la ETV y la aterosclerosis son dos entidades completamente distintas o si comparten factores de riesgo comunes, sin encontrar en nuestro estudio relación entre algunos de los factores de riesgo vascular clásicos y el desarrollo de ETV. Por estos motivos nos propusimos valorar si los factores de riesgo de ETV se relacionaban con el desarrollo de eventos isquémicos arteriales.

En nuestro trabajo se observó una relación significativa entre el desarrollo de eventos isquémicos arteriales y la insuficiencia venosa crónica, la insuficiencia cardiaca, el EPOC, la enfermedad neurológica aguda y el tratamiento con antiagregantes o estatinas.

Los pacientes en tratamiento con antiagregantes o estatinas son habitualmente pacientes de alto riesgo vascular, que tienen indicados dichos tratamientos en prevención primaria o secundaria, por lo que es esperable que mantengan una relación significativa con el desarrollo de eventos isquémicos arteriales.

Las distintas etiologías que pueden actuar en el desarrollo de insuficiencia cardiaca como la hipertensión, el infarto de miocardio o el tabaquismo, son a su vez factores de riesgo conocidos para la isquemia arterial, por lo que no es incoherente que la insuficiencia cardiaca se relacionase en nuestro estudio con una mayor incidencia de isquemia arterial. Una relación similar puede ocurrir en los pacientes con EPOC, en su mayoría fumadores y con una alta prevalencia de insuficiencia cardiaca²⁶⁷.

6.3. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y SU RELACIÓN CON LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

En nuestro estudio se observó una relación significativa entre el desarrollo de complicaciones hemorrágicas y los antecedentes de sangrado en los 3 meses previos y de tratamiento activo con fármacos antipsicóticos.

No alcanzó la significación estadística, pero sí el límite de significación, la relación entre el sexo masculino y el mayor riesgo de sangrado. Esta relación ya se observó en el estudio IMPROVE, y por este motivo el sexo masculino es un ítem de escala de predicción de riesgo hemorrágico de dicho estudio. La hemorragia en los 3 meses previos también forma parte de la escala de riesgo de sangrado IMPROVE, otorgándole un peso mayor que al sexo.

El resto de variables de la escala de riesgo hemorrágico IMPROVE no han mostrado una relación significativa con las complicaciones hemorrágicas de nuestro estudio, probablemente por el número tan bajo de sangrados que tuvieron lugar durante el periodo de estudio.

6.4. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y SU RELACIÓN CON LA DEFUNCIÓN

En nuestro estudio se observó una relación significativa entre las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio y los siguientes factores de riesgo: la edad mayor a 75 años, la insuficiencia cardiaca, la insuficiencia respiratoria, el encamamiento durante más de 4 días, la inmovilización durante más de 7 días, el ingreso hospitalario en los últimos 6 meses, el haber sido portador de un catéter venoso central, el antecedente de cáncer o el de cáncer activo en tratamiento quimioterápico, el sangrado en los últimos 3 meses, la anemia y la trombopenia menor a $50.000 \times 10^6/L$.

Se observó una relación significativa con otros antecedentes que se comportaron como factores protectores de la defunción: sexo femenino, obesidad, consumo de alcohol, infarto de miocardio, EPOC, insuficiencia renal, enfermedad neurológica aguda, enfermedad reumatológica aguda y tratamiento con antiagregantes y/o estatinas.

El hecho de que el infarto de miocardio o el EPOC actúen como factores protectores puede deberse al amplio espectro de gravedad de las dos patologías: así un infarto no extenso y revascularizado o un EPOC leve pueden no relacionarse con un aumento de mortalidad a corto plazo, pero un infarto extenso con disfunción ventricular que ocasione insuficiencia cardiaca o un EPOC severo con insuficiencia cardiaca es más probable que si se relacione.

En nuestro estudio el sexo femenino actuó como un factor protector de la defunción. Este hecho que es acorde a los conocimientos científicos actuales que afirman que la esperanza de vida es mayor entre las mujeres que entre los hombres²⁶⁸⁻²⁶⁹.

El papel de alcohol como factor protector de la defunción no puede establecerse de forma certera en nuestro estudio ya que se desconoce la cantidad exacta de alcohol consumida por los pacientes. La relación podría explicarse si el consumo hubiese sido moderado y durante un periodo de tiempo mayor al de nuestro seguimiento, actuando así el alcohol como protector cardiovascular⁶⁹.

El hecho de que los pacientes obesos de nuestro estudio falleciesen menos puede deberse a que la gran mayoría la población fallecida tuviese un IMC en

rango de desnutrición, situación de algo riesgo de complicaciones severas y de defunción.

Es llamativo que la insuficiencia renal no se relacionase con una mayor mortalidad, pero es preciso tener en cuenta que no se tuvo en consideración la tasa de filtrado glomerular y esto ha podido sesgar el resultado. Probablemente si se hubiesen seleccionado únicamente a aquellos con insuficiencia renal moderada o severa y descartado a aquellos que presentasen insuficiencia renal es estadio leve el resultado habría sido diferente.

Existen poca referencias publicadas sobre las consecuencias de las horas de encamamiento a las que se ven sometidos los pacientes ancianos hospitalizados. Durante Zisberg *et al.*²⁷⁰ demostraron que el ingreso hospitalario se asociaba a un deterioro funcional, sobre todo en el paciente anciano. Este deterioro se debía en gran parte a las patologías que condicionaban el ingreso pero también al estado de encamamiento y reducción de la movilidad habitual a la que se veía sometido el paciente. De acuerdo con estas afirmaciones, en nuestro estudio el encamamiento durante más de 4 días y la inmovilización durante más de 7 días se relacionan con la mortalidad.

Se asume que el paciente de nuestro estudio que presentó entre sus antecedentes un ingreso hospitalario reciente o que fue portador de un catéter venoso central, fue un paciente que de mayor complejidad y gravedad, por lo que es esperado que ambos factores de riesgo se asocien a una mayor mortalidad.

Los pacientes en tratamiento con antiagregantes y estatinas presentaron una menor tasa de mortalidad que aquellos sin dicho tratamiento. Dado que, como se ha valorado previamente, estos pacientes sí que presentaron un mayor porcentaje de eventos isquémicos arteriales, interpretamos que en nuestros pacientes el tratamiento con dichos fármacos no se relacionó con la prevención del evento pero si con una menor mortalidad.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Nuestro estudio es un estudio observacional analítico de cohortes prospectivo. Se ha elegido este diseño para identificar a los participantes en función de la presencia o ausencia de la prescripción de la profilaxis antitrombótica. En el momento del inicio del estudio, todos los participantes estuvieron libres de la condición de estudio (ETV, eventos hemorrágicos, eventos isquémicos arteriales o defunción) y fueron seguidos durante un periodo de tiempo para observar la frecuencia de aparición de dichos eventos.

Con este tipo de estudio, si al finalizar el período de observación la incidencia de la enfermedad es mayor en el grupo de expuestos, se puede concluir que existe una asociación estadística entre la exposición a la variable y la incidencia de la enfermedad. La cuantificación de esta asociación se calculó mediante el la OR, que es la medida de asociación que refleja cuantas veces más probable es la exposición entre los expuestos y los no expuestos.

Los estudios de cohortes pueden ser prospectivos o retrospectivos dependiendo de la relación temporal entre el inicio del estudio y la presencia de la enfermedad. En nuestro caso se trata de un estudio prospectivo ya que la exposición a los factores de riesgo de ETV pudo haber ocurrido o no cuando se inició el estudio, pero lo que si no había ocurrido eran los eventos a estudio (ETV, eventos hemorrágicos, eventos isquémicos arteriales o defunción).

Las ventajas de los estudios de cohortes es que pueden estimar incidencias y la posibilidad de sesgos en la medición de la exposición es menor. En contra, requieren generalmente de un tamaño muestral elevado y existe la posibilidad de pérdida del sujeto durante el seguimiento.

8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La originalidad de nuestro estudio reside en que se incluyeron cuatro escalas de predicción de riesgo de ETV diferentes (escala de Padua, PRETEMED, IMPROVE y criterios de inclusión del estudio MEDENOX) y con ellas se analizó tanto el riesgo de ETV como la predicción de eventos (ETV, hemorragia, isquemia arterial y defunción) y la correcta prescripción de la profilaxis antitrombótica. Además ha sido el primer estudio en analizar el grado de concordancia entre cuatro escalas diferentes de predicción de riesgo de ETV.

Una de las principales limitaciones del estudio reside en el limitado número de eventos observados que hace que en algunos casos sea difícil valorar su asociación con los factores de riesgo de ETV. Hay que tener en cuenta que la selección de nuestra muestra se realizó mediante un reclutamiento consecutivo, es decir, se incluyó a toda la población elegible. Nuestros resultados pudieron verse interferidos al emplear un periodo de reclutamiento corto que no refleja las variaciones relacionadas con la temporalidad. Del mismo modo hay que considerar el error aleatorio, es decir, aquel que aparece al hacer estimaciones a partir de muestras de la población y que se atribuye esencialmente a la variabilidad inherente al proceso de muestreo y a la propia variabilidad del parámetro que se mide. Para valorar el efecto del azar se han realizado pruebas de contraste de hipótesis y se han determinado los intervalos de confianza.

Por otra parte, por tratarse de estudio de vida real hay que tener en cuenta la variabilidad de la práctica clínica que puede darse entre los distintos profesionales de diferentes centros hospitalarios. Las altas tasas de prescripción de profilaxis, han podido verse influenciadas por el conocimiento de los profesionales de la realización del estudio, lo que ha podido sobreestimar esta prescripción.

VII.- CONCLUSIONES

Una vez valorados los resultados obtenidos en la trombopprofilaxis en los pacientes hospitalizados en Servicios Médicos que conformaron este estudio, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. No existe una buena concordancia entre las escalas de predicción de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa estudiadas, siendo el mayor acuerdo el encontrado entre las escalas Padua e IMPROVE.
2. La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa, de la isquemia arterial, de los eventos hemorrágicos y de las defunciones fue a los 30 días del ingreso hospitalario del 0,8%, 0,5%, 0,3% y 8% y a los 90 días de ingreso hospitalario del 1%, 0,5%, 0,7% y 12%, respectivamente.
3. La escala que más pacientes clasificó en riesgo alto de sufrir una enfermedad tromboembólica venosa fue la escala PRETEMED (85%), seguida de Padua (72%), los criterios MEDENOX (68%) y la escala IMPROVE (61%).
4. La escala de predicción de riesgo hemorrágico IMPROVE clasificó a un 7% de los pacientes como de alto riesgo.
5. Ninguna de las escalas de riesgo tromboembólico venoso estudiadas predijeron los eventos de enfermedad tromboembólica venosa, tampoco los isquémicos arteriales aunque si predijeron las defunciones tanto a los 30 como a los 90 días desde el ingreso hospitalario.
6. La escala de riesgo hemorrágico IMPROVE no predijo los eventos hemorrágicos ocurridos durante el periodo de estudio.
7. La escala Padua fue la que obtuvo una mayor tasa de prescripción de profilaxis antitrombótica adecuada, siendo los criterios MEDENOX los que obtuvieron la peor. La escala PRETEMED e IMPROVE mostraron una mayor tendencia a la sobreprescripción, mientras que la escala Padua y los criterios MEDENOX mostraron una mayor tendencia a la infraprescripción.
8. Numerosos factores de riesgo se relacionaron de forma significativa con la prescripción de profilaxis antitrombótica:

- Los factores de riesgo que presentaron una mayor fuerza de asociación con la mayor prescripción de profilaxis antitrombótica fueron: la sepsis, la movilidad reducida durante al menos 3 días, la edad mayor a 75 años, la enfermedad tromboembólica venosa previa, la toma de antiagregantes, la insuficiencia renal, la enfermedad reumatológica aguda, la insuficiencia respiratoria y la insuficiencia cardiaca.
 - Los factores de riesgo que se asociaron con una menor prescripción de profilaxis antitrombótica fueron: la infección VIH, la toma de anticonceptivos hormonales orales, el recuento de plaquetas menor a $50.000 \times 10^6/L$.
9. Un importante número de factores de riesgo se asociaron de forma significativa con la incidencia de eventos tromboembólicos venosos, isquémicos arteriales, hemorrágicos y con las defunciones ocurridas durante el periodo de estudio.
- Los factores de riesgo que se asociaron de forma significativa con el desarrollo de una enfermedad tromboembólica venosa fueron: el síndrome nefrótico, el cáncer en tratamiento activo con quimioterapia, la inmovilización durante más de 7 días, la insuficiencia venosa crónica y la insuficiencia respiratoria.
 - Los factores de riesgo que se asociaron de forma significativa con el desarrollo de una isquemia arterial fueron: el tratamiento con antiagregantes y con estatinas, la enfermedad neurológica aguda, la EPOC, la insuficiencia cardiaca y la insuficiencia venosa crónica.
 - Los factores de riesgo que se asociaron con el desarrollo de un evento hemorrágico fueron: las hemorragias clínicamente significativas ocurridas en los 3 meses previos al ingreso y la toma de antipsicóticos.
 - Los factores de riesgo que se asociaron de forma significativa con la defunción durante el periodo de estudio fueron: el

antecedente de cáncer y el cáncer activo, el recuento de plaquetas inferior a $50.000 \times 10^6 / L.$, el antecedente de haber sido portador de un catéter venoso central, la insuficiencia respiratoria, el encamamiento durante más de 4 días, la anemia, el antecedente de hemorragia clínicamente relevante en los últimos 3 meses, el antecedente de ingreso hospitalario en los últimos 6 meses, la edad mayor a 75 años y la insuficiencia cardiaca.

VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orts Llorca, F. Anatomía humana. Vol 3. 4ª ed. Barcelona: Editorial científico-médica; 1972.
2. Rouvière H., Delmas A. Anatomía humana, descriptiva, topográfica y funcional. Vol 3. 11ª ed. Barcelona: Editorial Masson; 2005.
3. Guyton A.C., Hall J.E. Tratado de fisiología médica. 12ª ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
4. Bazigou E., Makinen T. Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70 (6): 1055-1066.
5. Schünke M., Schulte E., Schumacher U. Prometheus, texto y atlas de Anatomía. Vol 2. Madrid: Médica Panamericana; 2006.
6. Farreras P., Rozamn C., Cardellach F., *et al.* Medicina Interna. Vol 1. 15ª ed. Madrid: Elsevier; 2003.
7. Kasper D., Braunwald E., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J.L., editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 1. 16ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
8. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.D. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Inter Med.* 1998; 158 (6): 585-593.
9. Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J., Hosmer D.W., Patwardhan N.A., Jovanovic B., *et al.* A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 1991; 151(5): 933-938.
10. Kniffin W.D., Baron J.A., Barret J., Brikmeyer J.D., Anderson F.A. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Inter Med.* 1994; 154 (8): 861-866.
11. Cushman M., Tsai A.W., White R.H., Heckbert S.R., Rosamond W.D., Enright P., *et al.* *Am J Med.* 2004; 117(1): 19-25
12. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.I., Bergqvist D., Brecht J.G.,

- et al.* Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98 (4): 756-764.
13. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous Thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41 (1): 3-14.
 14. Guijarro R., Montes J., San Román C.M. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin.* 2008; 131 (2): 2-9
 15. Grupo Multidisciplinar para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España. Estudio Sobre la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna; 2006.
 16. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107: I4-I8 *Circulation.* 2003; 107 (23): I4-8.
 17. White R.H., Zhou H., Romano P.S. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann Intern Med.* 1998; 128 (9): 737-740.
 18. Zakai N.A., McClure L.A. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 (10): 1877-1882.
 19. Beckman M.G., Critchley S.E., Hooper W.C., Grant A.M., Kulkarni R. CDC Division of Blood Disorders: public health research activities in venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28 (3): 394-395.
 20. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S., Samama M.M., Desjardins L., Eldor A., *et al.* Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med.* 2004; 164(9):963-968.
 21. Beckman M.G., Hooper C., Critchley S.E., Ortel T.L. Venous Thromboembolism. A public health concern. *Am J Prev Med.* 2010; 38 (4s): 495-501.

22. Prandoni P., Lensing A., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M., *et al.* The longtermclinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1): 1-7.
23. Siddique R.M., Siddique M.I., Connors A.F., Rimm A.A. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. *Arch Intern Med.* 1996; 156 (20): 2343-2347.
24. Martínez C., Cohen A.T., Bamber L., Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost.* 2014; 112 (2): 255-263.
25. Páramo J.A., Lecumberri R. Enfermedad tromboembólica venosa: una llamada urgente a la acción. *Med Clin.* 2009; 133 (14): 547-551.
26. Otero R., Jara L., Elías T. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Cardiocre.* 2013; 48 (2): 60-64.
27. Lang I.M., Klepetko W. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a frequently undiagnosed condition. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62 (2): 120-125.
28. Pendergraff T., Atwood M., Liu X., Phatak H., Liu L.Z., Oster G. Cost of venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients. 2013; 70 (19): 1681-1687.
29. Lijfering W.M., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol.* 2010; 149 (6): 824-833.
30. White R.H. Identifying Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2012;125:2051-2053.
31. Egeberg O. Inherited fibrinogen abnormality causing thrombophilia. *Tromb Diath Haemorrh.* 1967; 17 (1-2): 176-187.

32. Griffin J.H., Evatt B., Zimmerman T.S., Kleiss A.J., Wideman C. Deficiency of Protein C in congenital Thrombotic Disease. *J Clin Invest.* 1981; 68 (5): 1370-1373.
33. Schwarz H.P., Fischer M., Hopmeier P., Batard M.A., Griffin J.H. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood.* 1984; 64 (6): 1297-1300.
34. Di Minno M.N., Ambrosino P., Ageno W., Rosendaal F., Di Minno G., Dentali F. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thromb Res.* 2015; 135 (5): 923-932.
35. Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2001;86 (1): 395-403.
36. Rosendaal F.R., Reitsma P.H. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb haemost.* 2009; 7 (1): 301-304.
37. Bezemer I.D., Bare L.A., Doggen C.J., Arellano A.R., Tong C., Rwooland C.M., *et al.* Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA.* 2008; 299 (11): 1306-1314.
38. Ridker P.M., Glynn R.J., Miletich J.P., Goldhaber S.Z., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med.* 1997; 126 (7): 528-531.
39. Heijmans B.T., Westendorp R.G., Knook D.L., Kluft C., Slagboom P.E. The risk of mortality and the factor V Leiden mutation in a population-based cohort. *Thromb Haemost.* 1998; 80 (4): 607-609.
40. Sakkinen P.A., Cushman M., Psaty B.M., Kuller L.H., Bajaj S.P., Sabharwal A.K., *et al.* Correlates of antithrombin, protein C, protein S, and TFPI in a healthy elderly cohort. *Thromb Haemost.* 1998; 80 (1): 134-139.
41. Bick R.L. Cancer-Associated Thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 349:2.

42. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293 (6): 715-722.
43. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008; 111 (10): 4902-4907.
44. Sun L.M., Chung W.S., Lin C.L., Liang J.A., Kao C.H. Unprovoked Venous Thromboembolism and Subsequent Cancer Risk: a Population-based Cohort Study. *J Thromb Haemost*. 2016; 13 (1): 1-9.
45. Musil D., Kaletová M., Herman J. Venous thromboembolism - prevalence and risk factors in chronic venous disease patients. *Phlebology*. 2017; 32(2):135-140.
46. Folsom A.R., Lutsey P.L., Astor B.C., Wattanakit K., Heckbert S.R., Cushman M., *et al*. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(10):3296-301.
47. Mahmoodi B.K., Gansevoort R.T., Næss I.A., Lutsey P.L., Brækkan S.K., Veeger N.J., *et al*. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation*. 2012; 126(16):1964-71.
48. Medjeral-Thomas N., Ziaj S., Condon M., Galliford J., Levy J., Cairns T., *et al*. *Clin J*. Retrospective analysis of a novel regimen for the prevention of venous thromboembolism.
49. Kayali F., Najjar R., Aswad F., Matta F., Stein P.D. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med*. 2008;121(3):226-230.
50. Suri D., Ahluwalia J., Saxena A.K., Sodhi K.S., Singh P., Mittal B.R., *et al*. Thromboembolic complications in childhood nephrotic syndrome: a clinical profile. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18(5):803-813.

51. Li S.J., Guo J.Z., Zuo K., Zhang J., Wu Y., Zhou C.S., *et al.* Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome-a prospective study. *Thromb Res.* 2012; 130(3): 501-505.
52. Al-Azzawi H.F., Obi O.C., Safi J., Song M. Nephrotic syndrome-induced thromboembolism in adults. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2016; 6 (2): 85-88.
53. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4(2): 295-306.
54. Shively B.K. Deep venous thrombosis prophylaxis in patients with heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 2001;3(1):56-62.
55. Mebazaa A., Spiro T.E., Büller H.R., Haskell L., Hu D., Hull R., *et al.* Predicting the risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2014;130(5):410-8.
56. Dunkman W.B., Johnson G.R., Carson P.E., Bhat G., Farrell L., Cohn J.N. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87(6 Suppl):VI94-101.
57. Barsoum M.K., Cohoon K.P., Roger V.L., Mehta R.A., Hodge D.O., Bailey K.R., *et al.* Are myocardial infarction and venous thromboembolism associated? Population-based case-control and cohort studies. *Thromb Res.* 2014; 134 (3):593-598.
58. Piazza G., Goldhaber S.Z., Kroll A., Goldberg R.J., Emery C., Spencer F.A. Venous thromboembolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 2012; 12(10): 1010-1018.
59. Stein P.D., Beemath A., Meyers F.A., Olson R.E. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2007;8(4):253-257.

60. Lozano F.E., Arcelus J.I., Ramos J.L., Alós R., Espín E., Rico P., *et al.* Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en cirugía general. *Cir Esp.* 2009; 85 (supl 1): 45-50.
61. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H., Petterson T.M., Bailey K.R., Melton L.J. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005; 143 (10): 697-706.
62. James A.H. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009: 277-285.
63. Rooden C.J., Tesselaar M.E., Osanto S., Rosendaal F.R., Huisman M.V. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - a review. *J Thromb Haemost.* 2005; 3 (11): 2409-2419.
64. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Deslandes B., *et al.* Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008; 371 (9610): 387-394.
65. Alikhan R., Bedenis R., Cohen A.T. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 5: CD003747.
66. Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J., Hosmer D.W., Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med.* 1992;152 (8):1660-4
67. Chandra D., Parisini E., Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2009; 151 (3): 180-190.
68. Cheng Y.J., Liu Z.H., Yao F.J., Zeng W.T., Zheng D.D., Dong Y.G., *et al.* Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(9):e1001515.
69. Lippi G., Mattiuzzi C., Franchini M. Alcohol consumption and venous thromboembolism: friend or foe? *Intern Emerg Med.* 2015; 10(8):907-913.

70. Mahmoodi B.K., Cushman M., Anne Næss I., Allison M.A., Jan Bos W., Brækkan S.K., *et al.* Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors With Venous Thromboembolism: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation*. 2017; 135(1):7-16.
71. Yang G., De Staercke C., Hooper W.C. The effects of obesity on venous thromboembolism: A review. *Open J Prev Med*. 2012;2(4):499-509.
72. Stein P.D., Beemath A., Olson R.E. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005;118(9):978-980.
73. Rocha A.T., de Vasconcellos A.G., da Luz Neto E.R., Araújo D.M., Alves E.S., Lopes A.A. Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006;16(12):1645-1655.
74. Cowan L.T., Lutsey P.L., Pankow J.S., Cushman M., Folsom A.R. Hospitalization with infection and incident venous thromboembolism: The ARIC study. *Thromb Res*. 2017;151:74-78.
75. Tichelaar Y.I., Kluin-Nelemans H.J., Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. *Thromb Haemost*. 2012; 107 (5): 827-837.
76. Lijfering W.M., de Vries A.P., Veeger N.J., van Son W.J., Bakker S.J., van der Meer J. Possible contribution of cytomegalovirus infection to the high risk of (recurrent) venous thrombosis after renal transplantation. *Thromb Haemost*. 2008 ;99(1):127-32.
77. Atzmony L., Halutz O., Avidor B., Finn T., Zimmerman O., Steinvil A., *et al.* Incidence of cytomegalovirus-associated thrombosis and its risk factors: a case-control study. *Thromb Res*. 2010;126(6):e439-43.
78. Tichelaar V.Y., Sprenger H.G., Mäkelburg A.B., Niesters B.G., Kluin-Nelemans H.C., Lijfering W.M. Active cytomegalovirus infection in patients with acute venous thrombosis: a case-control study. *Am J Hematol*. 2011;86(6):510-2.

79. Smeeth L., Cook C., Thomas S., Hall A.J., Hubbard R., Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006; 367(9516): 1075-1079.
80. Zornberg G.L., Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet*. 2000; 356(9237): 1219-1223.
81. Zhang R., Dong L., Shao F., Tan X., Ying K.. Antipsychotics and venous thromboembolism risk: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Jul;44(5):183-8.
82. Barbui C., Conti V., Cipriani A. Antipsychotic drug exposure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Drug Saf*. 2014 Feb;37(2):79-90.
83. Hughes M.J., Stein P.D., Matta F. Silent pulmonary embolism in patients with distal deep venous thrombosis: Systematic review. *Thromb Res*. 2014; 134 (6): 1182-1185.
84. Partsch H., Oburger K., Mostbeck A., König B., Köhn H. Frequency of pulmonary embolism in ambulant patients with pelvic vein thrombosis: a prospective study. *J Vasc Surg*. 1992;16(5):715-22.
85. Stein P.D., Matta F., Musani M.H., Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med*. 2010; 123 (5): 426-431.
86. Castuera A.I., Fernández J., Martínez E., Muñoz I. Tromboembolismo pulmonar. *Medicine*. 2015; 11(88): 5245-5253.
87. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N., *et al*. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Europ Heart J*. 2014; 35 (43): 3033-69.
88. Pollack C.V., Schreiber D., Goldhaber S.Z., Slattery D., Fanikos J., O'Neil B.J., *et al*. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients

- diagnosed with acute pulmonary embolism in the Emergency Department. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57 (6): 700-706.
89. Stein P.D., Beemath A., Matta F., Weg J.G., Yusen R.D., Hales C.A., *et al.* Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007; 120 (10): 871-879.
90. Lobo J.L., Zorrilla V., Aizpuru F., Uresandi F., García-Bragado F., Conget F., *et al.* Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *Chest.* 2006; 130 (6): 1817-1822.
91. Den Exter P.L., van Es J., Erkens M.G., van Roosmalen J.G., van den Hoven P., Hovens M.C., *et al.* Impact of Delay in Clinical Presentation on the Diagnostic Management and Prognosis of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187 (12): 1369-1373.
92. Balóira A., Ruiz L.A. Tromboembolismo pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2010; 45 (supl 7): 32-37.
93. Klok F.A., Kruisman E., Spaan J., Nijkeuter M., Righini M., Aujesky D., *et al.* Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2008; 6 (1): 40-44.
94. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M., Stiell I., Dreyer J.F., Barnes D., *et al.* Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 2001; 135 (2): 98-107.
95. Gibson N.S., Sohne M., Kruip M.J., Tick L.W., Gerdes V.E., Bossuyt P.M., *et al.* Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008; 99 (1): 229-234.
96. Wicki J., Perneger T., Junod A.F., Bounameaux H., Perrier A. Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism in the Emergency Ward: A Simple Score. *Arch Intern Med.* 2001; 161 (1): 92-97.

97. Le Gal G., Righini M., Roy P.M., Sanchez O., Aujesky D., Bounameaux H., *et al.* Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med.* 2006;144 (3):165-171.
98. Tripodi A. D-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clin Chem.* 2011; 57 (9): 1256-1262.
99. Righini M., Van Es J., Den Exter P.L., Roy P.M., Verschuren F., Ghuysen A., *et al.* Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014; 311 (11): 1117-1124.
100. Schouten H.J., Geersing G.J., Koek H.L., Zuithoff N.P., Janssen K.J., Douma R.A., *et al.* Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 346: f2492.
101. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R., Gottschalk A., Hales C.A., Hull R.D., *et al.* Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006; 354. (22): 2317-2327.
102. Moores L., Kline J., Portillo A.K., Resano S., Vicente A., Arrieta P., *et al.* Multidetector computed tomographic pulmonary angiography in patients with a high clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2016; 14 (1): 114–120.
103. Farrell C., Jones M., Girvin F., Ritchie G., Murchison J.T. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol.* 2010; 65(1):1-5.
104. Reid J.H., Coche E.E., Inoue T., Kim E.E., Dondi M., Watanabe N., *et al.* Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36 (3): 505-521.
105. Righini M., Le Gal G., Aujesky D., Roy P.M., Sanchez O., Verschuren F., *et al.* Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2009; 7 (3): 406-412.

106. Righini M., Le Gal G., Aujesky D., Roy P.M., Sanchez O., Verschuren F., *et al.* Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2008; 371 (9621): 1343-1352.
107. Uresandi F., Monreal M., García-Bragado F., Domenech P., Lecumberri R., Escribano P., *et al.* National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol*. 2013; 48 (12): 534-547.
108. Raja A.S., Greenberg J.O., Qaseem A., Denberg T.D., Fitterman N., Schuur J.D. Evaluation of Patients With Suspected Acute Pulmonary Embolism: Best Practice Advice From the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians . *Ann Intern Med*. 2015; 163 (9): 701-711.
109. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., Auble T.E., Perrier A., Cornuz J., *et al.* Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172 (8): 1041-1046.
110. Aujesky D., Perrier A., Roy P.M., Stone R.A., Cornuz J., Meyer G., *et al.* Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med*. 2007; 261 (6): 597-604.
111. Jiménez D., Aujesky D., Moores L., Gómez V., Lobo J.L., Uresandi F., Otero R., *et al.* Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010; 170 (15): 1383-1389.
112. Jiménez D., Yusen R.D., Otero R., Uresandi F, Nauffal D., Laserna E., *et al.* Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest*. 2007; 132 (1): 24-30.
113. Scarvelis D., Wells P.S. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ*. 2006; 175 (9): 1087-1092.
114. Wells P.S., Anderson D.R., Bormanis J., Guy F., Mitchell M., Gray L., *et al.* Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical

- management. *Lancet*. 1997; 350 (9094): 1795-1798.
115. Kesieme E., Kesieme C., Jebbin N., Irekpita E., Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med*. 2011; 2: 59-69.
116. San Norberto E.M., Brizuela J.A., Meriono B., Vaquero C. Patología venosa y linfática. *Medicine (Madr)*. 2013; 11 (45): 2691-2699.
117. Bates S.M., Jaeschke R., Stevens S.M., Goodacre S., Wells PS., Stevenson M.D., *et al*. Diagnosis of DVT. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2Suppl): e351S–e418S .
118. Anderson D.R., Kovacs M.J., Kovacs G., Stiell I., Mitchell M., Khoury V., *et al*. Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED Study). *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (4): 645-651.
119. Gaitini D., Khoury R., Israelit S., Beck-Razi N. Sparing ultrasound in emergency department patients with suspected deep vein thrombosis by using clinical scores and d-dimer testing. *J Clin Ultrasound*. 2016; 44(4): 231-9.
120. García D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., Samama M.M. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2s): e24S-43s.
121. Bianchini P., Liverani L., Spelta F., Mascellani G., Parma B. Variability of heparins and heterogeneity of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(5):496-502.
122. Rocha E., Páramo J.A., Sarrá J. Low-molecular-weight heparins. *Med Clin (Barc)*. 1993;100(16):620-627.
123. Páramo J.A. Avances en el tratamiento antitrombótico. Nuevos anticoagulantes orales para reemplazar a acenocumarol (Sintrom). *Medicine (Madr)*. 2012; 11 (23): 1421-1427.

124. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., Crowther M., Hylek E.M., Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 suppl): e44s-88s.
125. Weitz J.I., Eikelboom J.W., Samama M. M. New Antithrombotic Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 suppl.): e120S-e151S.
126. Ficha técnica de Dabigatrán. Consultado en <http://www.ema.europa.eu> el 19/07/2017
127. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H., *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361 (24): 2342-2352.
128. Ficha técnica de Rivaroxabán. Consultado en <http://www.ema.europa.eu> el 19/07/2017
129. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S., *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363 (26): 2499-2510.
130. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., Decousus H., Jacobson B.F., Minar E., *et al.* Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl j Med*. 2012; 366 (14): 1287-1297.
131. Ficha técnica de Apixabán. Consultado en <http://www.ema.europa.eu> el 19/07/2017
132. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., *et al.* Oral Apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369 (9): 799-808.
133. Jiménez D., Kopecna D., de Miguel J., Sueiro A. Tromboembolia de pulmón. *Medicine Madr*. 2014; 11 (68): 4051-4058.

134. Kearon C., AKI E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H., *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016; 149(2): 315-352.
135. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., Heit J.A., Samama C.H., Lassen M.R. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133 (6 suppl): 318s-453s.
136. Lindblad B., Sternby N.H., Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ*. 1991; 302 (6778): 709-711.
137. Bozzato S., Squizzato A., Donadini M.P., Guasti L., Dentali F., Ageno W. Patient selection for thromboprophylaxis in medical inpatients. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013; 11 (12): 1639-1647.
138. Stevens S.M., Douketis J.D. Deep vein thrombosis prophylaxis in hospitalized medical patients: current recommendations, general rates of implementation, and initiatives for improvement. *Clin Chest Med*. 2010; 31 (4): 675-689.
139. Guyatt G.H., Eikelboom J.W., Gould M.K., García D.A., Crowther M., Murad M.H., *et al.* Approach to Outcome Measurement in the Prevention of Thrombosis in Surgical and Medical Patients. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141 (2 suppl): e185s-e194s.
140. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M, Dentali F., Akl E.A., *et al.* Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e195S-226S.
141. Schünemann H.J., Cook D., Grimshaw J., Liberati A., Heffner J., Tapson V., *et al.* Antithrombotic and thrombolytic therapy: from evidence to application: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic

- Therapy. *Chest*. 2004; 126 (3s): 688S-696S.
142. Deitcher S.R., Carman T.L. Heparin-induced thrombocytopenia: natural history, diagnosis, and management. *Vasc Med*. 2001; 6(2): 113-9.
143. Onwuemene O., Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia: research and clinical updates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1): 262-268.
144. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y., Desjardins L., Eldor A., Janbon C., *et al*. A comparison of Enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341 (11): 793-800.
145. Leizorovicz A, Cohen A.T., Turpie A.G., Olsson C.G., Vaitkus P.T., Goldhaber S.Z. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004; 110 (7): 874-879.
146. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S., Lassen M.R., Prins M.H., Tomkowski W. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006; 332 (7537): 325-329.
147. Dentali F., Douketis J.D., Gianni M., Lim W., Crowther M.A. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*. 2007; 146(4):278-288.
148. Wein L., Wein S., Haas S.J., Shaw J., Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167(14):1476-1486.
149. Lloid N.S., Douketis J.S., Moinuddin I., Lim W., Crowther M.A. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2008; 6(3): 405-414.

150. Kakkar A.K., Cimminiello C., Goldhaber S.Z., Parakh R., Wang C., Bergmann J.F., *et al.* Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2011; 365 (26): 2463-2472.
151. Hull R.D., Schellong S.M., Tapson V.F., Monreal M., Samama M.M., Nicol P., *et al.* Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):8-18.
152. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K., Haas S.K., Merli G., Knabb R.M., *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2167-2177.
153. Cohen A.T., Spiro T.E., Büller H.R., Haskell L., Hu D., Hull R., *et al.* Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med.* 2013; 368(6):513-523.
154. Roderick P., Ferris G., Wilson K., Halls H., Jackson D., Collins R., *et al.* Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess.* 2005; 9 (49): 1-78.
155. Muir K.W., Watt A., Baxter G., Grosset D.G., Lees K.R. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM.* 2000; 93(6):359-364.
156. Pambianco G., Orchard T., Landau P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 1995; 76(4):324-330.
157. Kierkegaard A., Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1993; 14(10):1365-1368.
158. Dennis M., Sandercock P.A., Reid J., Graham C., Murray G., Venables G., *et al.* Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce

- the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373(9679):1958-1965.
159. Dennis M., Cranswick G., Deary A., Fraser A., Graham C., Grant S., *et al.* Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010; 153(9):553-562.
160. Dennis M., Sandercock P., Reid J., Graham C., Forbes J., Murray G., *et al.* Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 382(9891):516-524.
161. Barbar S., Noventa F., Rossetto V., Ferrari A., Brandolin B., Perlati M., *et al.* A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (11): 2450-2457.
162. Medrano Ortega F.J., Navarro Puerto A., Vidal Serrano S., Alonso Ortiz del Río C., Gutiérrez Tous R., Martín León I. Guía PRETEMED 2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI 2007.
163. Spyropoulos A.C., Anderson F.A. Jr., FitzGerald G., Decousus H., Pini M., Chong B.H., *et al.* Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest*. 2011 ;140(3): 706-714.
164. Caprini J.A. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*. 2005; 51(2-3): 70-8.
165. Kucher N., Koo S., Quiroz R., Cooper J.M., Paterno M.D., Soukonnikov B., *et al.* Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005; 352(10): 969-77.
166. Tapson V.F., Decousus H., Pini M., Chong B.H., Froehlich J.B., Monreal M., *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on

- Venous Thromboembolism. *Chest*. 2007; 132(3): 936-945.
167. Bahl V., Hu H.M., Henke P.K., Wakefield T.W., Campbell D.A. Jr., Caprini J.A. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010; 251(2): 344-50.
168. Grant P.J., Greene M.T., Chopra V., Bernstein S.J., Hofer TP., Flanders S.A. Assessing the Caprini Score for Risk Assessment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Am J Med*. 2016; 129(5): 528-35.
169. Woller S.C., Stevens S.M., Jones J.P., Lloyd J.F., Evans R.S., Aston V.T., *et al*. Derivation and validation of a simple model to identify venous thromboembolism risk in medical patients. *Am J Med*. 2011; 124(10):947-954.
170. Zakai N.A., Callas P.W., Repp A.B., Cushman M. Venous thrombosis risk assessment in medical inpatients: the medical inpatients and thrombosis (MITH) study. *J Thromb Haemost*. 2013;11 (4):634-641.
171. Decousus H., Tapson V.F., Bergmann J.F., Chong B.H., Froehlich J.B., Kakkar A.K., *et al*. Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011; 139(1): 69-79.
172. Hill J., Treasure T. Guideline Development Group. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart*. 2010; 96(11): 879-82.
173. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010.
174. Sociedad Española de Medicina Interna. Protocolos Enfermedad Tromboembólica Venosa. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
175. Bergmann J.F., Cohen A.T., Tapson V.F., Goldhaber S.Z., Kakkar A.K., Deslandes B. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost*. 2010;

103(4): 736-748.

176. Nieto J.A. Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y profilaxis antitrombótica en los pacientes ingresados en hospitales españoles (estudio ENDORSE). *Med Clin (Barc)*. 2009; 133 (1): 1-7.
177. Burleigh E., Wang C., Foster D., Heller S., Dunn D., Safavi K., *et al.* Thromboprophylaxis in medically ill patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63(20 Suppl 6):S23-29.
178. Kahn S.R., Panju A., Geerts W., Pineo G.F., Desjardins L., Turpie A.G., *et al.* Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res*. 2007; 119 (2):145-155.
179. Gallardo P., Guijarro R., Vallejo V., Sánchez D., Villalobos A., Perelló J.I., *et al.* Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados no quirúrgicos. Grado de acuerdo entre la guía PRETEMED y las recomendaciones de la VIII conferencia del American College of Chest Physicians. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139 (11): 467-472.
180. Borobia A.M., Fernández C., Iniesta N., García de Paso P., Valero J., Bizighescu M. Riesgo de enfermedad tromboembólica y estudio de utilización de tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados y al alta hospitalaria. *Rev Clin Esp*. 2009; 209 (1): 15-20.
181. Villar I., Urbietta E., Arenere M., López G., Marcilla F., Rabanaque M.J. Evaluación de la utilización de heparinas de bajo peso molecular como profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes de medicina interna. *Farm Hosp (Madrid)*. 2004; 28 (6): 402-409.
182. Navarro M.A, Medrano F.J., Izquierdo R., Calderón E., Buzón-Barrera M.L., Marín-León I. Adecuación de tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados en Andalucía. Estudio multicéntrico. *Rev Clin Esp*. 2015; 215 (3): 141-147.
183. Adams A. Proactivity in VTE prevention: a concept analysis. *Br J Nurs*. 2015;24(1):20-25.

184. Kahn S.R., Morrison D.R., Cohen J.M., Emed J., Tagalakis V., Roussin A., *et al.* Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized medical and surgical patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7:CD008201.
185. Duff J., Omari A., Middleton S., McInnes E., Walker K. Educational outreach visits to improve venous thromboembolism prevention in hospitalised medical patients: a prospective before-and-after intervention study. *BMC Health Serv Res.* 2013; 13: 398.
186. Saragas N.P., Ferrao P.N., Saragas E., Jacobson B.F. The impact of risk assessment on the implementation of venous thromboembolism prophylaxis in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Surg.* 2014; 20(2):85-89.
187. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., Bergqvist D., Lassen M.R., Colwell C.W. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126(3 Suppl):338S-400S.
188. Milic D.J., Pejic V.D., Zivic S.S., Jovanovic S.Z., Stanojkovic Z.A., Jankovic R.J., *et al.* Coagulation status and the presence of postoperative deep vein thrombosis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2007;21(9):1588-1592.
189. Sweetland S., Green J., Liu B., Berrington de González A., Canonico M., Reeves G., *et al.* Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 339: b4583.
190. Gould M.K., García D.A., Wren S.M., Karanicolas P.J., Arcelus J.I., Heit J.A. *ET AL.* Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e227S-277S.
191. Arcelus J.I., Caprini J.A., Monreal M., Suárez C., González-Fajardo J. The management and outcome of acute venous thromboembolism: a prospective

- registry including 4011 patients. *J Vasc Surg.* 2003;38(5):916-922.
192. Kakkar V.V., Howe C.T., Nicolaidis A.N., Renney J.T., Clarke M.B. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group?. *Am J Surg.* 1970; 120(4):527-530.
193. Flordal P.A., Bergqvist D., Burmark U.S., Ljungström K.G., Törnngren S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. *Eur J Surg.* 1996; 162(10):783-789.
194. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L., Scarpa R.M., Tonelli F., Bonizzoni E., *et al.* A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg.* 2006;243(1):89-95.
195. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial collaborative group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet.* 2000; 355 (9212):1295-1302.
196. Gent M., Hirsh J., Ginsberg J.S., Powers P.J., Levine M.N., Geerts W.H., *et al.* Low-molecular-weight heparinoid organan is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation.* 1996; 93(1):80-84.
197. Lassen M.R., Borris L.C., Christiansen H.M., Boll K.L., Eiskjaer S.P., Nielsen B.W., *et al.* Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties. Comparison of LMW heparin and placebo. *Acta Orthop Scand.* 1991;62(1):33-38.
198. Kakkar V.V., Corrigan T.P., Fossard D.P., Sutherland I., Shelton M.G., Thirlwall J., *et al.* Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet.* 1975; 2 (7924):45-51.
199. Collins R., Scrimgeour A., Yusuf S., Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of

- subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988; 318(18):1162-1173.
200. Clagett G.P., Reisch J.S. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988; 208(2):227-240.
201. Jørgensen L.N., Wille-Jørgensen P., Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg.* 1993; 80(6):689-704.
202. Warwick D., Bannister G.C., Glew D., Mitchelmore A., Thornton M., Peters T.J., *et al.* Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe? *J Bone Joint Surg Br.* 1995;77(5):715-719.
203. Mismetti P., Laporte S., Darmon J.Y., Buchmüller A., Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001; 88(7):913-930.
204. Gabriel Botella F., Labiós Gómez M., Balaguer Martínez J.V., Fernández López A. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa: heparinas fraccionadas y heparinas de bajo peso molecular. Análisis de estas dos opciones. *An Med Interna.* 1999;16(11):590-600.
205. Agnelli G., Bergqvist D., Cohen A.T., Gallus A.S., Gent M., *et al.* Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg.* 2005; 92(10):1212-1220.
206. Turpie A.G., Bauer K.A., Eriksson B.I., Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med.* 2002; 162(16):1833-1840.
207. Heit J.A., Berkowitz S.D., Bona R., Cabanas V., Corson J.D., Elliott C.G., *et al.* Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardepain sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study.

- Ardeparin Arthroplasty Study Group. *Thromb Haemost.* 1997; 77(1):32-38.
208. Leclerc J.R., Geerts WH., Desjardins L., Laflamme G.H., L'Espérance B., Demers C., *et al.* Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med.* 1996; 124(7):619-626.
209. Colwell C.W. Jr., Collis D.K., Paulson R., McCutchen J.W., Bigler G.T., Lutz S., *et al.* Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am.* 1999; 81(7):932-940.
210. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A., Suárez-Gea M.L., Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *BMJ.* 2012; 344: e3675.
211. Nieto J.A., Espada N.G., Merino R.G., González T.C. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res.* 2012; 130(2): 183-91.
212. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J., Haas S., Huisman M.V., Kakkar A.K., *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358 (26): 2765-2775.
213. Kakkar A.K, Brenner B., Dahl O.E., Eriksson B.I., Mouret P., Muntz J., *et al.* Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9632):31-39.
214. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C., Lieberman J.R., Rosencher N., Bandel T.J., *et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008; 358 (26): 2776-2786.
215. Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L., Bauer K.A., Gent M., Kwong L.M.,

- et al.* Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009; 373 (9676): 1673-1680.
216. Lassen M.R, Raskob G.E., Gallus A., Pineo G., Chen D., Portman R.J. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009; 361 (6): 594-604.
217. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., Pineo G., Chen D., Hornick P., *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010; 375(9717):807-815.
218. Lassen M.R., Gallus A., Raskob G.E., Pineo G., Chen D., Ramírez L.M., *et al.* Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010; 363(26):2487-2498.
219. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., *et al.* Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007; 5(11): 2178-2185.
220. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N., Kurth A.A., van Dijk C.N., Frostick S.P., *et al.* Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007; 370(9591):949-956.
221. Ginsberg J.S., Davidson B.L., Comp P.C., Francis C.W., Friedman R.J., Huo M.H., *et al.* Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009; 24 (1): 1-9.
222. Sachdeva A., Dalton M., Amaragiri S.V., Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (12): CD001484.
223. Arcelus J.I., Monreal M., Caprini J.A., Guisado J.G., Soto M.J., Núñez M.J., *et*

- al.* Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008; 99(3):546-551.
224. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M., Lohse C.M., Silverstein M.D., Mohr D.N., *et al.* Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002; 162 (11): 1245-1248.
225. Cronin-Fenton D.P., Søndergaard F., Pedersen L.A., Fryzek J.P., Cetin K., Acquavella J., *et al.* Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997-2006. *Br J Cancer.* 2010; 103 (7): 947-953.
226. Antonio M.T., García P. Profilaxis de la ETV en el paciente con cáncer. En: Cruz JJ, Martín M, Muñoz AJ, editores. II Consenso SEOM sobre la enfermedad tromboembólica en pacientes con Cáncer. Barcelona: Esmon Publicidad; 2013. p. 31-51.
227. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J.I., *et al.* Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (6): 654-656.
228. Mandalà M., Falanga A., Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011; 22 (Suppl 6): 85-92.
229. Kakkar A.K. Low and ultra-low-molecular-weight heparins. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2004; 17(1): 77-87.
230. Agnelli G., George D.J., Kakkar A.K., Fisher W., Lassen M.R., Mismetti P., *et al.* Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366 (7): 601-609.
231. Agnelli G., Gussoni G., Bianchini C., Verso M., Mandalà M., Cavanna L., *et al.* Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory

- patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (10): 943-949.
232. Pelzer U., Opitz B., Deuschinoff G., Stauch M., Reitzig P.C., Hahnfeld S., *et al.* Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(18): 2028-2034.
233. Maraveyas A., Waters J., Roy R., Fyfe D., Propper D., Lofts F., *et al.* Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2012; 48 (9): 1283-1292.
234. Akl E.A., Kahale L.A., Ballout R.A., Barba M., Yosuíco V.E., van Doormaal F.F., *et al.* Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (12): CD006652
235. Di Nisio M., Porreca E., Otten H.M., Rutjes A.W. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (8):CD008500.
236. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H., Petterson T.M., Bailey K.R., Melton L.J. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005; 143(10):697-706.
237. James A.H. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(3):326-331.
238. Marik P.E., Plante L.A. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008; 359(19):2025-2033.
239. Pomp E.R., Lenselink A.M., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6 (4): 632-637.
240. Jackson E., Curtis K.M., Gaffield M.E. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2011;

117(3):691-703.

241. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004; 114(5-6):409-414.
242. Pabinger I., Grafenhofer H., Kaider A., Kyrle P.A., Quehenberger P., Mannhalter C., *et al.* Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(5):949-954.
243. James A.H., Jamison M.G., Brancazio L.R., Myers E.R. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194(5):1311-1315.
244. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabulos A.M., Vandvik P.O., *et al.* VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2 Suppl): e691S-736S.
245. Bain E., Wilson A., Tooher R., Gates S., Davis L.J., Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (2):CD001689.
246. Chan W.S., Rey E., Kent N.E., Corbett T., David M., Douglas M.J., *et al.* Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36(6):527-53.
247. Nelson-Piercy M.A., MacCallum M.D., Mackillop M.A., The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) in Britain. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, Green-top guideline. 2009; 37:1-35.
248. Población según zonas básicas de salud, municipio y área de salud. Consultado en:
http://econet.carm.es/inicio/crem/sicrem/PU_padron/p15/sec29.html.
249. Ficha técnica de Enoxaparina. Consultado en <http://www.ema.europa.eu> el

- 19/07/2017.
250. Ficha técnica de Bemiparina. Consultado en <http://www.ema.europa.eu> el 19/07/2017.
251. Raskob G.E., Spyropoulos A.C., Zrubek J., Ageno W., Albers G., Elliott C.G., *et al.* The MARINER trial of rivaroxaban after hospital discharge for medical patients at high risk of VTE. Design, rationale, and clinical implications. *Thromb Haemost.* 2016; 115(6):1240-8.
252. Nieto J.A., Cámara T., Camacho I. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients. A retrospective multicenter study. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(8): 717-23.
253. Flanders S.A., Greene M.T., Grant P., Kaatz S., Paje D., Lee B., *et al.* Hospital performance for pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis and rate of venous thromboembolism : a cohort study. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(10): 1577-84.
254. Rothberg M.B., Lindenauer P.K., Lahti M., Pekow P.S., Selker H.P. Risk factor model to predict venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *J Hosp Med.* 2011;6(4):202-209.
255. Pendergraft T., Liu X., Edelsberg J., Phatak H., Vera-Llonch M., Liu L.Z., *et al.* Prophylaxis against venous thromboembolism in hospitalized medically ill patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 1; 6(1):75-82.
256. Abdel-Razeq H.N., Hijjawi S.B., Jallad S.G., Ababneh B.A. Venous thromboembolism risk stratification in medically-ill hospitalized cancer patients. A comprehensive cancer center experience. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 30 (3): 286-293.
257. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5):373-383.
258. Ruiz Artacho P., Merlo Loranca M., Jiménez Hernández S. Thromboprophylaxis in medical ill patients from Emergency Department.

- Med Clin (Barc). 2013; 141(9): 415.
259. Anderson F.A., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107 (23 Suppl 1): I9-16.
260. Samama M.M. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000; 160 (22): 3415-20.
261. Ageno W., Becattini C., Brighton Tl, Selby Rl, Kamphuisen P.W. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008; 117(1): 93-102.
262. Mi Y., Yan S., Lu Y., Liang Y., Li C. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(32): e4495.
263. Reich LM, Folsom AR, Key NS, Boland LL, Heckbert SR, Rosamond WD, *et al*. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(9): 1909-1913.
264. Van der Hagen P.B., Folsom A.R., Jenny N.S., Heckbert S.R., O'Meara E.S., Reich L.M. *et al*. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(9): 1903-1908.
265. Musil Dl, Kaletová Ml, Herman J. Venous thromboembolism - prevalence and risk factors in chronic venous disease patients. *Phlebology*. 2017; 32(2): 135-140.
266. Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M., Kastelein J.J., *et al*. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 360(18): 1851-61.
267. Villar Álvarez F., Méndez Bailón M., de Miguel Díez J. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(8): 387-393.

268. Eskes T., Haanen C. Why do women live longer than men?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 133(2): 126-33.
269. Austad SN. Why women live longer than men: sex differences in longevity. *Gend Med.* 2006; 3(2): 79-92.
270. Zisberg A., Shadmi E., Sinoff G., Gur-Yaish N., Srulovici E., Admi H. Low mobility during hospitalization and functional decline in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59: 266–273.

IX- ANEXO



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud:

CERTIFICA:

Que este CEIC ha recibido la documentación para la realización del estudio observacional:

Cod. **PROMETEO**

TÍTULO: **PROfilaxis en pacientes MÉdicos del TromboEmbolismo venoso**

Promotor: Dr. Javier Trujillo Santos

Investigador/es ámbito de tutela Área II: Dr. Javier Trujillo Santos del HGUSL.

Tras verificar la documentación presentada y en base a las Directrices de estudios epidemiológico prospectivo observacional, este comité **da su visto bueno y lo pone en conocimiento de la autoridad pertinente.**

Lo que firmo en Cartagena, a 22 de enero 2013



Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

