



UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía y sus Especialidades

PROGRAMA DE MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

HISTORIA NATURAL Y PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA POSTOPERATORIA.

Tesis doctoral presentada por:

Manuela Expósito Ruiz

Director:

Juan Ignacio Arcelus Martínez

Granada, 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Manuela Expósito Ruiz
ISBN: 978-84-1306-912-8
URI: <http://hdl.handle.net/10481/69401>

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Juan Ignacio Arcelus, director de esta tesis, por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo y haber depositado en mí su confianza para llevarlo a cabo. Su profesionalidad, dedicación y capacidad docente, me han facilitado mucho la labor, y su gran entusiasmo por la Medicina, que transmite al hablar de ella, ha aumentado de forma significativa mi motivación por adentrarme en el mundo de la ETV.

A todos los miembros que forman el grupo RIETE, porque sin su trabajo no hubiera sido posible realizar esta tesis.

Al Dr. Manuel Ruiz Bailén, junto al que comencé mi carrera profesional, y que despertó en mí el interés por la investigación, por su confianza en mí y su apoyo, gracias Manolo.

A M^a Mar, Sabina, Pablo, Bea y Sonia, compañeras junto a las que durante muchos años he compartido profesión, proyectos y dudas. Gracias por vuestro apoyo y amistad.

A Carmen Rosa y Manme Olvera, compañeras recientes, por las innumerables dudas resueltas (sobre la vida en general y la tesis en particular), por vuestras correcciones, por vuestro apoyo, amistad y disponibilidad constante. Gracias por estar siempre ahí.

Gracias a todos mis compañeros y amigos.

A toda mi familia, a mis abuelos y en especial a mis padres, gracias a ellos soy la persona que soy, y sin su esfuerzo no hubiera sido posible estar hoy aquí.

A Julia y Daniela, por el tiempo que esta tesis les ha robado, por interesarse en lo que hacía tantas horas delante del ordenador, por preguntarme ¿has terminado ya tu libro?

Y por si me olvido de alguien, gracias a todos los que alguna vez me han preguntado: ¿cómo llevas la tesis?

“Hacen más por la medicina quienes buscan que quienes concluyen”

Ángeles Mastretta

*“Ninguna investigación humana puede ser denominada ciencia
si no pasa a través de pruebas matemáticas”*

Leonardo da Vinci

*“Algún matemático dijo que el verdadero placer no reside en el
descubrimiento de la verdad, sino en su búsqueda”*

León Tolstói

A mi madre, in memoriam

*Si imagino que te has ido,
en el mismo sol te asomas,
y eres la estrella que brilla,
y eres el viento que sopla.*

Rosalía de Castro

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	19
RESUMEN.....	23
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1 Etiopatogenia de la ETV	28
1.1.1 Factores de riesgo predisponentes	30
1.1.2 Factores de riesgo desencadenantes	32
1.2 Fisiopatología de la ETV	34
1.3 Epidemiología de la ETV	36
1.3.1 Estudios autópsicos	37
1.3.2 Estudios de cribado con pruebas diagnósticas objetivas	38
1.3.3 Estudios observacionales y con bases de datos hospitalarias	39
1.3.4 Registros de casos confirmados.....	39
1.3.5 ETV en el paciente quirúrgico.....	40
1.4 Consecuencias de la ETV	43
1.4.1 Corto plazo	43
1.4.2 Largo plazo	47
1.5 Modelos de estratificación del riesgo de ETV en el paciente quirúrgico	50
1.6 Historia natural de la ETV postoperatoria	55
1.7 Forma de presentación clínica de la ETV	58
1.7.1 Trombosis venosa profunda.....	59
1.7.2 Embolismo pulmonar	60
1.8 Prevención de la ETV postoperatoria	62
1.8.1. Métodos farmacológicos.....	62
1.8.2. Métodos mecánicos	63
1.8.1 Combinación de métodos farmacológicos y mecánicos.....	65
1.8.2 Inicio y duración de la tromboprofilaxis farmacológica	66
1.9. Utilización real de la tromboprofilaxis en la práctica clínica	68
1.9.1. Medidas para mejorar la utilización de la profilaxis	70
2. JUSTIFICACIÓN.....	75
3. HIPÓTESIS	79
4. OBJETIVOS.....	83

4.1	Objetivo general.....	83
4.2	Objetivos específicos	83
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	87
5.1	Diseño del estudio.....	87
5.2	Fuentes de información: registro RIETE	87
5.3	Población de estudio	90
5.4	Tamaño muestral.....	90
5.5	Variables	91
5.6	Análisis estadístico	92
5.7	Aspectos éticos	89
6.	RESULTADOS	99
6.1	Características generales.....	99
6.2	Subgrupo cirugía no oncológica	101
6.2.1	Características basales	101
6.2.2	Momento de presentación de la ETV postoperatoria	102
6.2.3	Factores relacionados con el momento de presentación de la ETV postoperatoria	105
6.2.4	Forma de presentación.....	111
	Análisis de supervivencia.....	113
6.2.5	Factores relacionados con la forma de presentación	116
6.2.6	Tromboprofilaxis	118
6.2.7	Factores relacionados con la administración de tromboprofilaxis	126
6.2.8	Eventos durante el seguimiento	128
6.3	Subgrupo cirugía oncológica	130
6.3.1	Características basales	130
6.3.2	Momento de presentación de la ETV postoperatoria	131
6.3.3	Factores relacionados con el momento de presentación de la ETV postoperatoria	135
6.3.4	Forma de presentación.....	141
6.3.5	Factores relacionados con la forma de presentación	146
6.3.6	Tromboprofilaxis	148
6.3.7	Factores relacionados con la administración de tromboprofilaxis	155
6.3.8	Eventos en el seguimiento	157
6.4	Comparativa entre los pacientes intervenidos por cirugía oncológica y no oncológica.....	158

7.	RESUMEN DE LOS RESULTADOS	167
8.	DISCUSIÓN.....	173
9.	CONCLUSIONES	183
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	187
	Anexo I. Listado variables RIETE	211
	Anexo II: Centros e investigadores participantes en RIETE.....	222
	Anexo III: Hoja de información al paciente y consentimiento informado	233
	Anexo IV: Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica	238
	Anexo V: Clasificación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios	239
	Anexo VI: Índice de tablas y figuras	241

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACCP: American College of Chest Physicians

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AI: angina inestable

AINE: antiinflamatorios no esteroides

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASH: American Society of Hematology

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

CNI: compresión neumática intermitente

COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019

ENDORSE: Epidemiological International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting

EP: embolismo pulmonar

EPA: estudios post autorización

ETEC: enfermedad tromboembólica crónica

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

HBP: hepatobiliopancreático

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HNF: heparina no fraccionada

HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza

IMC: índice de masa corporal

ISTH: International Society of Thrombosis and Haemostasis

ITAC: Initiative on Thrombosis and Cancer

Me: mediana

NSQUIP: National Surgical Quality Improvement Program

OR: odds ratio

P₂₅: percentil 25

P₇₅: percentil 75

RIETE: Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica

SAMEX: Swiss Advisory board Meeting on Enoxaparin

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SPT: síndrome postrombótico

SWIVTER: the SWIss Venous ThromboEmbolism Registry

THRIFT: Thromboembolic Risk Factors Consensus Group

TVP: trombosis venosa profunda

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VITAE: VTE Impact Assessment Group in Europe

RESUMEN

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una complicación frecuente y potencialmente grave en el paciente quirúrgico. El riesgo de sufrir ETV postoperatoria depende del tipo de cirugía, así como de otros factores relacionados con el paciente y su enfermedad. La trombopprofilaxis farmacológica disminuye la incidencia de ETV, pero su eficacia depende de que la duración del tratamiento sea adecuada, siendo necesario prolongarla en determinados pacientes.

Objetivos: evaluar la duración del riesgo de la ETV postoperatoria sintomática en el paciente quirúrgico, comparando los intervenidos por cirugía oncológica con los sometidos a procesos no neoplásicos, así como la forma de presentación, profilaxis y evolución durante los tres meses siguientes a su detección.

Material y métodos: análisis del registro prospectivo internacional RIETE, que incluye pacientes consecutivos que han sufrido ETV sintomático. Se seleccionaron pacientes quirúrgicos generales con ETV postoperatoria entre 2001 y 2019. Se excluyen los sometidos a cirugía ortopédica y traumatológica. Las variables principales del estudio fueron el tiempo desde la intervención hasta la detección de la ETV, la forma de presentación, la administración de trombopprofilaxis previa a la ETV y la evolución durante el seguimiento. Se realizó un análisis estadístico bivariante, aplicando el test chi-cuadrado de Pearson, test exacto de Fisher y U de Mann-Whitney. El análisis multivariante se llevó a cabo mediante regresión logística binaria y multinomial. El tiempo desde la cirugía hasta la ETV se analizó mediante un análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier. Los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics 19 y Stata 12.

Resultados: se analizaron 4.494 pacientes. La mediana de tiempo desde la intervención hasta la detección de la ETV, fue de 16 días (8-30) para el grupo intervenido por procesos benignos, y de 21 (9-38) para el grupo de cirugía oncológica. En el primer grupo, el 26,91% de los casos se detectaron pasadas 4 semanas tras la intervención, frente al 37,81% en el segundo. El 43,9% de los pacientes con ETV intervenidos por procesos benignos, recibió trombopprofilaxis farmacológica tras la cirugía, frente al 70% de los

Resumen

intervenidos por cirugía oncológica, siendo la duración mediana de 8 días (5-14) y de 10 (6-17), respectivamente. El 13,71% de los pacientes intervenidos por procesos benignos, tuvieron mala evolución de su ETV, frente al 31,64% entre los intervenidos por procesos neoplásicos.

Conclusiones: El riesgo de ETV tras cirugía por procesos benignos, aunque menor que para los procesos neoplásicos, se mantiene elevado pasadas varias semanas tras la intervención. Menos de la mitad de los pacientes intervenidos por procesos benignos recibieron tromboprofilaxis, sin alcanzar en algunas intervenciones el mínimo de 7 días recomendado por las guías de práctica clínica. Aunque en el grupo de cirugía oncológica casi tres cuartas partes recibieron tromboprofilaxis, la duración sigue siendo insuficiente en la mayoría.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que engloba la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), representa una complicación frecuente y potencialmente grave, tanto en pacientes médicos como quirúrgicos. Aunque tradicionalmente el riesgo de ETV se circunscribía al periodo de hospitalización, o la plena deambulacion del paciente, diversos estudios han demostrado que el riesgo persiste tras el alta hospitalaria, manteniéndose elevado incluso tres meses después de la intervención en pacientes quirúrgicos.¹

La importancia de la ETV se debe a su alta prevalencia y morbimortalidad en la fase aguda, así como a sus efectos a largo plazo. El EP constituye la tercera causa por muerte cardiovascular más frecuente, después de la patología coronaria y el accidente cerebrovascular,² y es una de las causas de muerte prevenible más frecuente en pacientes hospitalizados.^{3,4} La ETV afecta entre 300.000 y 600.000 personas por año, según la *American Heart Association* y el número de muertes anuales que causa, oscila entre 50.000 y 100.000.^{3,5,6}

En el paciente quirúrgico, la ETV representa una complicación postoperatoria frecuente, especialmente tras cirugía mayor ortopédica y oncológica. En la actualidad, la incidencia de ETV sintomática en el primer mes del postoperatorio se sitúa en torno al 2% tras cirugía por cáncer abdominal y pélvico o tras cirugía bariátrica.^{7,8} El riesgo de sufrir ETV postoperatoria depende, además del tipo de cirugía practicada, de otros factores intrínsecos relacionados con el paciente y su enfermedad, como la edad, obesidad, cáncer, insuficiencia venosa crónica y, sobre todo, la historia personal o familiar de una ETV previa. Por otra parte, los factores extrínsecos, relacionados con la propia intervención y su duración, inmovilización perioperatoria, y aparición de complicaciones postoperatoria aumentan de forma significativa el riesgo de sufrir esta complicación.^{9,10} Por todo ello, la ETV constituye un importante problema de salud pública, por lo que resulta necesario concienciar a los profesionales sanitarios y a la población general sobre su prevención, diagnóstico precoz y tratamiento, con el fin de poder reducir su morbimortalidad.

1.1 Etiopatogenia de la ETV

La identificación de las causas que producen la ETV es compleja, ya que múltiples factores influyen en su desarrollo. En 1.856, el patólogo alemán Rudolf Virchow¹¹ identificó tres factores que constituyen la triada etiopatogénica de la trombosis: la estasis venosa, lesión en la pared venosa y activación de la coagulación de la sangre (Figura 1). Esta triada sigue vigente en la actualidad, y a nivel clínico, deben producirse al menos dos de estas causas para que se produzca una trombosis venosa.

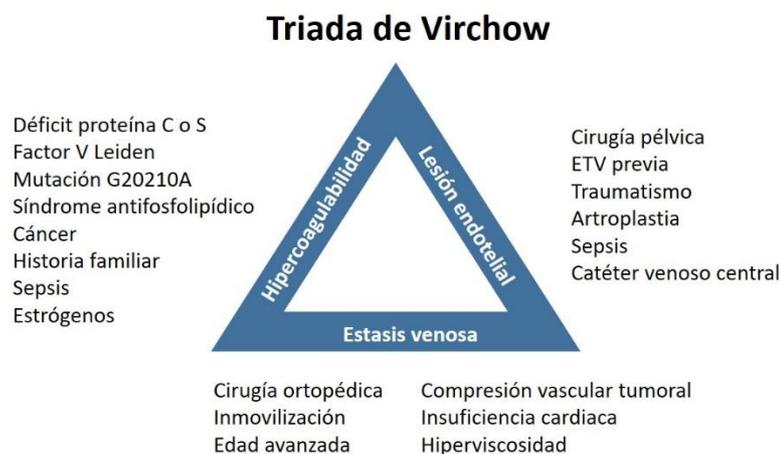


Figura 1. Etiopatogenia de la ETV. Triada de Virchow

Estasis venosa

El enlentecimiento del flujo sanguíneo o estasis en el sistema venoso profundo, favorece la formación de trombos, debido a la acumulación de factores de la coagulación activados, que la sangre, al estar su flujo disminuido, no puede disolver adecuadamente. Tampoco los inhibidores fisiológicos pueden actuar con normalidad en estas condiciones de enlentecimiento y disminución del flujo sanguíneo. Además, la reducción del flujo venoso hace que aumente la viscosidad de la sangre, lo que empeora aún más la estasis, que puede llegar a provocar hipoxia local y disfunción endotelial en las válvulas venosas.¹² Largos periodos de inmovilización, como los que afectan a pacientes hospitalizados, periodos postoperatorios o tras fracturas, pueden producir estasis venosa.

Lesión de la pared venosa

Durante la cirugía ortopédica, traumatológica o pélvica, se pueden producir lesiones o traumatismos en el endotelio venoso de las venas ilíacas, femorales y poplíteas. Además, cuando una vena se dilata, la pared sufre una distensión y se pueden producir desgarros microscópicos, provocando una separación de las células endoteliales, formándose un trombo sobre el colágeno de la matriz subendotelial expuesta, activando las plaquetas y la vía de contacto de la coagulación.

Otras situaciones que pueden provocar una inflamación de la pared venosa son la sepsis, enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico, o tratamientos con quimioterapia en pacientes con cáncer, por la activación local de las células endoteliales y leucocitos.

Cuando se producen lesiones a nivel del endotelio venoso, los neutrófilos y las plaquetas se adhieren al mismo y se activan, liberando mediadores procoagulantes y proinflamatorios, como la trombina y algunas citocinas (factor de necrosis tumoral TNF, interleucinas 6 y 8). El equilibrio entre las citocinas pro y antiinflamatorias, determinarán la respuesta de la pared venosa, así como la posterior evolución del trombo.¹³

Activación de la coagulación

Los estados de hipercoagulabilidad de la sangre o trombofilias, son anomalías de la coagulación que hacen que la sangre se solidifique fácilmente, provocando la formación de trombos. Estas anomalías pueden ser congénitas, como el déficit de los inhibidores fisiológicos de la coagulación (antitrombina, proteínas C y S), una mutación genética que provoca un factor V resistente a la proteína C activada (factor V Leiden) o una protrombina anómala (G20210A). Además hay una serie de trombofilias adquiridas, como las relacionadas con la presencia de anticuerpo antifosfolípido o la hiperhomocisteinemia.¹⁴

Tras una intervención quirúrgica, como parte de la respuesta fisiológica a la agresión, el organismo activa –entre otros- la coagulación para conseguir una adecuada hemostasia. Otras situaciones patológicas que pueden producir estados de hipercoagulabilidad, como el cáncer, infecciones graves, vasculitis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal o el consumo de estrógenos.

Introducción

Por otro lado, los factores que se relacionan con las trombosis venosas son diferentes de los que pueden influir en otras enfermedades arteriales. Así, por ejemplo, el tabaquismo, la hipertensión o hipercolesterolemia no incrementan significativamente el riesgo de sufrir una ETV.

Como se ha mencionado anteriormente, Virchow identificó tres causas principales de trombosis: la estasis venosa, hipercoagulabilidad de la sangre y lesión endotelial. En 1.992, el *Thromboembolic Risk Factors Consensus Group* (THRIFT) identificó una serie de factores de riesgo para la ETV en el paciente hospitalizado,¹⁵ que fueron ampliados años más tarde por la *American College of Chest Physicians* (ACCP)¹⁶ (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo de ETV identificados por la ACCP 2008

Factores de riesgo de ETV	
Edad	Catéter venoso central
Inmovilización	Enfermedad inflamatoria intestinal
ETV previa	Síndrome nefrótico
Cáncer y/o su tratamiento	Embarazo y postparto
Cirugía	Estrógenos o anticonceptivos orales
Trauma (miembros mayores o menores)	Enfermedad aguda
Obesidad	

Actualmente los factores de riesgo se clasifican, por un lado, en los que son intrínsecos al paciente, como la edad, el sobrepeso, la presencia de trombofilias, episodios previos de ETV o cáncer. Por otra parte, existen una serie de factores adquiridos o extrínsecos, como la inmovilización previa a la ETV, las infecciones, traumatismos, embarazo o intervenciones quirúrgicas, que pueden ser factores desencadenantes de la ETV.

1.1.1 Factores de riesgo predisponentes

La ETV es una enfermedad que por lo general se asocia a la **edad** adulta, siendo menos frecuente en jóvenes que en ancianos. La incidencia en mayores de 15 años está entre 149 y 192 casos por 100.000 personas año, cifras que se incrementan acusadamente con la edad, tanto en hombres como en mujeres.^{17,18} En los pacientes jóvenes que presentan ETV, las trombofilias y el síndrome antifosfolípídico están presentes en más de la mitad de los casos de ETV en menores de 50 años.¹⁹

La **obesidad** se encuentra presente en un elevado porcentaje de pacientes con ETV.^{20,21} Las personas obesas tienen 2,5 veces mayor riesgo de presentar TVP, y 2,21 de EP que los no obesos. En este grupo de población, el riesgo es mayor en mujeres que en hombres, especialmente para el desarrollo de TVP. También se ha documentado que la obesidad tiene un mayor impacto en pacientes jóvenes, con un riesgo relativo de EP de 5,19 y 5,20 para TVP en menores de 40 años.²²

Las **trombofilias** o estados de hipercoagulabilidad de la sangre, son anomalías de la coagulación que incrementan el riesgo de desarrollar una ETV. Algunas, como las deficiencias de los inhibidores fisiológicos de la coagulación (proteína C, proteína S y antitrombina), tienen una incidencia muy baja en la población general (entre 0,02 y 0,4%), aunque para los pacientes que la padecen, el riesgo de ETV se incrementa hasta en 10 veces.

Otras alteraciones de la coagulación, como la mutación del factor V Leiden, la protrombina 20210A, altas concentraciones del factor VIII o la hiperhomocisteinemia son algo más frecuentes (entre el 2 y el 11% en población general). El riesgo de ETV puede ser hasta 8 veces mayor para personas con factor V Leiden, el triple para los portadores de protrombina 20210A, 6 veces superior para personas con niveles altos del factor VIII y más del doble en pacientes con niveles altos de homocisteína.²³ La presencia de estas alteraciones es de especial consideración en los pacientes jóvenes, en los que la trombofilia está presente en más de un tercio de los casos diagnosticados de ETV.^{19,23}

Aproximadamente el 25% de las trombosis recidivan en los 8 años siguientes al primer episodio. Así, la historia de **ETV previa** se considera el factor de riesgo más importante para desarrollar esta enfermedad. En este sentido, una intervención quirúrgica en un paciente con este antecedente, aumentará el riesgo de ETV postoperatoria significativamente.²⁴ También la historia de ETV en familiares de primer grado aumenta significativamente el riesgo de ETV y puede sugerir la presencia de una trombofilia hereditaria no documentada.

Prandoni y colaboradores, en 1.996, realizaron el seguimiento de una cohorte de 528 pacientes con diagnóstico de TVP sintomática confirmado, en los que la tasa de recidiva a los 2, 5 y 8 años fue del 17.2%, 24.3% y 29.7% respectivamente.²⁵ Otro estudio realizado en 16 hospitales del estado de Massachusetts, que analizó los datos de 1.231

Introducción

pacientes con ETV, encontró que el 19% tenían al menos un episodio anterior.²⁶ Samama y colaboradores, en un estudio caso control, encontraron que los pacientes con historia previa de ETV tienen 15,6 veces mayor riesgo de sufrir un nuevo episodio.²⁷ Según datos de del Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE), aproximadamente el 10% de los pacientes con ETV postoperatoria tenían antecedentes previos.

El **cáncer** es un factor de riesgo para la ETV ampliamente estudiado, como demuestra que hasta el 20% de los casos de ETV detectados en la población, presentan una neoplasia activa. Además la ETV es la causante del 9% de las muertes en estos pacientes.²⁸ Los pacientes con cáncer tienen hasta 4 veces mayor riesgo de ETV, llegando a ser 6,5 veces mayor si se encuentran recibiendo tratamiento con quimioterapia.²⁹

1.1.2 Factores de riesgo desencadenantes

La **inmovilización** previa es un factor de riesgo para la presentación de ETV, ya que favorece la estasis venosa, aumentando el riesgo hasta en 5 veces.²⁷ Un estudio ha demostrado que los pacientes hospitalizados o ingresados en residencias, tienen 8 veces mayor riesgo de sufrir ETV.²⁹

Los **traumatismos y fracturas** también influyen en el desarrollo de ETV, siendo su riesgo atribuible hasta del 12%.³⁰ Los pacientes con algún tipo de fractura tienen 25 veces mayor riesgo de presentar ETV durante el mes siguiente, llegando a ser de hasta 69 veces mayor en aquellos que han sufrido fractura de cadera.³¹

Los periodos de **embarazo y postparto** también incrementan el riesgo de aparición de ETV. Algunos estudios reportan una incidencia anual en el postparto de 511,2 casos por 100.000 mujeres-año, casi 5 veces superior a la encontrada durante el embarazo (95,8 casos por 100.000 mujeres-año). Respecto a la forma de presentación en este grupo, la TVP es 3 veces más frecuente que la EP, pero a pesar de que esta última no es muy común durante el embarazo, con 10,6 casos por 100.000 mujeres años, alcanza cifras importantes en el postparto, con 159,7 casos por 100.000 mujeres-año.³²

El uso de **fármacos** como los corticoesteroides o AINEs se ha relacionado con un mayor riesgo de ETV, así como los anticonceptivos orales o el tratamiento hormonal en

mujeres. El uso de anticonceptivos orales aumenta el doble el riesgo de presentar una ETV, incrementándose éste con la duración del tratamiento. Sin embargo, en los pacientes que toman **estatinas**, se ha encontrado un menor riesgo de ETV, con una OR de 0,70 [IC95% 0,50-0,97].

En cuanto al **tratamiento hormonal sustitutivo**, utilizado para el tratamiento de los síntomas de la menopausia o la prevención de la osteoporosis en mujeres, bien en monoterapia o terapia combinada, puede producir determinados efectos adversos graves, entre los que destaca el riesgo de ETV.^{33,34} Los resultados de un meta-análisis revelan que las mujeres que reciben tratamiento hormonal sustitutivo tienen el doble de riesgo de presentar una ETV que aquellas que no lo reciben, con un incremento de riesgo del 97% para la TVP y del 74% para el PE.³⁵

El consumo de fármacos **neurolépticos y antipsicóticos** también se ha relacionado con un mayor riesgo de sufrir ETV (OR 2,1 y 3,5 respectivamente). Sin embargo no se ha encontrado una relación significativa con el consumo de antidepresivos.

La presencia de **infecciones** se ha asociado recientemente a la aparición de ETV. Un estudio de caso control cifra en 2,4 el riesgo para los pacientes que presentaron algún tipo de infección en los 3 meses anteriores a la detección de la ETV, destacando la neumonía (OR 11,61), infecciones del tracto urinario (OR 3,64), orales (10,69) o infecciones de la sangre (17,8) como las de mayor riesgo.³⁶

La presencia de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (**VIH**) o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (**SIDA**), incrementan el riesgo de sufrir ETV, debido a que producen un descenso de la concentración de proteína S en plasma, niveles altos de anticuerpos anticardiolipina, daño venoso por el uso de drogas inyectables o el uso crónico de catéter venoso entre otros factores. La incidencia de ETV en estos pacientes se ha cifrado en 2,6 por 1.000 personas-año, llegando al 6,2 por 1.000 personas año en los pacientes con SIDA. La ETV puede llegar a ser causa de muerte en el 13% en estos pacientes.³⁷

Otro incipiente factor de riesgo para la ETV es la infección por el virus SARS-Cov-2 (**COVID-19**). Desde que a finales de 2.019 se diagnosticaron los primeros casos de la enfermedad en China, hasta la actualidad, más de 2.3 millones de personas han muerto en todo el mundo a causa de esta pandemia.³⁸ Además de la propia infección

Introducción

respiratoria, en estos pacientes se produce un incremento de los niveles de Dímero-D, tiempos de trombina y protrombina prolongados, trombocitopenia y otras anormalidades hemostáticas, que junto con la propia inmovilización por la hospitalización y otros factores de riesgo y comorbilidades de estos pacientes, se asocia a la presencia de ETV.^{39,40}

Uno de los primeros estudios realizados sobre una cohorte de pacientes de Wuhan, mostró que el 46,15% de ellos desarrollaron TVP, habiendo recibido tromboprofilaxis el 37,1%. De los que recibieron tromboprofilaxis, el 34% presentó TVP, frente al 66% de los que no la recibieron. La mortalidad fue mayor en los pacientes con TVP que en aquellos que no la presentaron (34,8% vs 11,7%).⁴¹ Una reciente revisión ha encontrado que aproximadamente el 20% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 ha presentado un tromboembolismo. El riesgo es aún mayor para pacientes críticos ingresados en UCI.⁴²

Existe la posibilidad de que el EP se presente de forma concomitante con la COVID-19, lo que hace que esta enfermedad se complique aún más. Se han reportado algunos casos en los que pacientes con COVID-19 sin ninguna otra comorbilidad o factor de riesgo, han presentado EP durante el ingreso hospitalario.^{43,44}

1.2 Fisiopatología de la ETV

La coagulación representa una respuesta fisiológica del organismo para evitar una hemorragia. El coágulo se forma sin llegar a obstruir el vaso y se mantiene durante el tiempo necesario, hasta que posteriormente es digerido mediante la fibrinólisis. Por el contrario, el trombo representa un fenómeno patológico y puede alojarse en distintos sectores del sistema vascular. El desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis, puede propiciar la propagación de un trombo.

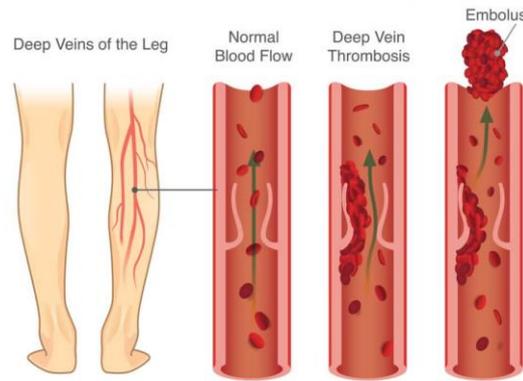


Figura 2. Trombosis venosa profunda. Formación de un trombo.
 Nota. Imagen adaptada de Sonas Home Health Care, 2018
 (www.sonashomehealth.com/what-is-deep-vein-thrombosis/)

Un trombo venoso está formado principalmente por fibrina y hematíes, junto con otros componentes de la sangre como plaquetas y glóbulos blancos. En la mayoría de los casos, se forman en las venas profundas de los miembros inferiores o pelvis. Cuando los trombos crecen, pueden desprenderse total o parcialmente de la pared venosa, convirtiéndose en émbolos que viajan por el torrente sanguíneo hacia las venas iliaca y cava (Figura 2), llegando al corazón y posteriormente a las ramas de las arterias pulmonares, comprometiendo la oxigenación de la sangre en las zonas que han quedado obstruidas por el émbolo. Esta situación se denomina embolismo pulmonar, y puede llegar a tener graves consecuencias, causando deterioro del intercambio gaseoso, edema alveolar, o incluso infarto pulmonar (Figuras 3 y 4).⁶

Se considera que la TVP es distal cuando el trombo se ubica en las venas de la pantorrilla, por debajo de la articulación de la rodilla. Cuando el trombo se origina o progresa por encima de dicho nivel, se considera TVP proximal.

Muchas de las TVP que ocurren tras una intervención quirúrgica, se inician en las venas de la pantorrilla y no suelen causar síntomas, pero aproximadamente un tercio de estos trombos crecen y se extienden a sectores venosos proximales. Estos trombos de mayor tamaño son los que suelen causar síntomas, pudiendo desprenderse y ocasionar una EP, con las graves consecuencias que conlleva, pudiendo provocar incluso la muerte.

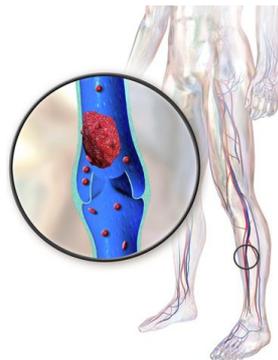


Figura 3. Trombosis venosa profunda. Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". WikiJournal of Medicine.DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436.

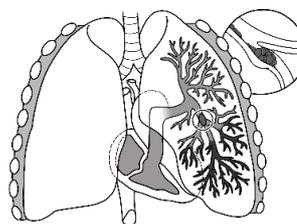


Figura 4.Embolismo pulmonar. Baedr-9439 - Own work, CC0

1.3 Epidemiología de la ETV

La verdadera incidencia de la ETV es difícil de estimar debido a que, con frecuencia, ésta se presenta de forma asintomática, lo que dificulta su diagnóstico clínico.^{45,46} Además, en muchos casos la ETV se manifiesta como EP fatal, siendo diagnosticada en menos de la mitad de los casos, ya que la gran mayoría no son confirmadas por la falta de realización de autopsias, subestimando las verdaderas cifras de la enfermedad.⁴⁷

Los estudios llevados a cabo para determinar la incidencia y prevalencia de la ETV son de diversos tipos. Por un lado, los estudios de autopsias, en los que se ha podido encontrar ETV en pacientes no diagnosticados previamente, cuya causa principal de la muerte en ocasiones era dudosa, constituyendo una importante fuente de información. Por otro, los estudios de cribado, en los que mediante pruebas diagnósticas objetivas, se busca activamente la presencia de ETV en pacientes hospitalizados en riesgo, tanto médicos como quirúrgicos. Otra fuente de información valiosa para el estudio de la ETV son las bases de datos y registros hospitalarios de casos confirmados, así como los estudios de cohortes prospectivos.

1.3.1 Estudios autópsicos

Los primeros estudios autópsicos en EP comenzaron a realizarse a finales de los años 60. Así, Monrell y Dunnill, en 1.968, analizaron una serie de 263 autopsias de pacientes fallecidos entre 1.964 y 1.965, en los que encontraron un porcentaje de EP del 21% en las muestras analizadas.⁴⁸ El estudio llevado a cabo por Havig en 1.977, en el que analizó una serie de 508 autopsias, encontró que el EP estuvo presente en el 55% de los casos, siendo la causa principal del fallecimiento en al menos un tercio de ellos.⁴⁹

Sandler y Martin, en 1989, publicaron un estudio retrospectivo en el que revisaron todas las autopsias realizadas entre 1.979 y 1.983 en un hospital de Inglaterra (2.388), hallando que el EP estuvo presente en el 10% de ellas, siendo la causa principal de la muerte en el 82%. De los casos que identificaron, el 83% presentaba TVP en las piernas, y solo el 19% había presentado síntomas antes del fallecimiento.⁵⁰

Posteriormente, en Suecia, se llevó a cabo un estudio de las autopsias realizadas durante un periodo de 4 años en un hospital general, encontrándose que la ETV estaba presente en un tercio de los casos, siendo el EP fatal en el 9,3%. De los pacientes quirúrgicos analizados en este estudio, la ETV se encontró en el 40,1% de los casos, correspondiendo el 28,4% a TVP y 33,5% a EP, siendo EP fatal el 10,15% de los casos.⁵¹

En los años 90 se llevó a cabo un estudio en Estados Unidos, en el que se analizaron 778 autopsias entre los años 1.991 y 1.996, revelando que en el 9,1% de ellas estaba presente el EP como causa de muerte principal, o que había contribuido de forma importante a esta. De los casos encontrados, tras revisión de la historia clínica, el 44,8% de los casos de EP había sido diagnosticado antes del fallecimiento.⁴⁷ Esta cifra es superior a la encontrada en estudios anteriores, en los que el porcentaje de EP diagnosticados antes de la muerte estuvo entre el 30 y el 32%.⁵²⁻⁵⁴ A pesar de que las cifras han mejorado en los últimos años, la detección clínica de EP “antemorten” sigue siendo insuficiente, lo que sugiere que serían necesarios nuevos métodos de screening que permitan incrementar la tasa de diagnóstico de EP.

Más recientemente, Alikhan y colaboradores, encontraron en una revisión de más de 6.000 autopsias realizadas en el periodo 1.991-2.000, que el EP estaba presente en el 5,2% de las muertes, lo que demuestra que a pesar de los avances en el diagnóstico y

Introducción

tratamiento de la ETV, esta sigue siendo una causa de muerte importante en pacientes hospitalizados, tanto médicos como quirúrgicos.⁵⁵

En 2015, Tadlock y colaboradores, revisaron todas las autopsias realizadas en Los Ángeles en el periodo 2002-2010, en los que el EP fue la causa de muerte, encontrando que de las casi 500 analizadas, el 36% de los casos correspondieron a pacientes quirúrgicos y el 64% a médicos. En el 70,8% de los casos se identificó la procedencia del trombo en las extremidades inferiores, mientras que en el 22,6% la procedencia del trombo fue desconocida. Del total de autopsias analizadas, el 26,7% de las muertes se produjeron fuera del hospital y el intervalo medio entre la intervención y la EP mortal se situó en torno a 12 días.⁵⁶

1.3.2 Estudios de cribado con pruebas diagnósticas objetivas

Este tipo de estudios, en los que se realizaban procedimientos de búsqueda activa de ETV mediante pruebas diagnósticas objetivas, comenzaron a realizarse en los años 70, en el marco de ensayos clínicos diseñados para evaluar métodos de prevención de la ETV. Los métodos más frecuentemente utilizados fueron la flebografía ascendente de contraste, la ultrasonografía (con o sin Doppler) o el test de captación del fibrinógeno con I¹²⁵, todos ellos con una alta sensibilidad diagnóstica.

Debido a que en muchas ocasiones la TVP no presenta síntomas ni signos, resulta difícil su detección. En el ámbito de los trabajos anteriormente mencionados, se encontró que en torno al 80% de las TPV detectadas no habían tenido ningún tipo de manifestación clínica antes de su diagnóstico.

A finales de los años 80, Colditz y colaboradores⁵⁷ realizaron una revisión sistemática de ensayos clínicos que estudiaban la reducción del riesgo de ETV tras la administración de heparina. Encontraron que el 27% de los pacientes intervenidos de cirugía general que no recibieron tromboprolifaxis, sufrieron una TVP. Resultados similares se encontraron en el meta-análisis de Collins y colaboradores, donde la incidencia de TVP en el paciente sometido a cirugía general estuvo entre el 20 y el 30%, siendo aún mayor en cirugía ortopédica, donde la cifra alcanzó el 50%.⁵⁸

1.3.3 Estudios observacionales y con bases de datos hospitalarias

Respecto a los estudios observacionales, casi todos retrospectivos, realizados para estimar la incidencia de ETV, existen cifras muy variables en los distintos países. Así, en Estados Unidos, el estudio *Worcester* realizado en el estado de Massachusetts, encontró una incidencia de ETV de 104 por 100.000 personas año⁵⁹, mientras que en otro realizado en Minnesota, la incidencia de TVP fue de 117 por 100.000 (48/100.000 para TVP y 69/100.000 para EP).⁶⁰ Otro estudio realizado en población mayor de 45 años, estimó la incidencia anual en 192 casos por 100.000 personas año.¹⁸

En Europa, un estudio realizado en Suecia encontró una incidencia entre 160 casos por 100.000 personas-año,⁶¹ mostrando que la probabilidad acumulada de sufrir ETV aumentaba del 0,5% a los 50 años, hasta el 10,7% a los 80. En Francia, en el estudio EPI-GETBO,⁶² la incidencia encontrada fue de 183 por 100.000 personas año (124/100.000 para TVP y 60/100.000 para EP). En Reino Unido, se han encontrado una incidencia de 74,5 por 100.000 personas-año.³¹

En el año 2.007, el grupo VITAE (*Venous Thromboembolic Event Impact Assessment Group in Europe*) publica un estudio en el que participan 6 países europeos (Francia, Alemania, España, Italia, Suecia y Reino Unido), estimando una incidencia de TVP de 148 casos por 100.000 personas año y de 95 por 100.000 personas año para EP.⁴⁵

En España, un estudio realizado por Guijarro y colaboradores, analizando la base de datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) al alta, que recoge información administrativa y clínica de todos los ingresos que se producen en cada uno de los hospitales españoles, mostró una tasa de hospitalización a causa de la ETV de 103 casos por 100.000 habitantes. El 0,4% de los pacientes hospitalizados por cualquier causa sufrieron ETV durante el ingreso.⁶³

1.3.4 Registros de casos confirmados

Los registros de casos confirmados con seguimiento prospectivo, son una importante fuente de información, que permiten obtener un mejor conocimiento de las características de la ETV, y en especial, de su evolución.

Introducción

En Estados Unidos, Goldhaber y colaboradores iniciaron un registro prospectivo en el que incluyeron a más de 5.000 pacientes que habían sufrido una TVP, confirmada mediante pruebas de imagen. Entre las comorbilidades que se observaron, las más frecuentes fueron la hipertensión, cirugía en los 3 meses previos, inmovilización durante el mes anterior, cáncer y obesidad.⁶⁴

La base de datos creada por el Colegio Americano de Cirujanos, NSQIP (*National Surgical Quality Improvement Program*), recoge datos de pacientes intervenidos quirúrgicamente, con un seguimiento de 30 días tras la intervención. Entre las complicaciones posibles, se recoge la presencia de ETV, confirmada mediante pruebas de imagen o de anatomía patológica. Este registro ha demostrado tener una concordancia buena para detectar EP, comparando con lo registrado en las bases de datos hospitalarias, aunque no tanto para la TVP. Sin embargo, para la EP postoperatoria, los resultados muestran una mejor precisión para las bases de datos administrativas que para NSQIP⁶⁵, lo que puede ser debido a que muchos de los casos de ETV se presentan pasado el primer mes de la intervención.⁶⁵

El registro RIETE, que comenzó a incluir casos en el año 2001 en España, y que posteriormente se amplió a otros países de todo el mundo, incluye en la actualidad más de 95.000 casos confirmados de ETV, a los que se realiza un seguimiento prospectivo de 3 meses. Numerosos estudios realizados con la información de RIETE, han permitido ampliar el conocimiento de la enfermedad, sus factores de riesgo, tratamiento y evolución durante el seguimiento.⁶⁶

1.3.5 ETV en el paciente quirúrgico

En el paciente quirúrgico, la ETV es una complicación postoperatoria frecuente que puede llegar a ser grave, especialmente tras cirugía mayor ortopédica y oncológica. Algunos estudios desarrollados en Estados Unidos, señalan que la incidencia de ETV postoperatoria está entre 70.000 y 600.000 casos anuales.⁶⁷

El estudio de Goldhaber mencionado anteriormente, encontró que de los pacientes que se incluyeron en el registro de casos de TVP confirmada, el 38% había sido sometido

a una intervención quirúrgica en los 3 meses previos al diagnóstico, lo que resalta la importancia de la cirugía como factor de riesgo.⁶⁴

El riesgo de presentar ETV para los pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente es 20 veces superior que para aquellos que no lo han sido,²⁹ llegando a ser hasta 34,64 [IC 95% 25,14-47,73] veces mayor en el primer mes, y manteniéndose el riesgo elevado incluso 6 meses después de la misma, con una OR de 9,39 [IC 95% 8,02-10,99].

Los tipos de cirugía con mayor riesgo de presentar ETV en el postoperatorio son la musculoesquelética, neurocirugía y cirugía vascular, así como las cirugías abdominales o torácicas, sobre todo porque requieren anestesia general y tienen una duración prolongada.³¹ Los pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica tienen un riesgo elevado, especialmente aquellos intervenidos por prótesis de rodilla o cadera, donde hasta el 50% de los que reciben tromboprofilaxis, pueden llegar a sufrir una ETV.²⁴

En pacientes sometidos a cirugía bariátrica, al factor de riesgo que ya de por sí supone la cirugía, se une el de la obesidad, por lo que el riesgo de sufrir una ETV se ve incrementado. Además es muy frecuente que estos pacientes presenten edema crónico en la pierna o insuficiencia venosa, lo que sumado a una duración elevada de la intervención bajo anestesia general, hacen que el riesgo de ETV sea significativo. La frecuencia de este tipo de operaciones ha ido aumentando a lo largo de los últimos años, y la incidencia de ETV sintomática se encuentra entre 0,8 y el 2,4% de los casos.^{8,68} En un estudio realizado sobre 5.554 pacientes, se encontró una tasa de mortalidad por EP del 0,21%, siendo ésta la única causa de muerte en la muestra estudiada. La mayoría de estos pacientes presentaron al menos otra comorbilidad, en su mayoría obesidad extrema (IMC ≥ 60) o estasis venosa severa.⁶⁹

Por otra parte, en cirugías menores como hernia o varices, la incidencia de ETV es muy baja, llegando a sugerir algunos autores que no es necesario el uso de tromboprofilaxis en este tipo de intervenciones.⁷⁰ El riesgo de ETV tras cirugía endoscópica ha sido menos estudiado, algunos autores clasifican a estos pacientes como de riesgo moderado o bajo.⁷¹

Introducción

La mortalidad es una consecuencia importante en este grupo, como pone de manifiesto el estudio de Tadlock y colaboradores comentado anteriormente, en el que el 36% de las muertes por EP identificadas, correspondían a pacientes quirúrgicos.⁵⁶

ETV tras cirugía oncológica

Los pacientes intervenidos por cirugía oncológica tienen un alto riesgo de presentar ETV postoperatoria. Al estado de hipercoagulabilidad que frecuentemente se asocia al cáncer, se suman la estasis venosa producida por la compresión tumoral y la lesión endotelial que puede causar la infiltración neoplásica. Además, las intervenciones que requieren estos pacientes, por lo general suelen ser complejas y de larga duración, lo que aumenta el riesgo de sufrir una ETV. La incidencia en estos pacientes, cuando no reciben profilaxis, puede ser de hasta el 40% para TVP y del 5% para EP.

Aunque el riesgo varía en función de la localización y el estadio tumoral, diversas publicaciones han encontrado una fuerte asociación entre ETV y cáncer de páncreas, gástrico, de pulmón y hematológico. En pacientes con cáncer abdominopélvico, una reciente revisión sistemática ha encontrado que la incidencia de ETV sintomática en el primer mes del postoperatorio se sitúa en torno al 2%.⁷

En pacientes intervenidos por cáncer esofagogástrico, la incidencia encontrada fue del 4,2%, y del 3,6% para el hepatobiliopancreático (HBP). En cuanto a la cirugía por cáncer colorrectal, la incidencia de ETV es superior a la encontrada en otro tipo de intervenciones, llegando a ser del 30% para TVP sin el uso de profilaxis, y del 1% para el EP.⁷² Aproximadamente un tercio de los casos de ETV en el paciente quirúrgico se diagnostican tras el alta hospitalaria.

Por otra parte, la gravedad de la ETV incrementa en este grupo, en el que el riesgo de recidiva es 1,48 veces mayor, así como el riesgo de muerte, que puede llegar a ser hasta 7 veces superior en paciente con cáncer que han sufrido una TVP.²⁵

1.4 Consecuencias de la ETV

La ETV puede desencadenar en graves consecuencias, tanto a corto como a largo plazo, como el síndrome postrombótico o la hipertensión pulmonar, que ocurre hasta en el 5% de los pacientes con EP, hemorragias, recidivas e incluso la muerte.

1.4.1 Corto plazo

Hemorragia

La aparición de hemorragias como consecuencia del tratamiento anticoagulante, es una complicación considerable en los pacientes que han sufrido una ETV. En el estudio Worcester, el 7,7% de los pacientes presentaron esta complicación durante los 30 días de seguimiento⁵⁹, y en torno al 6% en otro estudio prospectivo en el que se siguió a una cohorte de 687 pacientes tras el alta hospitalaria.⁷³

Guijarro y colaboradores, a partir de la información del CMBD, obtuvieron que el 1,2% de los pacientes sometidos a artroplastia de cadera y rodilla sufrieron hemorragia en el postoperatorio.⁷⁴ La no administración de tromboprolifaxis en la cirugía, favorece la aparición de trombos en el postoperatorio, cuyo tratamiento posterior con anticoagulantes en dosis altas, aumenta el riesgo de hemorragia, pudiendo ser fatal en muchas ocasiones. En el estudio mencionado, los pacientes que sufrieron hemorragia tras la artroplastia de rodilla, tuvieron 8,5 (IC 95% 3,6-20) veces mayor riesgo de muerte que aquellos que no tuvieron hemorragia, y para la artroplastia de cadera, el riesgo fue 6,4 (IC 95% 2,3-17) veces mayor.⁷⁴ Es de destacar también de este estudio, que de los 12 pacientes que sufrieron hemorragia mortal, un tercio habían presentado ETV, necesitando anticoagulación con heparina a dosis terapéuticas, lo que sin duda influyó en la aparición de la hemorragia.

Dada la importancia de esta complicación, y con el fin de poder prevenir su aparición, se han desarrollado varias escalas de estratificación del riesgo hemorrágico tras ETV. Así, en 1.990, Landefeld identificó como factores predictores de hemorragia el número de comorbilidades del paciente al inicio de la terapia, la edad de los que recibieron

Introducción

heparina intravenosa, el empeoramiento de la función hepática y el tiempo de protrombina o tromboplastina. A cada uno de los factores se asigna una puntuación, siendo la máxima posible 11 puntos. Una puntuación entre 0 y 2 indica bajo riesgo, entre 3 y 4 riesgo medio, y 5 puntos o más indican riesgo alto de hemorragia. Este modelo fue validado en una cohorte externa, demostrando una sensibilidad alta para predecir la hemorragia.⁷³

Posteriormente, Beyth y colaboradores⁷⁵ desarrollaron y validaron el *Bleeding Risk Index*, en el que identificaron como factores independientes para el riesgo hemorrágico la edad igual o superior a 65 años, hemorragia gastrointestinal previa, el accidente cerebrovascular y la presencia de una o más comorbilidades (infarto de miocardio reciente, insuficiencia renal, anemia severa o diabetes mellitus). Este índice clasificó a los pacientes en riesgo bajo (si no presentaban ninguno de los factores de riesgo), riesgo intermedio (si presentaban 1 o 2 factores) y riesgo alto (si presentan 3 o 4 factores). Otros autores han validado posteriormente este modelo, concluyendo su utilidad para discriminar a los pacientes con riesgo de hemorragia ayudando a decidir sobre la duración óptima de la terapia anticoagulante.⁷⁶

Tafur y colaboradores⁷⁷ desarrollaron otro modelo que estratifica el riesgo perioperatorio en pacientes anticoagulados, el *BleedMAP*, en el que se identificaron como factores predictores la hemorragia previa, ser portador de válvula mitral mecánica, cáncer activo y recuento bajo de plaquetas. Estos factores, evaluados junto con el consumo de fármacos anticoagulantes, permiten determinar el riesgo hemorrágico de un paciente.

En pacientes con cáncer, el riesgo de hemorragia es aún mayor, por lo que ha sido necesario estudiar qué factores afectan específicamente a esta población. Así, en 2.008, se publicó un trabajo basado en los datos del registro RIETE, para predecir riesgo de recurrencia o hemorragia en pacientes con cáncer que habían sufrido una ETV.⁷⁸ Según los resultados de este estudio, la inmovilización y hemorragia previa, la presencia de metástasis y el aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, fueron factores predictores de hemorragia en estos pacientes.

Aunque se recomiendan la evaluación perioperatoria tanto del riesgo de sufrir una ETV como de hemorragia, según una reciente publicación de la Clínica Mayo, ninguno de los modelos anteriores está validado en el paciente quirúrgico, por lo que su estimación

se hace en función de los factores de riesgo que presente el paciente y la intervención a llevar a cabo (Tabla 2).⁷⁹

Tabla 2. Factores de riesgo para hemorragia postoperatoria

Generales	Por procedimientos
Sangrado activo	Cirugía abdominal
Hemorragia previa	Sexo varón
Gastrointestinal: 7 días	Hemoglobina preoperatoria <13g/dl
Intracraneal: 12 meses	Neoplasia maligna
Intraocular: 2 semanas	Cirugía compleja
Otras: 3 meses	Pancreaticoduodenectomía
Hemorragia previa por procedimiento similar	Sepsis
Trastorno de la coagulación no tratado	Fuga pancreática
Fallo hepático o renal severo	Hemorragia centinela
Trombocitopenia	Resección hepática
Accidente cerebrovascular agudo	Nº de segmentos
Hipertensión no controlada	Resección extrahepática
Punción lumbar, anestesia epidural en las 4 horas previas o próximas 12 horas	Anemia/trombocitopenia preoperatoria
Fármacos anticoagulantes, antiplaquetas o trombolíticos	Cirugía cardíaca
Epistaxis y sangrado menstrual no son contraindicaciones para la tromboprofilaxis	Edad avanzada
Procedimientos en los que las complicaciones puedan tener graves consecuencias	IMC ≥ 25 kg/m ²
Craneotomía	Terapia antiplaquetaria
Cirugía o traumatismo de la columna vertebral	Cirugía no electiva
Procedimientos reconstructivos	Tiempo largo de bypass
	Nº injertos ≥ 5
	Operación distinta a bypass coronario
	Cirugía torácica
	Neumonectomía
	Resección extendida
	Neoplasia primaria o metastásica
	Cirugía ortopédica
	Dificultad para controlar el sangrado
	Dissección extensiva
	Revisión quirúrgica
	Cirugía traumatológica
	Daños severos en la cabeza
	Lesión de hígado o bazo
	Fractura de columna con hematoma epidural
	Fractura de pelvis

Mortalidad

La ETV tiene una alta morbilidad y mortalidad en la población, en especial en los pacientes que sufren su forma de presentación más grave, el EP. Se estima que entre 50.000 y 100.000 personas mueren en los Estados Unidos cada año a causa del EP.^{3,5}

Introducción

Durante la década de los 80 y 90, la mortalidad anual a causa del EP descendió un 30%, pasando de 35.750 muertes al inicio del periodo (año 1.979) a 24.947 en 1.998, aunque continúa siendo elevada.⁸⁰

En Europa, la ETV es causa de aproximadamente el 12% de las muertes anuales, variando entre el 10% y el 14% según el país. Se estima que hay 761.697 casos anuales de ETV sintomática (casi medio millón de TVP y cerca de los 300.000 casos de EP), 370.012 muertes cada año relacionadas con la ETV, de las que aproximadamente un tercio corresponden a pacientes hospitalizados.⁴⁵ Prandoni y colaboradores, en 1.997 realizaron un estudio en el que siguieron durante 8 años a una cohorte de pacientes que habían sufrido una TVP, encontrando una supervivencia al final del periodo de seguimiento del 69%.²⁵

En 1.999, Heit y colaboradores, en el estudio poblacional realizado sobre pacientes con ETV, encontraron una tasa de mortalidad a los 3 meses del 15%. En este mismo estudio, la supervivencia a corto plazo para la TVP estuvo entre el 95% y 97%, y entre el 77% y 94% para el EP. En cuanto a la supervivencia a largo plazo, se encontraron cifras entre el 61% y 75% para ambas formas de presentación.⁸¹ Posteriormente, el estudio Worcester encontró que la mortalidad para los pacientes con ETV durante el ingreso fue del 4%, mientras que a los 30 días fue del 6,6%.⁵⁹

En 2.013, Tagalakis y colaboradores, en el estudio poblacional Q-VTE, realizado sobre una base de datos administrativa en Canadá, encontraron que la tasa de mortalidad a los 30 días para los pacientes que habían sido diagnosticados de ETV fue del 10,6%, y del 23% al año. Para los pacientes con cáncer y diagnóstico de ETV, la supervivencia al año fue del 47%.⁸²

En los Países Bajos, la mortalidad para pacientes que habían sufrido ETV fue de 22,7 por 1.000 personas año. Comparando con un grupo control, el riesgo de morir fue 4 veces mayor (IC 95% 3,7-4,3), y de 5,5 para pacientes que además del ETV presentaban neoplasias malignas (IC 95% 5-6,1). El riesgo se mantuvo alto hasta 8 años después del diagnóstico de ETV, incluso para pacientes que no tenían otras comorbilidades.⁸³ Un estudio realizado en España con la información registrada en el CMBD, encontró una tasa de mortalidad del 11,6% para EP y del 2,3% para TVP en el periodo 1.999-2.005.⁸⁴

Respecto al paciente quirúrgico, el EP podría ser responsable del 10% de las muertes intrahospitalarias, según lo publicado en el estudio de Sandler y colaboradores. En el también destaca que el 24% de los pacientes fallecidos por EP, habían sido sometidos a cirugía en la semana previa a la muerte.⁵⁰ También el estudio llevado a cabo por Tadlock y colaboradores en California, mostró que el 36% de las muertes por EP se produjeron en pacientes quirúrgicos.⁵⁶

El estudio del grupo VITAE, se estimó al final del periodo de seguimiento una cifra de muertes atribuible a la ETV de 370.012, de las que el 7% correspondieron a ETV que estaban siendo tratadas, 34% por diagnóstico principal de EP y 59% de las muertes fueron a causa de EP secundaria debido a ETV no tratada. El 71% de las muertes se produjeron durante el ingreso hospitalario, mientras que un 29% acontecieron tras el alta del paciente.⁴⁵

1.4.2 Largo plazo

Síndrome postrombótico

El síndrome postrombótico (SPT) es una complicación tardía de la TVP, que suele presentarse entre el primer y segundo año después de haber sufrido el episodio de ETV. Se trata de una serie de alteraciones en la circulación venosa, que se manifiesta como insuficiencia venosa crónica, bien por insuficiencia valvular, o por oclusión del sistema venoso profundo. Se manifiesta con edema, dolor, ectasias venosas y piel indurada.

En la actualidad, se desconocen los factores que influyen en la presentación del SPT, siendo la TVP el único factor de riesgo identificado. Se estima que entre el 17% y el 50% de los pacientes que han sufrido una TVP pueden desarrollar SPT.^{85,86} Dado que los estudios con seguimientos prospectivos largos son menos frecuentes, y el SPT se presenta de forma tardía, se desconoce con exactitud la verdadera cifra de pacientes a los que afecta. Asimismo, en muchas ocasiones su diagnóstico no difiere claramente del de la TVP recurrente, lo que puede infraestimar su verdadera incidencia.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es la secuela más grave que puede presentarse tras un EP. Se caracteriza por la aparición de trombos que ocasionan una obstrucción de las válvulas, impidiendo el reflujo. Sus síntomas más frecuentes son la intolerancia al ejercicio, la disnea, fatiga, dolor torácico, síncope recurrente durante el ejercicio o al toser, la hemoptisis y el vértigo.

Es una complicación de presentación tardía, cuya incidencia acumulada está entre el 1% y el 5% en los dos años siguientes al EP. Su pronóstico es muy grave, con una mortalidad superior al 50% durante el primer año tras el diagnóstico para aquellos pacientes con cifras de presión arterial pulmonar superior a 50 mmHg.^{87,88}

Enfermedad tromboembólica crónica pulmonar

En los últimos años ha surgido el término enfermedad tromboembólica crónica (ETEC) pulmonar, que se utiliza para denominar a los pacientes con lesiones trombóticas persistentes, que. Sus síntomas son similares a los de la HPTEC; limitación de la tolerancia al esfuerzo, atribuible a disfunción vascular pulmonar. Esta disfunción se pone de manifiesto durante el esfuerzo, por lo que las pruebas diagnósticas realizadas en reposo suelen estar dentro de la normalidad, por lo que estos pacientes no muestran hipertensión pulmonar en reposo. La prevalencia es desconocida, y los criterios para diagnosticarla no están claramente establecidos.⁸⁹

Disfunción ventricular derecha

La disfunción ventricular derecha es una consecuencia grave en los pacientes que han sufrido un EP, llegando a producirse hasta en el 45% de los casos. El EP provoca un incremento de la carga sobre el ventrículo derecho, al verse la circulación arterial pulmonar obstruida por el trombo. El ventrículo derecho compensa esta obstrucción aumentando la presión de la arteria pulmonar por encima de 40 mmHg. Este incremento de la carga empeora con la hipoxia, producida por el trombo, causando vasoconstricción por la liberación de serotonina, tromboxano o histamina. Cuando la sobrecarga alcanza

su nivel crítico, el ventrículo derecho se dilata, el ventrículo izquierdo no recibe suficiente flujo y disminuye el suministro a las arterias coronarias. La perfusión para el ventrículo derecho cae, por la disminución de la producción a las arterias coronarias y el aumento de la presión intramuscular, lo que impide el flujo de la arteria coronario, produciendo isquemia ventricular derecha.⁹⁰ De los pacientes que sufren isquemia tras EP, la mortalidad es aproximadamente del 25% en el caso de pacientes normotensos, y hasta del 65% si se produce hipotensión.

Recidiva

La ETV suele con frecuencia puede causar recidivas, especialmente entre los 6 y 12 meses posteriores al primer episodio, aunque estas pueden presentarse hasta 10 años después de haber sufrido el primer episodio.

La incidencia acumulada de recidiva tras la interrupción de la terapia anticoagulante en pacientes que han sufrido un ETV, oscila entre el 5 y el 30% a los 5 años. Si la ETV se produjo posterior a una cirugía, el riesgo es menor, entre el 1% al año y del 3% a los 5 años de seguimiento.⁹¹ En 1997 Prandoni encontró una tasa de recidiva en pacientes que habían sufrido TVP del 17,2%, 24,3% y 29,7% a los 2, 5 y 8 años respectivamente.²⁵ El estudio Worcester, realizado en una cohorte de 587 con diagnóstico de ETV, tanto médicos como quirúrgico, encontró una incidencia de recidiva del 4,8% en el primer mes.⁵⁹

Entre los factores que incrementan el riesgo de recidiva de ETV tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, se encuentran la edad avanzada, valores altos de IMC, el cáncer o la neurocirugía.⁹² En pacientes con cáncer, el riesgo de complicaciones tras haber sufrido una ETV aumenta. Así, según un estudio realizado con el registro RIETE, que estudiaba pacientes con cáncer que habían sufrido una ETV, se encontró que el riesgo de ETV recurrente se relacionó con la edad menor de 65 años, o el diagnóstico reciente de cáncer (< 3 meses).⁹³

1.5 Modelos de estratificación del riesgo de ETV en el paciente quirúrgico

Modelos de estratificación del riesgo en cirugía general

Respecto a los factores de riesgo identificados previamente por los distintos estudios, se han desarrollado modelos que permiten predecir el riesgo individual de un paciente. Dependiendo de sus características, estos modelos permiten pronosticar el riesgo de ETV, permitiendo entre otros beneficios, proponer una mejor estrategia del manejo de la tromboprolifaxis en estos pacientes.

En 1.991, Caprini y colaboradores proponen un modelo individualizado de estratificación del riesgo, basándose en los diferentes factores de riesgo para la ETV postoperatoria existentes en la literatura científica. Este modelo ha sufrido diversas modificaciones desde entonces, siendo la más utilizada la versión de 2.005,⁹⁴ compuesta por 40 ítems, a los que asigna entre 1 y 5 puntos, en función del peso (Tabla 3). Una vez calculada la puntuación total, se establecen puntos de corte que estratifican el nivel de riesgo, siendo riesgo bajo si la puntuación total es menor o igual a 1 punto, moderado si es de 2 puntos, alto si es de 3 a 4 puntos y muy alto si es mayor o igual a 5.⁹⁵

El modelo de Caprini ha sido validado en diversas especialidades como cirugía otorrinolaringológica⁹⁶, plástica y reconstructiva⁹⁷ o ginecológica.⁹⁸ Bahl y colaboradores,⁹⁹ basándose en datos de pacientes hospitalizados del registro *National Surgical Quality Improvement Program* (NSQUIP), calcularon el riesgo de ETV en una serie retrospectiva de 8.216 pacientes, demostrando la validez del modelo para estimar el riesgo individualizado en distintos tipos de cirugías, como general, vascular y urológica.⁹⁹

También Pannucci⁹⁷ validó el modelo en una serie de pacientes intervenidos por cirugía plástica y reparadora, encontrando que el 11,3% de los que tenían alto riesgo según el modelo Caprini, presentaron ETV postoperatoria. Además, se encontró que más del 50% de los pacientes clasificados con riesgo alto, presentaron la ETV después de las dos semanas de la intervención.

Tabla 3. Modelo de estratificación del riesgo propuesto por Caprini en 2.005

1 punto	2 puntos
Edad 41-60 años	Edad 60-74 años
Cirugía menor	Cirugía artroscópica
Cirugía mayor (< 1 mes)	Malignidad
Varices	Cirugía mayor (> 45 minutos)
Enfermedad inflamatoria intestinal	Cirugía laparoscópica (> 45 minutos)
Piernas hinchadas	Encamamiento (> 72 horas)
IMC >25	Fractura enyesada (< 1 mes)
Infarto agudo de miocardio	Acceso venoso central
insuficiencia cardíaca congestiva (< 1 mes)	5 puntos
Sepsis (< 1 mes)	Artroplastia de las extremidades inferiores
Enfermedad pulmonar severa (< 1 mes)	Fractura de cadera, pelvis o pierna (< 1 mes)
Función pulmonar anormal (EPOC)	Hemorragia (< 1 mes)
Paciente medico encamado	Traumatismo múltiple (< 1 mes)
3 puntos	Lesión medular aguda (< 1 mes)
Edad > 75 años	
ETV previa (TVP o EP)	Solo para mujeres (1 punto cada uno)
Historia familiar de ETV	Anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva
Factor V Leiden	Embarazo o postparto (último mes)
Protrombina 20210A	Aborto espontaneo recurrente (≤ 3 meses), parto prematuro o crecimiento intrauterino restringido
Homocisteína sérica elevada	
Lupus	
Anticuerpos anticardiolipina elevados	
Trombocitopenia	
Otras trombofilias congénitas o adquiridas	

Lobastov y colaboradores¹⁰⁰ también aplicaron el modelo propuesto por Caprini en un grupo de pacientes con alto riesgo quirúrgico, intervenidos por neurocirugía o cirugía mayor abdominal, a los que se realizó un seguimiento prospectivo. La puntuación media de estos pacientes fue de 9,5, y se encontró una incidencia global de ETV del 28%. En el grupo con puntuaciones más altas, entre 12 y 15, la incidencia fue del 65%.

Posteriormente se han publicado actualizaciones a esta primera versión del modelo Caprini,¹⁰¹ modificando la puntuación asignada a algunos de los ítems, e incluyendo otros. No obstante, estas actualizaciones no han sido tan ampliamente validadas, o no se han aplicado a algunos tipos de cirugías, por lo que la versión del 2.005 sigue siendo la más aceptada, y es la que se incluye en las recomendaciones de la guías ACCP para la prevención de la trombosis.¹⁰²

Kucher¹⁰³ en 2005 desarrolló un modelo de estratificación del riesgo de ETV para el paciente quirúrgico que incluye únicamente 8 factores, a los que asigna de 1 a 3 puntos

Introducción

según su peso en el modelo. Se asigna 1 punto a la edad avanzada, obesidad, encamamiento, terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos orales clasificados; 2 puntos a la cirugía mayor; 3 puntos al cáncer, antecedentes de ETV o hipercoagulabilidad (Tabla 5). Se considera que el paciente tiene alto riesgo si la puntuación total es superior a 4 puntos. Los investigadores implementaron este modelo en un sistema electrónico de alertas, y lo compararon con un grupo que no lo utilizó, demostrando que la incidencia de ETV en los 90 días siguientes al alta fue del 4,9%, mientras que en otro grupo que no utilizó el sistema electrónico, fue de 8,2%. En el estudio, tasa de ETV se redujo en un 41%. A pesar de que la simplicidad de este modelo lo hace especialmente útil en la práctica clínica, su sensibilidad no es demasiado buena, indicando que hay que tener en cuenta otros muchos factores que incrementan el riesgo de ETV.

Tabla 4. Modelo de Kucher para la evaluación del riesgo de ETV

Factor de riesgo	Puntos
Edad avanzada	1
Obesidad	1
Reposo en cama	1
Terapia hormonal sustitutiva o anticonceptivos orales	1
Cirugía mayor	2
Cáncer	3
ETV previo	3
Hipercoagulabilidad	3

Posteriormente Rogers y colaboradores¹⁰⁴ desarrollaron otro modelo que incluye 15 factores preoperatorios y propios de la intervención quirúrgica, como el riesgo anestésico del paciente, el tipo de intervención y valores analíticos (niveles de hematocrito, bilirrubina, o albúmina entre otros). A cada factor se le asigna una puntuación entre 0 y 9, y la puntuación global obtenida se estratifica en riesgo bajo (entre 1 y 6 puntos), moderado (de 7 a 10 puntos) o alto (> 10 puntos). Este modelo, pese a ser más corto que otros, solo se ha validado externamente en población ginecológica,¹⁰⁵ no habiéndose aplicado a otros grupos quirúrgicos, por lo que su uso está menos extendido que otros modelos como el de Caprini.

Ianuzzi¹⁰⁶ desarrolló un modelo de riesgo de ETV para el paciente quirúrgico no sometido a cirugía ortopédica, utilizando la información de los pacientes incluidos en la base de datos NSQUIP, que permite identificar qué pacientes tienen mayor riesgo de

presentar ETV tras el alta, y por tanto se beneficiarían de una tromboprofilaxis extendida. Los factores que formaron el modelo fueron la edad igual o superior a 58 años, el uso de esteroides, la duración de la intervención, la obesidad ($IMC \geq 30$), estado funcional, tabaquismo y días de ingreso. A cada factor se asignó una puntuación según la *odds ratio* obtenida en el modelo de regresión logística multivariante (Tabla 6). La puntuación final obtenida para cada paciente se estratificó en riesgo bajo (de -1 a 8 puntos), medio (de 9 a 13) y alto (≥ 14 puntos). El modelo fue validado mostrando una buena capacidad predictiva (estadístico-c 0,71).

Tabla 5. Modelo de Iannuzzi para la evaluación del riesgo de ETV

Variables		Puntos
Uso de esteroides		4
Edad ≥ 58 años		2
Tiempo operación ≥ 100 minutos		2
Estado funcional dependiente		2
IMC ≥ 30		2
Fumador		-1
Días desde la operación hasta el alta	Complicaciones mayores	
0-1	Si	5
	No	0
1-3	Si	10
	No	2
4-6	Si	12
	No	6
7-8	Si	11
	No	8
9-14	Si	10
	No	8

Pannucci y colaboradores,¹⁰⁷ desarrollaron un modelo de estratificación del riesgo de ETV para pacientes sometidos a cirugía ambulatoria, que no requiere ingreso hospitalario. Aunque generalmente este tipo de intervenciones son consideradas de menor riesgo, por ser menos invasivas o implicar una deambulación más temprana, estos pacientes también constituyen un grupo de interés. Este estudio encontró que los factores que incrementaban el riesgo de ETV tras cirugía ambulatoria son la edad avanzada, el tiempo de operación (≥ 2 horas), la obesidad extrema ($IMC \geq 40$), cáncer activo, cirugía artroscópica, embarazo y cirugía de varices. La puntuación global estratifica el riesgo del paciente en bajo (0-2 puntos), moderado (3-5 puntos), alto (6-10 puntos) o muy alto (>11 puntos).

Introducción

Una reciente publicación de la Clínica Mayo⁷⁹ revisa los diferentes modelos de estratificación del riesgo de ETV, y recomienda el uso del propuesto por Caprini en 2.005, dada su facilidad de aplicación y que ha sido validado ampliamente en numerosos estudios y en distintos grupos quirúrgicos.

Modelos de estratificación del riesgo en el paciente oncológico no quirúrgico

El cáncer y su tratamiento constituyen en si un factor de riesgo de desarrollo de ETV. Los pacientes con cáncer pueden tener hasta 4 veces mayor riesgo de sufrir ETV, mientras que el tratamiento con quimioterapia aumenta el riesgo hasta 6,5.¹⁰⁸

Khorana y colaboradores¹⁰⁹ desarrollaron un modelo específico para pacientes que recibían quimioterapia de forma ambulatoria, en el que fueron identificados como factores de riesgo para la ETV, la localización del cáncer (alto riesgo para cáncer ginecológico, de pulmón, linfoma, vejiga y testicular; muy alto riesgo para estómago y páncreas), recuento de plaquetas antes de la quimioterapia ($\geq 350 \times 10^9/L$), niveles de hemoglobina ($<100g/L$) o uso de factores de crecimiento de los glóbulos rojos, recuento de leucocitos antes de la quimioterapia ($>11 \times 10^9/L$) y un IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. A la localización del cáncer de alto riesgo se le asignan 2 puntos, y al resto de factores 1. La puntuación final se categorizó en riesgo bajo (0 puntos), intermedio (1-2 puntos) y alto (≥ 3 puntos). Existe controversia entre los oncólogos acerca de este modelo, que al ser tan simplificado, perdería precisión, Así, se han propuesto algunas modificaciones añadiendo biomarcadores, como la P-selectina, e incluso involucrando la genómica.

Modelos de estratificación del riesgo en cirugía oncológica

El modelo de Caprini ha sido también validado en algunos tipos de cirugía oncológica, como la torácica, demostrando un buen funcionamiento para predecir ETV en pacientes sometidos a cirugía por cáncer de esófago y pulmón,¹¹⁰ o en cirugía endoscópica del cáncer colorrectal.¹¹¹

En cirugía por cáncer ginecológico, Stroud y colaboradores lo aplicaron en una cohorte de 1.123 pacientes, de las que un 3,3% sufrieron ETV, siendo el 92% de ellas clasificadas como de alto riesgo, según el score de Caprini.⁹⁸ La aplicación del modelo

Caprini en cirugía oncológica, tiene algunas limitaciones, debido que en ciertas especialidades, como la cirugía por cáncer ginecológico, clasifica a la mayoría de las pacientes como de alto riesgo, ya que todas obtienen una puntuación muy alta. Por esta razón algunos autores señalan la necesidad de desarrollar otros modelos específicos para este grupo.^{105,112} Así, Shi y colaboradores, sugieren la subestratificación de los pacientes con puntuación de alto riesgo (≥ 5 puntos) en dos grupos, de 5 a 7 puntos, y > 7 puntos, que junto a la medición del dímero-D antes de la intervención ($> 1,5 \mu\text{g/mL}$) mejoran la predicción del riesgo de ETV para estas pacientes.¹¹³

Un reciente estudio publicado por Wang y colaboradores, desarrolló un modelo para pronosticar el riesgo de ETV en pacientes sometidos a cirugía por cáncer ginecológico, encontrando como factores predictores la edad, el dímero-D, el IMC, el método quirúrgico empleado en la cirugía y la duración de la misma. A partir de estas variables, mediante un nomograma, se puede calcular la probabilidad individual de un paciente para sufrir una ETV, a partir de la puntuación total obtenida, con una gran capacidad predictiva para el modelo creado (*C-index* 0,721).¹¹⁴

Otros autores han desarrollado un modelo específico para estratificación del riesgo en pacientes intervenidos por cáncer HBP, identificando factores predictores al alta como la raza, el IMC, la localización del cáncer, la duración de la cirugía o la necesidad de transfusión, con una capacidad predictiva moderada (área bajo la curva ROC=0,630).¹¹⁵

1.6 Historia natural de la ETV postoperatoria

Aunque durante décadas se consideró que el riesgo de ETV se circunscribía al periodo de hospitalización o hasta la supuesta plena deambulacion del paciente, posteriormente, varios estudios demuestran que el riesgo de ETV se mantiene elevado al menos 3 meses después del postoperatorio.

Cirugía general

Sweetland y colaboradores, en el *Million Women Study*,¹ realizaron un seguimiento a casi un millón de mujeres en Reino Unido, de las cuales 239.614 habían

Introducción

sido intervenidas quirúrgicamente. Durante el seguimiento, 5.689 mujeres fueron diagnosticadas de ETV (0,6%), el 16% de los casos en las 12 semanas posteriores a la cirugía. Las mujeres intervenidas tuvieron 40 veces mayor riesgo de ETV en la primera semana, y 110 veces superior durante la tercera. El riesgo disminuye a partir de la tercera semana, aunque se mantuvo sustancialmente elevado hasta la semana 12, tanto para TVP como para EP.

En un estudio retrospectivo sobre una base de datos administrativa, Spyropoulos¹¹⁶ analizó 172.320 pacientes tras el alta por intervención quirúrgica, incluyendo cirugía ortopédica y abdominal. La tasa de ETV fue del 4,7% y 3,1% respectivamente. El tiempo mediano hasta la detección de la ETV fue de 51 días, ocurriendo más rápidamente en los pacientes ortopédicos, con una mediana de 30 días después de la operación, que para los pacientes intervenidos por cirugía abdominal, con 65 días. En este estudio, solo el 12,6% de los pacientes intervenidos por cirugía abdominal tenían cáncer, lo que nos indica que el riesgo de ETV en pacientes operados por cirugía no oncológica ni ortopédica, se mantiene elevado más de dos meses después de la intervención, momento tras el cual se producen más de la mitad de los casos detectados.

Goldhaber y colaboradores, en un registro de más de 5.000 pacientes con TVP confirmada por ultrasonografía, encontraron que el de los pacientes que habían sido sometidos a cirugía previa, la mediana de tiempo desde la intervención hasta el diagnóstico de TVP fue de 8 días para aquellos a los que se detectó durante el ingreso hospitalario, y de 21 días para los casos en los que ocurrió tras el alta.⁶⁴

Un reciente estudio de Babic y colaboradores, que realiza un seguimiento de pacientes intervenidos por cirugía de las glándulas suprarrenales, encontró que la mediana de tiempo desde la intervención hasta el diagnóstico de ETV fue de 4 días, aunque se detectaron casos hasta los 25 días posteriores a la cirugía. Esta cifra fue muy superior en los pacientes que además presentaron Síndrome de Cushing, que demostró ser un factor de riesgo para ETV, con una mediana de 14,5 días.¹¹⁷ En una cohorte de pacientes intervenidos por hepatectomía, en los que el 2,8% presentó ETV postoperatoria (seguimiento a 30 días), el tiempo mediano desde la cirugía hasta la detección fue de 14 días.¹¹⁸

La EP se presenta de forma más precoz, como pone de manifiesto el estudio de Sandler y colaboradores, en el que el tiempo medio desde la cirugía hasta la muerte por EP fatal fue de 6,9 días.⁵⁰ En el estudio de Tadlock y colaboradores, el tiempo medio desde la cirugía hasta la muerte por EP fatal fue de $12,4 \pm 13,4$ días para los pacientes sometidos a cirugía de urgencia, y de $12,2 \pm 13,2$ para cirugías programadas.⁵⁶

En muchas ocasiones, los estudios no recogen información sobre los tiempos de presentación desde la cirugía hasta la ETV en días, discriminando únicamente si el evento ocurrió antes o después del alta hospitalaria, lo que también ofrece información relevante sobre la historia natural de la ETV. Así, por ejemplo, el estudio de Amin y colaboradores, en pacientes intervenidos por cirugía abdominal y ortopédica, encontró que el 40% de los casos de ETV postoperatoria se produjeron tras el alta hospitalaria, siendo la duración media del ingreso de 3,5 días para los casos intervenidos por cirugía abdominal, y de 3,6 para la ortopédica.¹¹⁹ El estudio de Tadlock y colaboradores reveló que el del total de autopsias analizadas correspondientes a pacientes quirúrgicos con EP, la muerte se produjo tras el alta hospitalaria en el 20,3% de los casos.⁵⁶

Cirugía oncológica

En cirugía oncológica, la ETV se presenta de forma más tardía. Según resultados del registro RIETE, donde el seguimiento es mayor que en otros estudios (mínimo de 3 meses), Arcelus y colaboradores encontraron que el tiempo medio de presentación de ETV para pacientes sometidos a cirugía por cáncer fue de 24 días.¹²⁰ Basándose en la información de este mismo registro, Bustos y colaboradores¹²¹ analizaron una cohorte de pacientes intervenidos por cirugía oncológica abdominal, comprobando que el 38% de los casos de ETV sintomática fueron diagnosticados pasados 30 días de la intervención, El tiempo medio transcurrido entre la intervención y la detección de la ETV fue de 26,4 días.

En cáncer colorrectal, un estudio que realizó un seguimiento de 52.555 pacientes durante un mes, encontró una tasa de casos ETV postoperatoria del 2,47%.¹²² El número mediano de días desde la intervención hasta el diagnóstico de ETV fue de 17 días para la TVP y 16 para el EP. En esta cohorte, el tiempo medio de ingreso fue de 7 días, y el 49%

Introducción

de los pacientes recibieron trombopprofilaxis farmacológica por un tiempo inferior o igual a 7 días tras la intervención.

El estudio @RISTOS¹²³ analizó una serie de 2.373 pacientes intervenidos de cirugía por cáncer, general, urológica o ginecológica. La incidencia de ETV postoperatoria en este grupo fue del 2,1% (2,83% en cirugía general, 2% en ginecológica y 0,87% en urológica). El 40% de los eventos se detectaron después de 21 días tras la cirugía. El tiempo medio desde la intervención hasta el diagnóstico de ETV fue de 17,2±14 días.

Peedicayil y colaboradores¹²⁴ siguieron durante 3 meses a una cohorte de 4.158 mujeres intervenidas por cirugía mayor por cáncer ginecológico. La incidencia de ETV en ese periodo fue del 4%. El tiempo mediano desde la cirugía hasta la ETV fue de 18 días. El 24% de los casos ocurrieron durante la primera semana, el 40% entre los días 8 y 28, y el 36% entre el 29 y los 90 días.

En pacientes sometidas a cistectomía radial por cáncer de vejiga, se encontró una incidencia de ETV a los 30 días del 6%. En esta serie, el tiempo medio desde la cirugía hasta la detección fue de 15,2 días, detectándose el 55% de los casos tras el alta hospitalaria.¹²⁵ En pacientes sometidos a cirugía por cáncer de pulmón, la incidencia de ETV postoperatoria (a los 60 días) fue del 5,2%, produciéndose el 33,3% de los eventos tras el alta hospitalaria.¹²⁶

En un reciente estudio que siguió a una cohorte de 535.992 pacientes sometidos a cirugía por cáncer, la incidencia de ETV a los 90 días fue del 1,7%, y del 2,3% a los 180 días,¹²⁷ lo que pone de manifiesto que la evolución de la ETV tras cirugía oncológica se presenta de forma más tardía, pudiendo presentarse hasta 6 meses después de la intervención.

1.7.Forma de presentación clínica de la ETV

La ETV puede presentarse en forma de TVP, cuando el trombo se origina y se mantiene en las venas de las piernas, o como EP, su forma más grave, cuando el trombo

se desprende, parcial o totalmente, y se desplaza por el torrente sanguíneo hacia las ramas de las arterias pulmonares. En ocasiones se puede manifestar como TVP y EP de forma simultánea.

Los estudios de autopsias muestran que aproximadamente una cuarta parte de las ETV encontradas se presenta como TVP, un tercio como EP, y en la mayoría de las ocasiones (44,6%), ambas formas estaban presentes.⁵¹ En el paciente quirúrgico, resultados del registro RIETE han encontrado que aproximadamente la mitad de los casos se presentan como EP.¹²⁰

1.7.1 Trombosis venosa profunda

Los síntomas y signos más comunes de la TVP percibidos por el paciente son dolor o hinchazón en el miembro afectado, aumento de la temperatura de la zona o cambios en el color de la piel. El dolor en el miembro inferior puede causar impotencia funcional y taquicardia sin fiebre (signo de Mahler), dolor en la parte alta de la pantorrilla al realizar la dorsiflexión forzada del pie con la rodilla flexionada (signo de Homan), o durante el aplastamiento de los músculos de la pantorrilla (signo de Neuhoff), dolor al comprimir la masa muscular contra el plano óseo (signo de Olow) o dolor a la extensión pasiva del pie por debajo de 45° (signo de Rosenthal).¹²⁸

Ninguno de estos síntomas o signos son específicos de manera aislada, no permitiendo establecer el diagnóstico de TVP, por lo que deben realizarse otras pruebas de confirmación de imagen y de laboratorio. Entre éstas, destaca la detección del dímero D en plasma, cuyos valores elevados predicen la presencia de TVP. No obstante, es frecuente encontrar valores altos de dímero D en otros pacientes, como embarazadas, cáncer o infecciones graves, lo que hace que se detecten muchos falsos positivos con esta prueba. Se han desarrollado varios modelos predictivos que, junto con el valor del dímero D, permiten estimar la probabilidad de sufrir una ETV en un paciente sintomático. Así, modelos como el de Wells,¹²⁹ el desarrollado por Lennox¹³⁰ y colaboradores o el de Ruiz Giménez,¹³¹ han sido utilizados con este fin. No obstante, la aplicación de estos modelos por sí solos, no permiten el diagnóstico certero de TVP, siendo necesaria la realización de pruebas de imagen.

Introducción

Entre las técnicas de imagen, se encuentra la **flebografía ascendente con contraste**, procedimiento que permite detectar los posibles trombos con la realización de un venograma, tras haber inyectado un colorante mediante catéter, a través de las venas o médula ósea. Esta técnica, a pesar de tener una alta sensibilidad y especificidad, tiene la limitación de ser un procedimiento invasivo y que requiere tiempo y pericia, pudiendo llegar a producir flebitis o TVP hasta en el 4% de los casos por irritación del endotelio venoso por el contraste inyectado, además de que puede provocar posibles reacciones al contraste.

Otra de las técnicas utilizadas para el diagnóstico de ETV es la **ecografía Doppler**, que a través de ondas sonoras de alta frecuencia, permite calcular el flujo en los vasos sanguíneos, midiendo la proporción de cambios en su frecuencia. Esta técnica no invasiva es ampliamente utilizada en el ámbito hospitalario, permitiendo detectar la presencia de trombos con una alta sensibilidad y especificidad, por lo que se ha convertido en la prueba de elección ante un paciente con sospecha clínica de TVP. Entre sus limitaciones, podemos destacar que es dependiente del equipo y operador, y que presenta menor sensibilidad para las trombosis de localización distal a la rodilla y las venas de la pelvis.

1.7.2 Embolismo pulmonar

El EP se produce cuando un trombo se desprende y se convierte en un émbolo que, desde alguna vena del cuerpo, normalmente de la pierna, fluye hasta los pulmones, obstruyendo alguna de las arterias pulmonares. Este bloqueo de flujo sanguíneo a los pulmones compromete la oxigenación de la sangre, obstaculiza el flujo en la arteria afectada, y en casos de émbolos de gran tamaño como los denominados en “silla de montar”, que cabalgan sobre la bifurcación del tronco principal de la arteria pulmonar, puede llegar a producir la muerte.

Entre los síntomas más característicos percibidos por el paciente se encuentran la tos, disnea, dolor en el tórax, hemoptisis o pérdida de conocimiento. Los signos clínicos más comunes son la taquicardia y el aumento de la frecuencia respiratoria, sin embargo, en muchas ocasiones, el EP no produce síntoma alguno en el paciente, o de hacerlo, son leves, por lo que no le da la suficiente relevancia y el diagnóstico pasa desapercibido. La

inespecificidad de estos signos y síntomas, que pueden aparecer tanto en el EP como en otras enfermedades, hacen que sea difícil su detección, siendo necesaria la realización de pruebas específicas para establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Entre las pruebas diagnósticas ante la sospecha de un EP, se han utilizado clásicamente la radiografía de tórax, la electrocardiografía y la gasometría arterial, aunque más recientemente se han aplicado otras técnicas que permiten detectar el EP con mayor sensibilidad.

La **arteriografía pulmonar** es una prueba de imagen, que mediante rayos X permite ver el interior de las arterias, aplicando previamente un contraste mediante catéter. El contraste permite detectar si existe algún bloqueo del flujo sanguíneo. Tiene una alta fiabilidad, aunque tiene como limitación que es una técnica invasiva, puede producir reacciones al contraste e incluso existe un leve riesgo de formación de trombo alrededor del catéter, o bloqueo del vaso sanguíneo. Así, es raramente utilizada en la actualidad.

Otra técnica clásica utilizada para el diagnóstico de EP es la **gammagrafía de ventilación/perfusión**. Esta técnica consta de dos pruebas, que pueden realizarse juntas o por separado. La gammagrafía de perfusión, consiste en la inyección venosa de un radioisótopo (Tecnecio 99m), cuyas partículas se pueden detectar en el flujo arterial de los pulmones a través de un escáner. Por otro lado la gammagrafía de ventilación, realiza la misma función, pero mediante la inhalación de un gas radiactivo (Xenón-133). Los riesgos de ambas pruebas son mínimos, ya que el organismo elimina los radioisótopos en unos días. La comparación de las dos técnicas permite visualizar áreas del pulmón que reciben ventilación pero no perfundidas.

La técnica más utilizada en la actualidad es la **angiotomografía computarizada pulmonar**. Estas técnicas de imagen, surgidas a principio de los años 90 del siglo pasado, permiten la visualización del émbolo alojado en las ramas de la arteria pulmonar en forma de defecto de perfusión del contraste. El desarrollo tecnológico ha permitido que el grosor de los cortes es cada vez más preciso, y la velocidad en la toma de imágenes sea mucho mayor, aunque la visualización de regiones subsegmentarias sigue siendo limitada.

La **tomografía computarizada multidetector**, es una técnica de última generación, que permite reconstruir imágenes tridimensionales del cuerpo entero en unos

segundos. Tiene la ventaja de ser una técnica no invasiva, rápida y de resolución de hasta 0,5 mm, permitiendo evaluar de forma precisa los vasos pulmonares hasta niveles subsegmentarios, y la detección de émbolos pulmonares con una alta sensibilidad y especificidad.

1.8 Prevención de la ETV postoperatoria

Los métodos utilizados para prevenir la ETV en el paciente quirúrgico consisten en una serie de medidas tanto físicas como farmacológicas. Los métodos farmacológicos, basados en el mecanismo de acción anticoagulante, se administran para contrarrestar el estado de hipercoagulabilidad frecuente en una intervención. Los métodos físicos o mecánicos, tienen como objetivo acelerar el flujo venoso y evitar la dilatación de las venas profundas y la estasis, durante el periodo en el que el paciente está inmovilizado.

1.8.1. Métodos farmacológicos

La heparina no fraccionada (HNF) es una molécula compleja de efecto anticoagulante, que acelera y potencia el efecto inhibitor que la antitrombina tiene sobre el factor X y el factor II (trombina). Un meta-análisis demostró que la incidencia de ETV postoperatoria en los pacientes a los que se administró HNF en el postoperatorio fue del 22%, frente al 9% en los que no recibieron profilaxis. La incidencia de EP fue del 2% y 1,3% respectivamente. Sin embargo, las complicaciones hemorrágicas fueron mayores en los pacientes que recibieron HNF.⁵⁸ El uso de HNF presenta algunas desventajas, como su escasa biodisponibilidad al ser administrada por vía subcutánea, la variabilidad entre pacientes en la dosis-respuesta y la pauta de administración, ya que son necesarias de 2 a 3 inyecciones diarias.

Para solventar estas limitaciones de la HNF, se desarrollan las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), que presentan mayor biodisponibilidad y ejercen un mayor efecto inhibitor sobre el factor Xa que sobre la trombina. Además, su respuesta es más predecible que las HNF, y el riesgo de trombocitopenia menor. Numerosos ensayos

clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de la HBPM frente a la HNF en la prevención de la ETV postoperatoria.¹³² Posteriormente se han desarrollado un nuevo tipo de fármacos antitrombóticos sintéticos, como el Fondaparinux, con una biodisponibilidad del 100%, aunque presenta un mayor coste económico y un riesgo hemorrágico mayor que las HBPM.

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), con mecanismos de acción más selectivos sobre un factor determinado de la coagulación (factor Xa o factor II) y mayor margen terapéutico sin necesidad de control de laboratorio y con ventajas en cuanto a la facilidad de administración, monitorización y baja interferencia con otros tratamientos médicos. Entre estos ACOD se encuentran el Rivaroxabán, Dabigatrán, Apixabán y Edoxabán, que están indicados para la prevención de la ETV tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.¹³³

Una revisión sistemática publicada en el *British Medical Journal*, analizó el efecto de estos tres nuevos anticoagulantes en comparación con la Enoxaparina en pacientes que sometidos a artroplastia de cadera o rodilla. Los resultados demostraron que el Rivaroxabán se asoció con un menor riesgo de ETV (RR 0,48 [0,31-0,75]), mientras que el efecto del Dabigatrán y Apixabán no fue estadísticamente significativo. Sin embargo, el riesgo de hemorragia para el Rivaroxabán fue mayor que para enoxaparina, siendo el Apixabán el fármaco que demostró un menor riesgo de sangrado.¹³⁴

1.8.2. Métodos mecánicos

Los métodos mecánicos tienen como objetivo prevenir la estasis mediante el incremento del flujo venoso. Entre sus ventajas, están su seguridad, al no interferir con la hemostasia, no incrementan el riesgo hemorrágico, no es necesaria su monitorización y son bien tolerados por el paciente. Los métodos mecánicos se pueden clasificar en pasivos o activos.

Pasivos

Entre los métodos mecánicos pasivos para la prevención de la ETV, se encuentran las **medias de compresión elástica**. Estas actúan acelerando el flujo venoso de retorno, mediante la compresión desde el tobillo hasta la parte posterior de la rodilla. Un revisión

Introducción

sistemática ha demostrado una reducción del riesgo relativo de TVP en un 52%, en comparación con la no trombotoprofilaxis.¹³⁵ Las medias de compresión elástica tienen la desventaja de su contraindicación en casos de artropatía periférica, ya que pueden provocar isquemia arterial. Otro método pasivo es el vendaje compresivo, que no es fácil de llevar a cabo y que no se recomienda en la actualidad.

Activos

Existen otros métodos mecánicos como la **compresión neumática intermitente** (CNI) de los miembros inferiores. Estos dispositivos, mediante manguitos neumáticos, se inflan y desinflan intermitentemente, comprimiendo desde la rodilla hasta la parte superior del muslo. De esta forma reducen la estasis venosa y activan el sistema fibrinolítico, siendo más eficaces que las medias de compresión. Los métodos de compresión neumática han demostrado su eficacia en cirugía ortopédica, y es muy útil en pacientes con alto riesgo de ETV en los que está contraindicado el uso de medidas farmacológicas.¹³⁶

También se han desarrollado mecanismos de **bomba de impulso venosa plantar**, consistente en almohadillas neumáticas aplicadas en el pie, que se inflan intermitentemente ejerciendo una presión de 160 mmHg sobre el pie, reproduciendo el efecto de bombeo del plexo venoso de Winkler por la musculatura plantar. Las bombas de pie son utilizadas sobretudo en cirugía ortopédica, cuando el periodo de hospitalización es prolongado o la anticoagulación está contraindicada, así como en caso de presencia de fijadores externos o férulas que impiden la aplicación de los manguitos de CNI en las piernas.

En general, los métodos de profilaxis mecánica no deben aplicarse en los casos en los que existe arteriopatía grave, insuficiencia cardíaca congestiva o en infecciones. Tampoco se aconseja en los casos de trombosis confirmada, ya que puede propiciar la formación de trombos. Sin embargo, su uso sí es aconsejado en pacientes con trastornos de la coagulación y/o hepatopatía activa.¹³⁶

1.8.1 Combinación de métodos farmacológicos y mecánicos

Aunque mediante revisión sistemática de estudios se ha demostrado que los métodos mecánicos reducen el riesgo de TVP, su eficacia es menor que la de los métodos farmacológicos, y no reducen el riesgo de EP o la mortalidad. Asimismo, su estudio ha sido menos extenso que el de los anticoagulantes, por lo que el nivel de evidencia existente no es suficiente para recomendar su uso de forma aislada, aunque si de forma combinada con la profilaxis farmacológica en determinados casos, o cuando el uso de anticoagulantes esté contraindicado.

En pacientes sometidos a cirugía mayor con alto riesgo de ETV, la combinación de métodos farmacológicos y mecánicos es el método más completo para la prevención de ETV.

A pesar de que muchos expertos utilizan esta terapia combinada, existen pocos estudios que confirmen su eficacia. Una revisión sistemática publicada por la Cochrane en 2.008, solo encontró 6 ensayos clínicos que evaluaran los beneficios de la terapia combinada en comparación con alguno de los métodos profilácticos de forma aislada. Los resultados de esta revisión encontraron que la terapia combinada en comparación con los métodos mecánicos aislados, reduce el riesgo de EP del 3% al 1%, y del 4% al 1% para la TVP. Comparando la terapia combinada con la administración de tromboprofilaxis farmacológica de forma aislada, la incidencia de TVP se redujo del 4,21% al 0,21%, no existiendo resultados concluyente para el EP.¹³⁷

Un ensayo clínico reciente, que comparó los efectos de la HBPM frente a la terapia combinada (HBPM junto con medias de compresión), con casi 1000 pacientes en cada brazo, encontró que los resultados no eran superiores para este grupo, concluyendo que el añadir las medias de compresión al tratamiento con HBPM es innecesario para prevenir la ETV en el paciente quirúrgico.¹³⁸

1.8.2 Inicio y duración de la tromboprofilaxis farmacológica

Inicio de la tromboprofilaxis en el paciente quirúrgico

Las actuales guías de práctica clínica recomiendan el inicio de la tromboprofilaxis en el periodo preoperatorio para la mayoría de los fármacos antitrombóticos como las heparinas y sus fracciones. Así, en pacientes sometidos a cirugía general de riesgo moderado, la profilaxis con HBPM a dosis bajas se podría iniciar en torno a las dos horas anteriores a la intervención. Sin embargo, en aquellos de riesgo alto o muy alto, el comienzo debería ser entre 10 y 12 horas antes cuando se utilizan HBPM a dosis superiores a 3.400 U.

En cirugía ortopédica, concretamente en artroplastia de cadera y rodilla, donde está indicado el uso de los ACOD, estos se comienzan a administrar en el periodo postoperatorio. En caso de realizar la tromboprofilaxis con HBMP en estos pacientes, las guías recomiendan iniciarla aproximadamente 12 horas antes de la intervención, al igual que en cirugía general.¹³⁹

En cirugía oncológica, la guía internacional para el tratamiento y profilaxis de ETV en pacientes con cáncer, publicada por la revista *Lancet Oncology* en 2.016, recomienda el comienzo de profilaxis entre las 10 y 12 horas previas a la intervención.¹⁴⁰ Un estudio que comparó la administración de tromboprofilaxis preoperatoria con la administración únicamente en el postoperatorio, encontró que la incidencia de TVP fue del 0,2% para el grupo preoperatorio frente al 1,3% en el grupo que solo la recibió en el postoperatorio ($p < 0,001$). La incidencia de EP también fue inferior en el grupo que comenzó la tromboprofilaxis antes de la intervención (1% vs. 0,4%; $p = 0,017$).¹⁴¹

Duración de la tromboprofilaxis

Las distintas guías de prevención de la ETV publicadas, establecen los criterios que deben seguir los especialistas para identificar el riesgo de ETV, así como establecer las pautas de profilaxis. Así, la guía publicada por la ACCP,¹³⁹ y las más recientes de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*¹⁴² o la *Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC)*,¹⁴⁰ recomiendan la tromboprofilaxis durante un periodo de al menos 7 a

10 días, y extenderla a 4 semanas en pacientes de alto riesgo, como aquellos intervenidos por cirugía ortopédica.

En el paciente intervenido por cirugía del cáncer, en especial la abdominopélvica, varias revisiones sistemáticas y meta-análisis demuestran la mayor eficacia de la tromboprofilaxis prolongada, en torno a 4 semanas tras la operación, para reducir la incidencia de TVP, sin aumentar el riesgo de hemorragia.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Un estudio realizado en pacientes con cáncer colorrectal intervenidos por cirugía laparoscópica, también encontró un descenso estadísticamente significativo en la incidencia de ETV en el grupo que recibió tromboprofilaxis prolongada (4 semanas vs. 7-10 días), sin aumentar el riesgo hemorrágico.¹⁴⁶

Con la abundante evidencia existente sobre estos pacientes, las diferentes guías recomiendan prologar la profilaxis en cirugía por cáncer abdominal y pélvico^{139,140,147} y en cirugía ortopédica mayor.¹⁴⁸

En la reciente guía para la prevención de la ETV en el paciente quirúrgico publicada en 2019 por la *American Society of Hematology* (ASH),¹⁴⁹ se recomienda extender la tromboprofilaxis por un tiempo superior a 3 semanas (rango 19-42 días) en pacientes sometidos a cirugía mayor, en lugar de las 2 semanas (rango 4-14 días), consideradas como corta duración de la misma.

Menos estudios se han realizado sobre la prolongación de la profilaxis tras cirugía general, tanto por procedimiento abierto como endoscópico, de uso cada vez más extendido. Así, algunos estudios sugieren que no está justificada la administración de tromboprofilaxis en algunas cirugías de este tipo, como la colecistectomía laparoscópica, por tener bajo riesgo de ETV.⁷¹ Sin embargo, otros autores recomiendan que la decisión de administrar o no tromboprofilaxis se tome de la misma forma que para la cirugía convencional, estratificando el riesgo individual para cada paciente, considerando criterios como la duración de la cirugía, el tiempo de ingreso, así como el resto de comorbilidades.¹⁵⁰

1.9. Utilización real de la tromboprofilaxis en la práctica clínica

A pesar de que diversos estudios han demostrado la eficacia y seguridad de la tromboprofilaxis para la prevención de la ETV postoperatoria, su incidencia sigue siendo alta, y la utilización de la profilaxis, menor de la recomendada.¹⁵¹ En la práctica clínica, la administración de tromboprofilaxis es rutinariamente utilizada durante el ingreso hospitalario, tanto en pacientes médicos como quirúrgicos. Sin embargo, tras el alta, en muchas ocasiones se suspende el tratamiento, siendo recomendable su prolongación, en especial en determinados pacientes, puesto pues el riesgo de ETV persiste hasta varias semanas después de la cirugía.

En el año 2.008, el estudio ENDORSE (*Epidemiological International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting*)¹⁵² analizó el riesgo de ETV y la tromboprofilaxis recibida en una cohorte de 68.183 pacientes, tanto médicos como quirúrgicos. Siguiendo los criterios de la ACCP,¹⁵³ 35.329 pacientes (51,8%) fueron clasificados en riesgo de ETV, de los cuales solo recibieron las pautas de tromboprofilaxis recomendadas 11.613, y dentro de los pacientes quirúrgicos, el 58,5%. La administración adecuada de tromboprofilaxis fue variable en función del tipo de cirugía, siendo la más alta la artroplastia de cadera o rodilla (88% recibieron tromboprofilaxis), las intervenciones por cáncer colorrectal (69%) o urológicas (50%). Por otro lado, un 34% de los pacientes quirúrgicos que fueron clasificados como bajo riesgo, recibieron tromboprofilaxis.

El uso apropiado de la tromboprofilaxis varió enormemente entre los distintos países, entre un 2% y un 84%. Concretamente en el paciente quirúrgico, las cifras oscilaron entre el 0,2% y el 92%. Países como Bangladesh, Pakistán o Tailandia, mostraron las cifras más bajas de adecuación de la tromboprofilaxis (0,2%, 10% y 0,2% respectivamente), mientras que las más altas correspondieron a Alemania, Hungría, España y Suiza (92%, 87%, 82% y 81%).

En los últimos 30 años se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos que demuestran que los métodos profilácticos, en especial las medidas farmacológicas basadas en anticoagulantes a bajas dosis, disminuyen la incidencia de ETV postquirúrgica.^{143,154} Con frecuencia, su administración se limita al tiempo durante el cual

el paciente permanece hospitalizado, que debido al aumento de las cirugías ambulatorias y mínimamente invasivas, cada vez se acorta más.

En el estudio @RISTOS, el 81,7% de los pacientes recibieron trombotoprofilaxis durante el ingreso, mientras que tras el alta, solo el 30,7%. La duración media del ingreso hospitalario fue de $12,3 \pm 8,7$ días en las intervenciones de cirugía general, $9,1 \pm 6,9$ en el caso de la ginecológica y $6,2 \pm 5,6$ días en los casos de cirugía urológica. El 74% de los episodios de ETV ocurrieron durante la trombotoprofilaxis, mientras que el 24% durante la discontinuación de la misma.

El estudio SWIVTER¹⁵⁵ analizó los datos de 257 pacientes con cáncer que habían sufrido una ETV tras ingreso hospitalario o cirugía. El tiempo medio desde la estancia hospitalaria hasta el diagnóstico de ETV fue de 16 días. A pesar de que el 91% de los pacientes fue de alto riesgo, solamente el 60% había recibido trombotoprofilaxis. Las variables que se asociaron con haber recibido trombotoprofilaxis en el análisis multivariante fueron el ingreso en UCI, ETV previa, cirugía, inmovilización por más de 3 días y el estado del paciente.

En pacientes sometidos a cirugía general, digestiva, ginecológica, urológica y torácica por procesos no neoplásicos hay escasos estudios que analicen la historia natural de la ETV postoperatoria y la duración óptima de la profilaxis, especialmente la farmacológica, por lo que se suele mantener la recomendación estándar de administración durante el ingreso, o como mucho, de 7 a 10 días.¹³² En la actualidad, es cada vez mayor el porcentaje de estos pacientes dados de alta antes de la primera semana del postoperatorio, por lo que, si la profilaxis se limita al periodo de ingreso hospitalario, interrumpiéndose al alta, no se protegería suficientemente a muchos pacientes. Si bien esto ocurre especialmente en la cirugía mayor ambulatoria o de alta precoz, que representa aproximadamente la mitad de los procesos quirúrgicos en nuestro medio, también los protocolos de actuación multimodal se asocian a estancias hospitalarias reducidas, en torno a 3-5 días tras intervenciones consideradas como cirugía mayor, como la colorrectal, esofagogástrica o bariátrica.^{156,157}

1.9.1. Medidas para mejorar la utilización de la profilaxis

Algunos autores han desarrollado sistemas informáticos que sirven como herramienta para la toma de decisiones clínicas, facilitando el procedimiento de estratificación de los pacientes según su riesgo de ETV tras ser intervenidos quirúrgicamente.

En España, Lecumberri y colaboradores¹⁵⁸ implementaron un sistema electrónico hospitalario basado en el modelo de Kucher, que alertaba a los profesionales cuando un paciente estaba en riesgo de ETV, mediante un mensaje en la pantalla del ordenador, indicando que debía recibir tromboprofilaxis, excepto en los casos de alto riesgo de hemorragia. La evaluación del primer periodo tras la implementación del sistema, encontró que la profilaxis administrada fue adecuada en el 89,7% de los pacientes quirúrgicos. Tras la evaluación del segundo periodo, el porcentaje fue similar, del 88,5%. Comparando los periodos pre y post intervención, la reducción relativa de ETV durante la hospitalización fue del 46% para pacientes quirúrgicos.

Posteriormente, un sistema similar se implantó en el hospital Johns Hopkins de Baltimore, que alertaba a los clínicos sobre el riesgo de ETV y la adecuación del tratamiento profiláctico. Tras su puesta en marcha, la evaluación del programa mostró que la adecuación de la profilaxis aumentó del 26% al 80% en el paciente quirúrgico.¹⁵⁹

Cassidy y colaboradores¹⁶⁰ desarrollaron un sistema similar para pacientes quirúrgicos, basándose en el modelo de estratificación del riesgo de Caprini. Tras la instauración del mismo, se logró reducir el riesgo de TVP en un 84%, y el de EP en un 55%.

Algunos de estos programas y otros de similares características, fueron evaluados en una revisión sistemática y meta-análisis por Borab y colaboradores, concluyendo que el riesgo de ETV fue menor en los casos en los que se utilizó un sistema informático de estratificación del riesgo (OR 0,78[0,72-0,85]) y la adecuación de la tromboprofilaxis fue mayor en estos centros (OR 2,35[1,78-3,10]). Otra revisión sistemática realizada por Khan y colaboradores, evaluó la efectividad de las intervenciones (alertas electrónicas, educativas o de tipo multifactorial) realizadas para mejorar la adecuación de la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados, tanto médicos como quirúrgicos. Estos

autores encontraron hasta un 16% de aumento en la prescripción adecuada de profilaxis, así como una reducción del riesgo de ETV del 64%.¹⁶¹

Estos resultados sugieren que la utilización de estas herramientas son beneficiosas para mejorar el manejo de la ETV en el paciente quirúrgico, facilitando a los profesionales sanitarios la toma de decisiones, respecto a la evaluación del riesgo de ETV y la administración de profilaxis.¹⁶²

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

La ETV es una complicación frecuente y potencialmente grave en el paciente quirúrgico, que se extiende más allá del periodo postoperatorio, y cuyo tratamiento preventivo se limita, en muchas ocasiones, a su administración durante el ingreso hospitalario.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha se enmarcan en el ámbito de la cirugía ortopédica y oncológica, siendo menos conocido el comportamiento de la ETV en el postoperatorio de otro tipo de intervenciones, consideradas de menor riesgo.

Por lo anteriormente comentado, es de interés el estudio basado en un extenso registro prospectivo de la historia natural y características de la ETV tras la cirugía general, para lo cual se analiza una amplia serie de pacientes quirúrgicos que han sufrido esta enfermedad, distinguiendo, por una parte, aquellos que han sido sometidos a intervenciones fuera del ámbito de la traumatología, por procesos neoplásicos, y por otro, los intervenidos por procesos no oncológicos.

HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

El riesgo de ETV en el paciente quirúrgico se prolonga varias semanas tras la intervención, influyendo en la duración del mismo, el tipo de cirugía y las características del paciente. La administración de tromboprolifaxis es menor de la recomendada por las guías de práctica clínica, así como su duración, dejando a muchos pacientes desprotegidos a pesar de persistir el riesgo trombótico.

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Analizar la historia natural y características de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) postoperatoria sintomática en una serie de pacientes consecutivos incluidos en un registro prospectivo multicéntrico internacional.

4.2 Objetivos específicos

1. Evaluar el momento de presentación de la ETV sintomática tras cirugía oncológica o por procesos benignos
2. Determinar la forma de presentación de la ETV postoperatoria en pacientes con y sin cáncer.
3. Comparar la historia natural y características clínicas de la ETV postoperatoria en ambos grupos.
4. Analizar la utilización de profilaxis antitrombótica farmacológica y su posible influencia en la historia natural de la ETV postoperatoria
5. Analizar la evolución clínica de los pacientes con ETV postoperatoria en los primeros tres meses de tratamiento en ambos grupos.

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Estudio observacional de una cohorte prospectiva. Se analizan pacientes incluidos en RIETE (**R**egistro **I**nformatizado de pacientes con **E**nfermedad **T**rombo**E**mbólica), un registro internacional en el que se recogen de forma consecutiva, pacientes que han sufrido una ETV sintomática, y a los que se realiza un seguimiento prospectivo de al menos 3 meses desde la presentación de la ETV.

5.2 Fuentes de información: registro RIETE

Todos los datos se extraen del registro informatizado RIETE (Figura 5), un proyecto multicéntrico que comenzó en el año 2001, en el que participan 239 centros de 24 países y que incluye en la actualidad 97.245 pacientes (consultado el 26 de marzo de 2021) con un episodio de ETV sintomática registrados. Al ser un estudio observacional, los pacientes son tratados según la práctica clínica habitual de cada centro; recogándose información relativa a sus características basales, diagnóstico, factores de riesgo, pruebas de laboratorio, tratamiento administrado y su duración (ver listado completo de variables en Anexo I). Tras su inclusión en el registro, a los pacientes se les realiza un seguimiento prospectivo mínimo de 3 meses.

Objetivos de RIETE

Este proyecto se creó con el fin de proporcionar información que ayude al personal médico a conocer mejor la historia natural, forma de presentación y evolución de la enfermedad tromboembólica, con objeto de mejorar su manejo y pronóstico, así como reducir las complicaciones de ésta, como hemorragias, eventos arteriales o recidivas tromboembólicas, y disminuir la mortalidad en los pacientes que sufren un ETV. En el

Material y Métodos

registro observacional se incluyen pacientes sin apenas criterios de exclusión, como aquellos con edad avanzada, neoplasias, pesos extremos o mujeres embarazadas, lo que resulta una ventaja frente a los ensayos clínicos, que normalmente tienen unos criterios de inclusión muy restrictivos, y en los que estos subgrupos de pacientes pueden no verse reflejados.

También se plantea como objetivo la creación de escalas predictivas que permitan identificar y clasificar el riesgo de complicaciones de los pacientes con ETV, así como poder individualizar el tratamiento de los mismos, en función de sus características.



Figura 5. Web del registro RIETE (www.riete.org)

Uso de la base de datos

Los datos recogidos en el RIETE están disponibles en la web <http://www.riete.org> para su uso por los investigadores participantes, así como su consulta por otros profesionales que puedan estar interesados en esta área. A través de la web, los usuarios identificados pueden realizar consultas on-line; seleccionando las condiciones clínicas de interés, el programa mostrará como resultado todos los datos de pacientes incluidos en

RIETE con similar perfil clínico, incluyendo información sobre sus tratamientos, dosis y evolución. De este modo el médico que consulta puede comparar diversos tratamientos y decidir cuál es el más adecuado para sus pacientes, basándose en resultados previos reales.

Manejo de datos y confidencialidad

S & H Medical Science Service es el centro coordinador del registro, ubicado en Madrid, siendo responsable de todas las actividades del manejo de datos. Los datos de todos los pacientes se cumplimentan en un cuaderno digital de recogida de datos estándar y se envían al centro coordinador vía Internet a través de un dominio seguro. La confidencialidad de los datos paciente, médico y hospital están protegidos antes del envío de los datos, mediante la asignación de un número de estudio único para cada paciente, en el momento de la inclusión, y mediante la supresión o codificación de cualquier otra información que pudiese identificar persona o centro hospitalario. Los datos electrónicos confidenciales están además protegidos por contraseñas y todas las copias de los datos e informes en papel son guardados en lugar seguro. La calidad de los datos es monitorizada y documentada, y se realizan auditorias completas de los datos a intervalos periódicos por personal con experiencia del centro coordinador.

5.3 Aspectos éticos

Todos los pacientes dan su consentimiento para participar en el registro. Los datos de los pacientes se tratan de forma anónima, de acuerdo a lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. El Registro RIETE fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como Estudio Observacional No Post-autorización (No-EPA) y esto implica que sólo es necesaria la aprobación de un único Comité Ético a nivel nacional. El Registro

RIETE ya obtuvo, entre otros, la aprobación del Comité de Ético del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona (Fecha 5/12/2006).

5.4 Población de estudio

Pacientes incluidos en RIETE en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2.001 y el 31 de diciembre de 2.018, con ETV postquirúrgica, presentada como TVP, EP o ambas.

Criterios de inclusión

- Pacientes con ETV sintomática, que se presenta como TVP y/o EP, confirmada mediante test objetivos (venografía de contraste o ultrasonografía para TVP; angiografía pulmonar, gammagrafía o angiotomografía computarizada para EP).
- Pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente al menos en las 8 semanas previas a la presentación del episodio tromboembólico, sometidos a cirugía oncológica, abdominal, genitourinaria, neurocirugía, arterial y otros procesos.

Criterios de exclusión

- Pacientes intervenidos por cirugía ortopédica o traumatológica.
- Pacientes que participaban en algún ensayo clínico en el momento de presentación del ETV.

5.5 Tamaño muestral

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes registrados en RIETE que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo 2001-2018, un total de 8.659 casos.

5.6 Variables

De cada paciente se analizaron las siguientes variables:

- Características basales: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), hemorragia grave en el último mes, antecedentes de enfermedad cardíaca, tabaco, diabetes, hipertensión arterial, tratamiento con estatinas.
- Para el grupo de cirugía oncológica:
 - Localización del cáncer: melanoma, urológico, cuello, ginecológico, hepatopancreaticobiliar (HPB), torax, cerebral, mama, colorrectal, esófagogástrico.
 - Tratamiento con quimioterapia.
 - Tratamiento con radioterapia.
- Forma de presentación del ETV: TVP, EP o ambas.
- Tipo de cirugía: oncológica, abdominal, genitourinaria, neurocirugía, arterial, varices, otras intervenciones.
- Método quirúrgico de la cirugía: abierta o endoscópica.
- Realización de tromboprofilaxis en la cirugía.
- Duración de la profilaxis en la cirugía: días.
- Principio activo usado en profilaxis en cirugía: HBPM, HNF, antivitaminas K, nuevos anticoagulantes orales, otros.
- Inmovilización ≥ 4 días en los dos últimos meses (motivo distinto al quirúrgico)
- Antecedentes de TVP o EP.
- Tratamiento hormonal en los últimos 2 meses.
- Embarazo en el momento del ETV.
- Presencia de varices en extremidades inferiores.
- Antecedentes de parto en los dos últimos meses.
- Presencia de trombofilia.
- Eventos negativos acontecidos durante el seguimiento en los 3 meses siguientes a la presentación de la ETV:
 - Hemorragias.
 - Recidiva tromboembólica.
 - Exitus.

5.7 Análisis estadístico

Análisis descriptivo

Las variables numéricas se expresaron como media y desviación estándar, o mediana y percentiles 25 y 75 (P_{25} - P_{75}) en los casos que no cumplieron la hipótesis de normalidad. Para las variables categóricas se calculan frecuencias absolutas y relativas (recuento y porcentaje). La normalidad de las variables numéricas se contrastó con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Análisis bivalente

La relación entre las variables numéricas y el tiempo de presentación (variables dicotomizadas en antes/después de 7 y 28 días) se estudió mediante un análisis bivalente, aplicando el test t de Student o Mann-Whitney en los casos no paramétricos. Para las variables cualitativas se empleó el test chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher, en los casos en los que no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad (no más del 20% de las frecuencias esperadas inferiores a 5).

Análisis multivariante

Para estudiar qué variables se relacionan con el tiempo de presentación de la ETV de forma simultánea, se han construido modelos de regresión logística multivariante multinomial. La variable dependiente considerada fue el tiempo desde la cirugía hasta la detección de la ETV, categorizada en menos de 7 días, de 7 a 28 días y más de 28 días. Las variables que inicialmente entraron en el modelo multivariante fueron aquellas con un p valor $\leq 0,2$ en el análisis bivalente. El modelo final se derivó mediante el método de selección por pasos sucesivos hacia atrás, basados en el test estadístico de la razón de verosimilitud.¹⁶³ La fuerza de la asociación entre cada una de las variables y la variable respuesta se evaluó mediante el cálculo de las *odds ratio* (OR) y sus correspondiente intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Para analizar qué variables se relacionan con la forma de presentación (como TVP o EP+TVP) y con la administración de tromboprolifaxis en la cirugía, se construyeron modelos de regresión logística binaria multivariante. Se consideraron las variables con $p \leq 0,20$ en el análisis bivalente, y el método de selección de variables fue por pasos sucesivos hacia atrás. Para el modelo final se calcularon OR y su IC 95%.

La bondad del ajuste de los modelos finales, se comprobó con el estadístico de Hosmer-Lemeshow.¹⁶⁴ Para su cálculo, una vez estimado el modelo de regresión logística multivariante, se obtienen las probabilidades estimadas para cada individuo, y en base a éstas, se forman grupos de riesgo, considerando los 9 deciles de la variable (se recomienda 10 grupos para una buena potencia del test). En cada grupo se calcula el número de individuos esperado \hat{n}_{sj} (donde $s=0, 1$ para la presencia/ausencia de la variable dependiente, y j toma los valores de 1 a 10 (nº de grupos creados). Hosmer y Lemeshow propusieron el estadístico:

$$C = \sum_{s=0}^1 \sum_{j=1}^{10} \frac{(n_{sj} - \hat{n}_{sj})^2}{\hat{n}_{sj}}$$

que se distribuye según una chi-cuadrado con 10-2 grados de libertad. Si el p-valor obtenido al aplicar el estadístico es mayor que 0,05, indica un buen ajuste del modelo a los datos.

Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia es un conjunto de técnicas estadísticas que modelizan el tiempo de seguimiento de cada individuo de estudio, hasta la ocurrencia del fenómeno de interés. La aplicación de estas técnicas no se limita a evaluar si los sujetos analizados sobreviven o no, sino que pueden analizarse otros fenómenos de interés distintos a la muerte (por ejemplo, el tiempo hasta la recidiva o la reaparición de síntomas), poniendo el foco de atención en el tiempo que tarda en ocurrir el fenómeno de estudio, no si este ocurre o no.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ En el contexto de este trabajo, se ha considerado de interés modelizar el tiempo desde que el paciente es sometido a cirugía, hasta que desarrolla la ETV, ya que el principal objetivo del mismo, es determinar el tiempo que tarda en aparecer la enfermedad. Para llevar a cabo este análisis, se define la variable aleatoria $T=tiempo$

desde la intervención quirúrgica hasta la detección de la ETV, y el suceso de interés, el diagnóstico de ETV. Para esta variable, se realizan las siguientes definiciones:

Función de supervivencia $S(x)$: probabilidad de que un paciente sobreviva (no presente la ETV) al tiempo t ,

$$S(t)=P(T>t).$$

Función de distribución (1-Supervivencia) $F(t)$: probabilidad de presentar el suceso (ETV) antes del tiempo t ,

$$F(t)=P(T\leq t)=1-S(t).$$

Función de riesgo $h(t)$: probabilidad de que ocurra la ETV en el tiempo t , suponiendo que no ha ocurrido en el instante anterior. Se calcula de la siguiente forma:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)},$$

Siendo f la función de densidad de la variable T , y S su función de supervivencia.

Función de riesgo acumulado $H(T)$: para una variable discreta T con valores $t_1 < t_2 < \dots$, y función de riesgo $h(t)$, se define la función de riesgo acumulada como:

$$H(t) = \sum_j h(t_j).$$

Si se considera la variable T continua, con función de riesgo $\lambda(t)$, la función de riesgo acumulada será:

$$H(t) = \int_0^t \lambda(u) du.$$

Ésta representa la suma de las probabilidades de que ocurra el suceso de interés (presentar la ETV) en el intervalo $(0,t]$. La estimación para el caso discreto, es una probabilidad, mientras que para el caso continuo, representa el nº medio de sucesos ocurridos en cada intervalo de tiempo.

Para estimar la función de supervivencia se ha utilizado el método no paramétrico de **Kaplan-Meier**, o estimador límite del producto, que calcula la probabilidad de supervivencia para cada instante t , como el producto de probabilidades condicionadas:

$$S(t_i) = P(T > t_1)P(T > t_2/T > t_1)\dots P(T > t_i/T > t_{i-1}).$$

En general,

$$\hat{P}(T > t_i/T > t_{i-1}) = \hat{S}(t_i) = 1 - p_i = 1 - \frac{d_i}{n_i},$$

donde d_i es el n° de eventos ocurridos en el instante t_i , y n_i el número de personas en riesgo en t_i .

La función de riesgo acumulada se estima utilizando el estimador de **Nelson-Aalen**:

$$\hat{H}_{N-A}(t) = \begin{cases} 0, & \text{si } t < Y_{(1)} \\ \sum_{i: t_i \leq t} \frac{d_i}{n_i}, & \text{si } t \geq Y_{(1)}. \end{cases}$$

Donde d_i es el n° de eventos ocurridos en el instante t_i , y n_i el número de personas en riesgo en t_i .

Para comparar la supervivencia entre grupos se ha utilizado el Test de Log-Rank, que realiza el siguiente contraste de hipótesis:

$$H_0: S_1(t) = S_2(t)$$

$$H_1: S_1(t) \neq S_2(t).$$

Donde $S_1(t)$ y $S_2(t)$ son las funciones de supervivencia de las poblaciones 1 y 2 respectivamente. El test se basa en los contrastes para tablas de contingencia y se resuelve mediante un estadístico con distribución chi-cuadrado.

Para los análisis estadísticos se ha utilizado el software IBM SPSS Statistics para Windows versión 19 (Armonk, NY, IBM Corp.) y Stata versión 12 (Stata Corp LLC, College Station, TX).

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Los pacientes incluidos en RIETE entre el 1 de marzo de 2.001 y el 31 de diciembre de 2.018, con diagnóstico de ETV tras cirugía en las 8 semanas previas, fueron 8.659. De estos, se excluyeron 3.097 por ser intervenidos de cirugía ortopédica y traumatológica, y 51 por no tener información sobre la fecha de diagnóstico de la ETV. Por lo tanto la muestra analizada fue de 4.494 pacientes, de los cuales 1.198 se habían sometido a cirugía por procesos oncológicos, y 3.296 a cirugía no oncológica ni ortopédica, y sin presencia de cáncer (Figura 6).

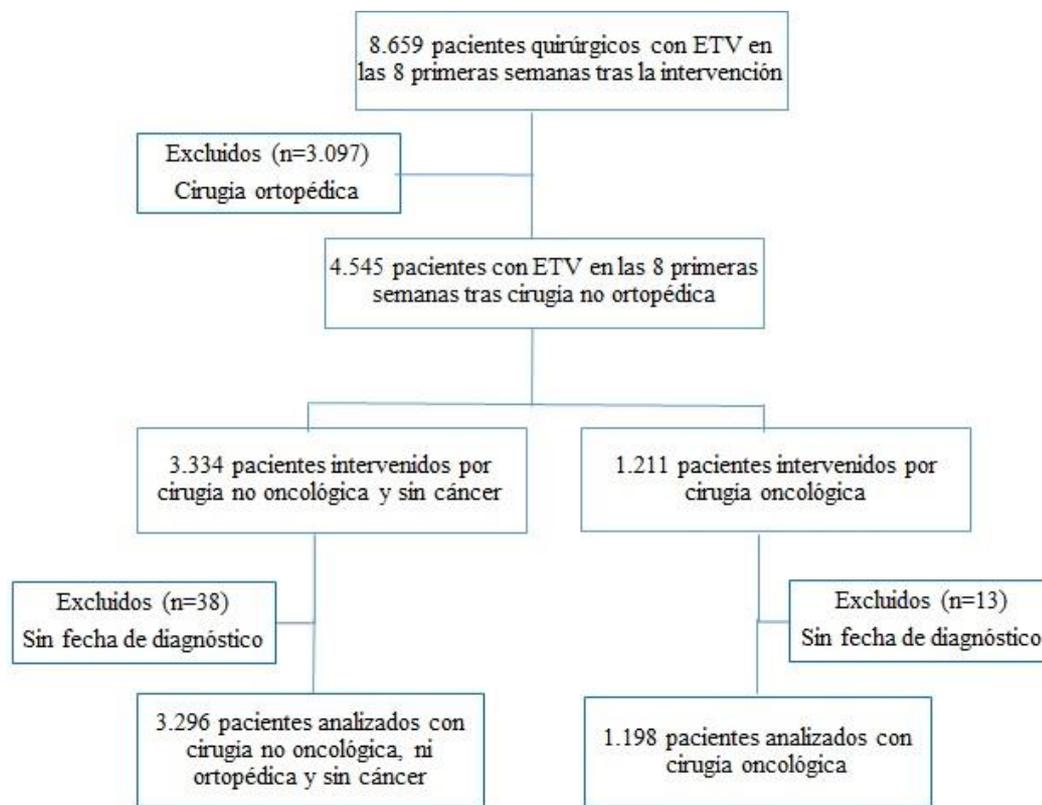


Figura 6. Diagrama de flujo

6.1 Características generales

Del total de la muestra estudiada, la distribución por sexo fue de 2.184 varones (48,6%) y 2.310 mujeres (51,4%), con una edad mediana de 63 años (47-73). Las

Resultados

cirugías más frecuentes fueron la abdominal (24,12%), la oncológica (26,66%) y la genitourinaria (10,44%) (Tabla 6). Al 41,84% de los pacientes se les detectó la ETV durante el ingreso hospitalario y el 58,16% fueron de procedencia ambulatoria.

Tabla 6. Distribución de los pacientes por tipo de cirugía

Tipo de cirugía	n	%
Oncológica	1.198	26,66
Abdominal		
Apendicectomía	71	1,58
Cesárea	150	3,34
Cirugía bariátrica	66	1,47
Colecistectomía	136	3,03
Pared (Eventración/Herniorafia)	205	4,56
Liposucción	21	0,47
Oclusión intestinal	50	1,11
Perforación intestinal	49	1,09
Úlcera gastroduodenal	14	0,31
Otra cirugía abdominal	322	7,17
Total abdominal	1.084	24,12
Genitourinarias	469	10,44
Neurocirugía	423	9,41
Arterial	219	4,87
Varices	251	5,59
Otras intervenciones	850	18,91
Total	4.494	100

El IMC mediano fue de 26,87 (24,14-30,44), presentando sobrepeso u obesidad ($IMC \geq 25$) el 48,87% de los pacientes, de los cuales el 19,83% eran obesos ($IMC \geq 30$). El tipo de síntomas presentados fue la TVP en el 44,88% de los casos (2.017), EP en el 41,08% (1.846) y el 13,02% (585) presentaron ambas formas. En 46 (1%) pacientes no se especificó la forma de presentación.

6.2 Pacientes intervenidos por cirugía no oncológica

6.2.1 Características basales

El grupo de pacientes sometidos a procesos quirúrgicos por patología no neoplásica y sin presencia de cáncer, lo formaron 3.296 pacientes (Figura 6), de los cuales el 47,06% fueron varones y el 52,94% mujeres, con una edad mediana de 60 años (44-77). Casi la mitad de la muestra presentó sobrepeso u obesidad (49,39%). En cuanto al método quirúrgico utilizado, éste fue abierto en 1.089 casos (33,04%) y endoscópico en 276 (8,40%). En el resto de pacientes no se recogió esta variable.

Respecto a la presencia de otras patologías, se encontró que 856 (25,97%) eran hipertensos, mientras que la cifra de diabéticos fue de 317 (9,62%) y de 310 (9,41%) la de fumadores. Habían tenido inmovilización previa en los dos últimos meses por causas distintas a la cirugía un total de 391 (11,86%) pacientes y 252 (7,65%) habían sufrido hemorragia grave en el último mes. En cuanto a las alteraciones de la coagulación, 92 pacientes (2,79%) tenían diagnosticado algún tipo de trombofilia en el momento de detección de la ETV (Tabla 7).

Tabla 7. Descripción de los pacientes intervenidos por cirugía no oncológica

	Total (n=3.296)
Sexo varón	1.551 (47,06)
Edad^a	60,00 [44,00-72,00]
IMC^a	27,14 [24,26-30,69]
Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq25)	1.628 (49,39)
Obesidad (IMC \geq30)	689 (20,90)
Método quirúrgico abierto	1.089 (33,04)
Hemorragia grave último mes	252 (7,65)
Fumador	310 (9,41)
Diabetes	317 (9,62)
Hipertensión arterial	856 (25,97)
Inmovilización previa	391 (11,86)
Antecedentes de TVP o EP	310 (9,41)
Historia familiar de ETV	14 (0,42)
Embarazo	20 (0,61)
Trombofilia	92 (2,79)

Los datos se expresan como n (%). ^amediana[P₂₅-P₇₅]

6.2.2 Momento de presentación de la ETV postoperatoria

Respecto al tiempo desde la cirugía hasta la detección de la ETV, en la figura 7 se muestra el número de casos de ETV diagnosticados por día, pudiéndose observar que la cifra más altas se presenta el séptimo día del postoperatorio, donde ocurrieron 130 de los eventos registrados en el estudio. Aunque después de la primera semana esta cantidad comienza a descender, se observan dos incrementos importantes a los 14 días, con 108 casos, y a los 19 días, con 101 de los eventos registrados.

Según los datos acumulados, en la primera semana tras la cirugía tienen lugar 748 de los casos de ETV (22,95%), y 2.382 se acumulan el día 28 (73,09%), lo que indica que el 26,91% de los casos analizados, se produjeron pasadas 4 semanas de la intervención, encontrándose eventos hasta 10 semanas después del postoperatorio (Figura 8).

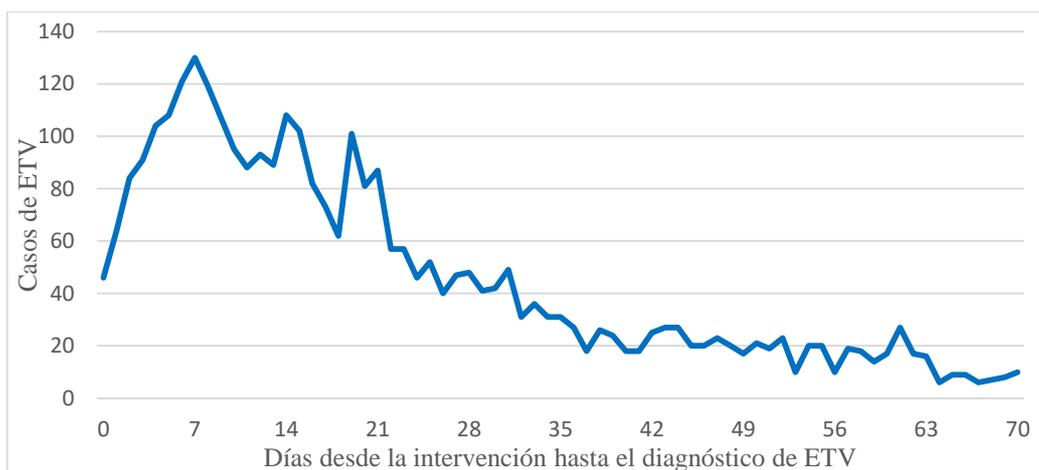


Figura 7. N° de casos de ETV detectados tras la cirugía

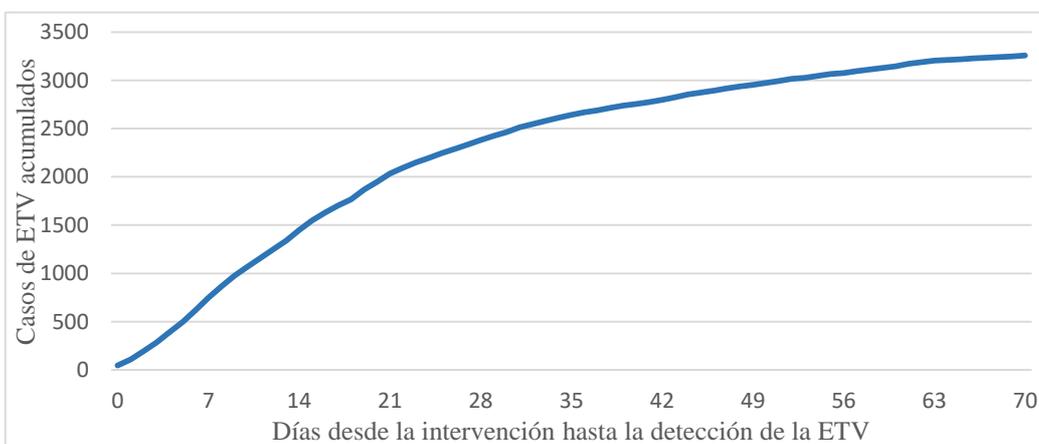


Figura 8. N° de casos acumulados de ETV tras la cirugía

La mediana de tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta la detección de la ETV fue de 16 días (8-30), con cierta variabilidad según el tipo de cirugía. Así, este intervalo fue superior en los pacientes intervenidos por neurocirugía, con una mediana de 20 días (9-34), o colecistectomía, perforación intestinal, cirugía arterial y liposucción, con 19 días (Tabla 8).

Tabla 8. *Tiempo y forma de presentación de la ETV por tipo de cirugía*

Tipo de cirugía	Casos de ETV n (%)	Tiempo hasta ETV Me [P₂₅-P₇₅]
Apendicectomía	71 (2,15)	14 [7-24]
Cesárea	150 (4,55)	13 [6-21]
Bariátrica	66 (2,00)	15 [8-31]
Colecistectomía	136 (4,13)	19 [6-39]
Pared	205 (6,22)	17 [9-31,20]
Liposucción	21 (0,64)	19 [10,50-30,50]
Oclusión intestinal	50 (1,52)	12 [7,70-25,50]
Perforación intestinal	49 (1,49)	19,5 [8,70-33,50]
Úlcera gastroduodenal	14 (0,42)	16 [11,50-29,50]
Otra cirugía abdominal	322 (9,77)	17 [8-31]
Genitourinaria	469 (14,23)	15 [8-26]
Neurocirugía	423 (12,83)	20 [9-34]
Arterial	219 (6,64)	19 [11-31]
Varices	251 (7,61)	17 [11-30]
Otras intervenciones	850 (25,79)	15 [7-31]
Total	3.296	16 [8-30]

Análisis de supervivencia (tiempo hasta la presentación de ETV)

A continuación se muestran los resultados del análisis de supervivencia, para el que se considera la variable *tiempo desde la cirugía hasta la presentación de ETV (en días)*. En la tabla 9 se muestran los valores correspondientes a los resultados por el Método de Kaplan-Meier (solamente se han seleccionado algunos tiempos de interés de las tablas originales, para hacer comprensible su lectura). La probabilidad de

Resultados

supervivencia (considerada como estar libre de ETV en el instante t) a los 7 días de la intervención, es de 0,7700, de 0,5552 a las 2 semanas y de 0,2691 a los 28 días. De forma equivalente, la probabilidad de fallo en cada tiempo (presentar la ETV en el tiempo t , suponiendo que se está libre de ella en el tiempo inmediatamente anterior) es de 0,2300 a los 7 días, 0,4448 a los 14 y 0,7309 a los 28 días del postoperatorio. En la figura 9 se representan gráficamente las funciones de supervivencia y de riesgo acumulado.

Tabla 9. Análisis de supervivencia global (tiempo hasta la presentación de ETV)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	S(t)	IC 95%		1-S(t)	IC 95%	
TVP								
1	3.296	111	0,9663	0,9596	0,9720	0,0337	0,0280	0,0404
7	2.671	133	0,7700	0,7553	0,7840	0,2300	0,2160	0,2447
14	1.940	110	0,5552	0,5381	0,5720	0,4448	0,4280	0,4619
21	1.327	88	0,3759	0,3594	0,3924	0,6241	0,6076	0,6406
28	936	49	0,2691	0,2541	0,2844	0,7309	0,7156	0,7459
45	415	20	0,1189	0,1082	0,1303	0,8811	0,8697	0,8918
60	133	17	0,0352	0,0293	0,0419	0,9648	0,9581	0,9707
70	10	10	0,0000	-	-	1,0000	-	-

Tabla 9. (Continuación)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	h(t)	IC 95%		H(t)	IC 95%	
TVP								
1	3.296	111	0,0343	0,0279	0,0406	0,0337	0,0280	0,0406
7	2.671	133	0,0511	0,0424	0,0597	0,2563	0,2387	0,2753
14	1.940	110	0,0584	0,0475	0,0693	0,5758	0,5466	0,6064
21	1.327	88	0,0686	0,0543	0,0829	0,9547	0,9128	0,9986
28	936	49	0,0538	0,0387	0,0688	1,2810	1,2273	1,3371
45	415	20	0,0498	0,0280	0,0715	2,0777	1,9890	2,1703
60	133	17	0,1365	0,0718	0,2013	3,2424	3,0755	3,4184
70	10	10	2,0000	2,0000	2,0000	6,3401	5,5842	7,1982

S(t)=función de supervivencia; 1-S(t)=función de fallo; h(t)=función de riesgo; H(t)=función de riesgo acumulada de Nelson-Aalen

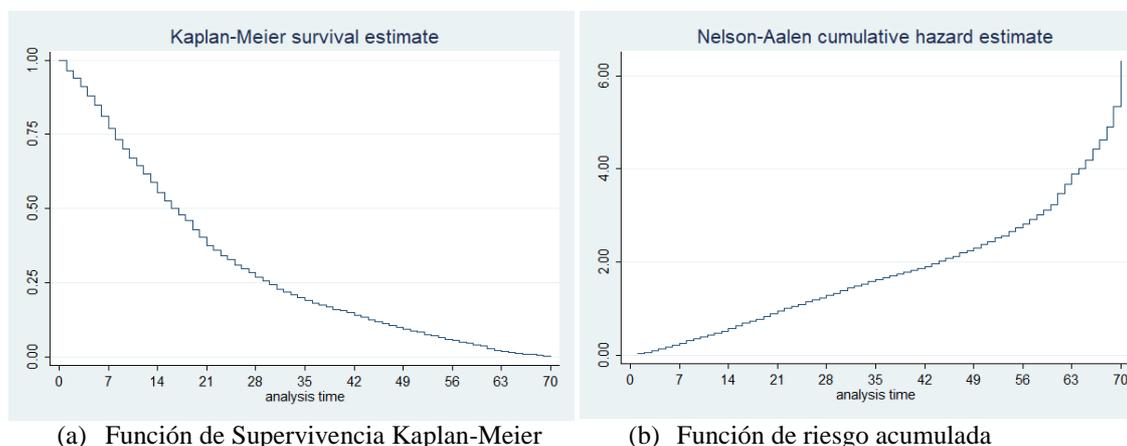


Figura 9. Función de supervivencia y de riesgo acumulado

6.2.3 Factores relacionados con el momento de presentación de la ETV postoperatoria

Para estudiar los factores que se relacionan con el tiempo de presentación de la ETV, se consideran dos puntos de corte de interés para el estudio: la primera semana y las primeras 4 semanas desde la cirugía.

Presentación de la ETV pasados 7 días tras la cirugía

En los pacientes de la serie en los que se detectó ETV tras ser intervenidos por cirugía no oncológica ni ortopédica, el 23,00% de los casos se diagnosticaron en la primera semana, y el 77,00% pasada ésta. El desglose por tipo de cirugía puede verse en la Figura 10. Las cirugías donde se presenta de forma más precoz son las cesáreas (30,67% de los casos en la primera semana), colecistectomías (27,21%) y aquellas clasificadas como “Otras” (28,59%). En el otro extremo se encuentran los pacientes intervenidos por úlcera gastroduodenal o liposucción, donde más del 85% de los casos se detectaron pasada una semana de la intervención. En la cirugía arterial, también es elevada la cifra de casos que se presentan tras la primera semana (84,47%), al igual que la cirugía de varices (82,87%).

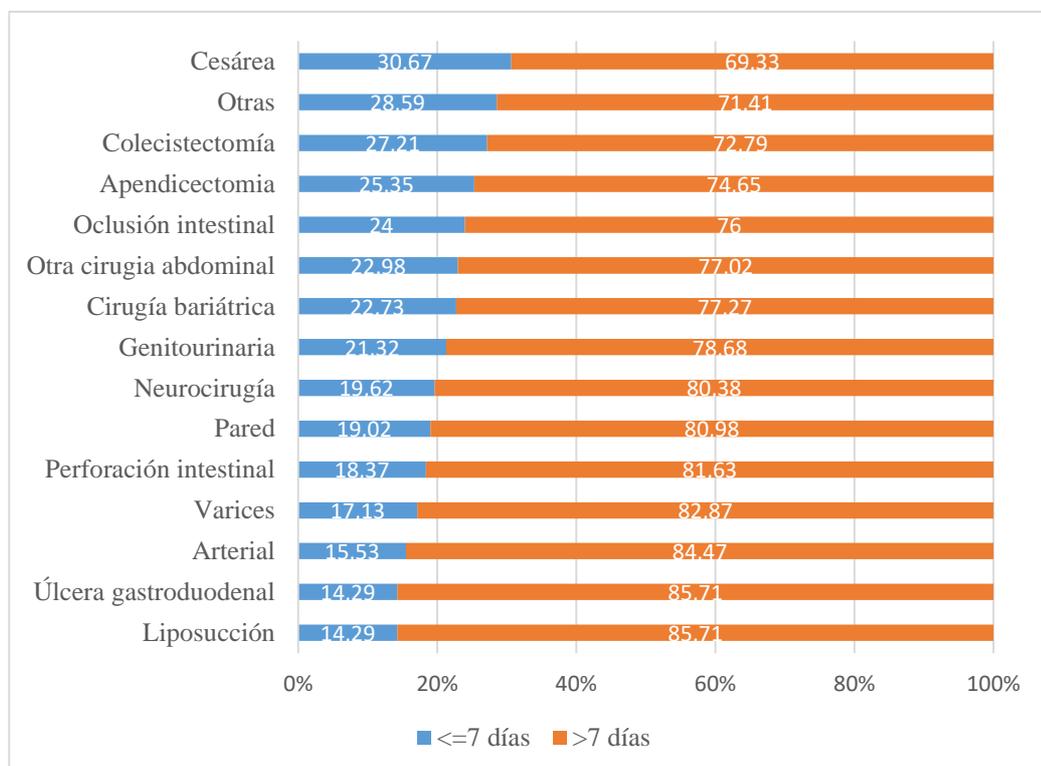


Figura 10. Porcentaje de casos detectados antes y después de 7 días por tipo de cirugía

Resultados

Tabla 10. Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV antes y después de 7 días.
Resultados del análisis bivariante

		≤ 7 días 758 (23,00%)	> 7 días 2.538 (77,00%)	p
Sexo	Varón	316 (41,69)	1.235 (48,66)	0,001
	Mujer	442 (58,31)	1.303 (51,34)	
Edad^a		58,50 [41,00-70,00]	60,00 [44,00-73,00]	0,005
IMC^a		27,43 [24,70-31,15]	27,04 [24,22-30,49]	0,053
Sobrepeso/Obesidad (IMC ≥ 25)	Sí	388 (71,72)	1.240 (68,36)	0,137
	No	153 (28,28)	574 (31,64)	
Tratamiento concomitante	Sí	437 (60,69)	1.498 (62,86)	0,293
	No	283 (39,31)	885 (37,14)	
Hemorragia grave último mes	Sí	66 (8,71)	186 (7,33)	0,210
	No	692 (91,29)	2.352 (92,67)	
Antecedentes IAM/AI	Sí	48 (9,11)	149 (9,45)	0,816
	No	479 (90,89)	1.428 (90,55)	
Fumador	Sí	82 (16,02)	228 (14,80)	0,504
	No	430 (83,98)	1.313 (85,20)	
Diabetes	Sí	71 (13,47)	246 (15,60)	0,237
	No	456 (86,53)	1.331 (84,40)	
Hipertensión	Sí	200 (37,74)	656 (41,47)	0,130
	No	330 (62,26)	926 (58,53)	
Tratamiento con estatinas	Sí	120 (23,44)	340 (21,73)	0,418
	No	392 (76,56)	1.225 (78,27)	
Tipo de síntomas	TVP aislada	274 (36,63)	1.191 (47,43)	<0,001
	EP o TVP+EP	474 (63,37)	1.320 (52,57)	
Tipo de cirugía	Abdominal/genitourinaria	355 (46,83)	1.198 (47,20)	<0,001
	Neurocirugía	83 (10,95)	340 (13,40)	
	Vascular	77 (10,16)	393 (15,48)	
	Otras	243 (32,06)	607 (23,92)	
Método quirúrgico	Abierto	247 (75,54)	842 (81,12)	0,028
	Laparoscópico	80 (24,46)	196 (18,88)	
Tromboprolifaxis	Sí	304 (40,16)	1.143 (45,05)	0,017
	No	453 (59,84)	1.394 (54,95)	
Principio activo	HBPM	275 (93,22)	972 (93,19)	0,987
	Otros	20 (6,78)	71 (6,81)	
Duración profilaxis^a		5 [3-7]	10 [6-15]	<0,001
Inmovilización previa	Sí	77 (10,16)	314 (12,37)	0,098
	No	681 (89,84)	2.224 (87,63)	
Antecedente de ETV	Sí	65 (8,58)	245 (9,65)	0,372
	No	693 (91,42)	2.293 (90,35)	
Tratamiento hormonal	Sí	32 (4,35)	117 (4,75)	0,654
	No	703 (95,65)	2.346 (95,25)	
Varices	Sí	129 (19,43)	474 (20,31)	0,617
	No	535 (80,57)	1.860 (79,69)	
Antecedentes de parto	Sí	48 (6,38)	153 (6,07)	0,757
	No	704 (93,62)	2.366 (93,93)	
Trombofilia	Sí	29 (4,30)	63 (2,72)	0,036
	No	645 (95,70)	2.253 (97,28)	

Los datos se presentan como n (%). IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo de miocardio. AI: Angina inestable. TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolia pulmonar. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. ^aMe [P₂₅-P₇₅]

Los factores relacionados con la presentación de la ETV pasados 7 días tras la cirugía fueron los siguientes: el sexo varón (el 48,66% de los casos de presentación de ETV pasada una semana fueron hombres, frente al 41,69% de los que la presentan durante la primera semana; $p=0,001$), mayor edad (60 años vs 58,5 años; $p=0,005$), la forma de presentación, TVP aislada en la mayoría de los casos de presentación posterior a 7 días (47,43% vs 36,63%; $p<0,001$), el tipo de cirugía, siendo la llevada a cabo por abordaje abierto, más frecuente en los casos posteriores a 7 días (81,12% vs 75,54%; $p=0,028$) o la presencia de trombofilia, menor en el grupo de presentación más tardía (2,72% vs 4,30%; $p=0,036$). De los pacientes que presentaron ETV postoperatoria tras 7 días, el 45,05% había recibido tromboprofilaxis, frente al 40,16% de los que la presentaron durante la primera semana tras la cirugía ($p=0,017$), y con una mayor duración (mediana de 10 días vs 5 días) (Tabla 10).

Presentación de la ETV pasados 28 días tras la cirugía

La figura 11 muestra el porcentaje de casos de ETV detectados antes y después de 4 semanas tras la intervención.

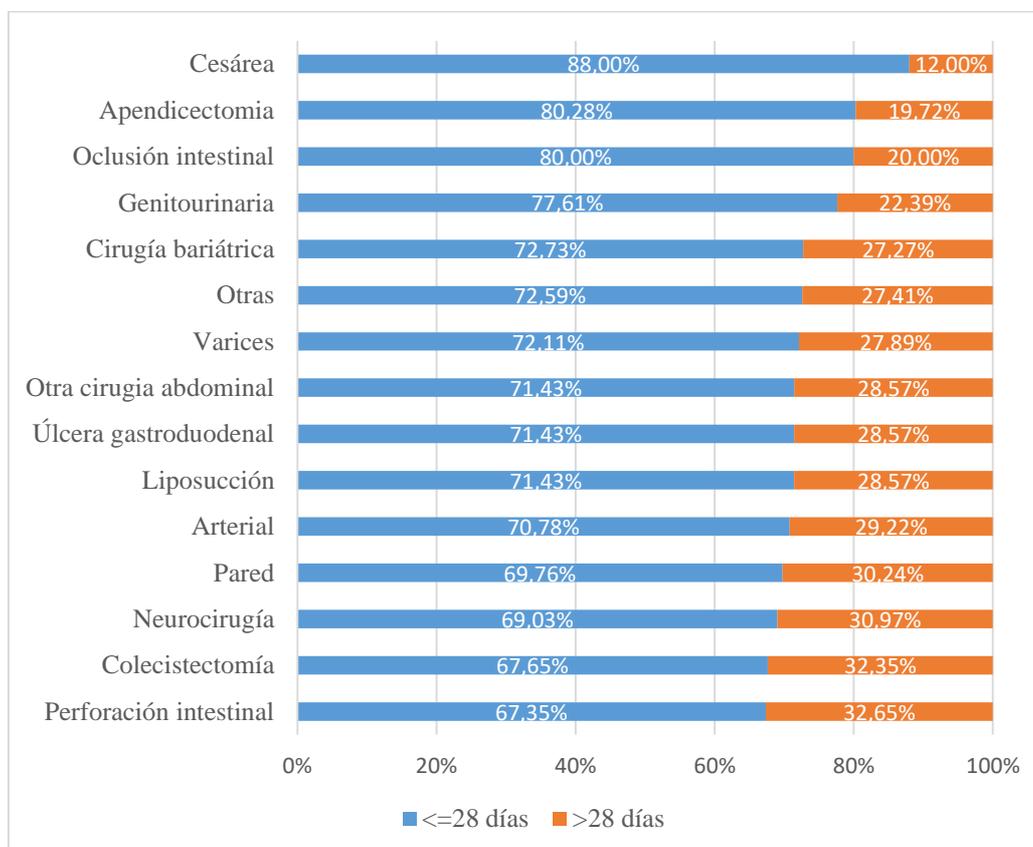


Figura 11. Porcentaje de casos detectados antes y después de 28 días por tipo de cirugía

Resultados

Considerando la presentación tardía como aquella en la que la ETV se presenta pasadas 4 semanas de la cirugía, es de destacar que en los pacientes que presentaron ETV tras neurocirugía, colecistectomía, perforación intestinal y cirugía de pared abdominal, más del 30% de los casos se detectaron de forma tardía. Por otra parte, en las intervenciones por cesárea, solo el 12% se presentó tras los primeros 28 días, y el 20% de los casos tras apendicectomía u oclusión intestinal (Figura 11).

Los pacientes que presentaron ETV pasadas 4 semanas de la cirugía, fueron en su mayoría varones (53,55% vs 44,67%; $p < 0,001$), de mayor edad, con una mediana de 64 años (50-75) frente a 58 (41-71) en el grupo que la presentó más precozmente ($p < 0,001$) y con tratamiento concomitante (67,40% vs 60,57%; $p = 0,001$). El porcentaje de pacientes que presentó hemorragia grave en el mes previo a la ETV, fue menor en el grupo de pacientes de presentación tardía (4,06% vs 8,979%; $p < 0,001$), aunque fue mayor la presencia de otras comorbilidades como la diabetes (17,96% vs 14,00%; $p = 0,024$) y la hipertensión arterial (47,89% vs 37,81%; $p < 0,001$). Respecto al tipo de síntomas, estos fueron de TVP en el 48,92% de los casos de presentación tardía, frente al 43,49% en el grupo que presentó la ETV en las primeras 4 semanas ($p = 0,006$) (Tabla 11).

El porcentaje de pacientes que recibieron tromboprolifaxis fue superior en el grupo de presentación tardía, en el que el 47,86% había recibido el tratamiento frente al 42,48% de los que la presentaron de forma precoz ($p = 0,006$), y con una mayor duración (mediana de 11 vs 7 días; $p < 0,001$). El 15,90% de los pacientes con presentación tardía había estado inmovilizado por un tiempo igual o superior a 4 días en los dos meses previos a la detección de la ETV, en comparación con el 10,38% de los que la presentaron antes ($p < 0,001$). Los antecedentes de parto fueron menores en el grupo de presentación tardía (2,83% vs 7,37%; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias en el método quirúrgico empleado, los antecedentes de ETV ni la presencia de trombofilia (Tabla 11).

Tabla 11. Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV antes y después de 28 días.
Resultados del análisis bivariante

		≤ 28 días 2.409 (73,1%)	> 28 días 887 (26,9%)	p
Sexo	Varón	1.076 (44,67)	475 (53,55)	<0,001
	Mujer	1.333 (55,33)	412 (46,45)	
Edad^a		58 [41-71]	64 [50-75]	<0,001
IMC^a		27,15 [24,34-30,83]	27,11 [24,22-30,45]	0,944
Sobrepeso/Obesidad (IMC ≥ 25)	Sí	1.181 (68,98)	447 (69,52)	0,803
	No	531 (31,00)	196 (30,50)	
Tratamiento concomitante	Sí	1.387 (60,57)	548 (67,40)	0,001
	No	903 (39,40)	265 (32,60)	
Hemorragia grave último mes	Sí	216 (8,97)	36 (4,06)	<0,001
	No	2193 (91,03)	851 (95,94)	
Antecedentes IAM/AI	Sí	144 (9,34)	53 (9,41)	0,961
	No	1.397 (90,66)	510 (90,59)	
Fumador	Sí	233 (15,54)	77 (13,90)	0,356
	No	1.266 (84,46)	477 (86,10)	
Diabetes	Sí	215 (14,00)	102 (17,96)	0,024
	No	1.321 (86,00)	466 (82,04)	
Hipertensión	Sí	583 (37,81)	273 (47,89)	<0,001
	No	959 (62,19)	297 (52,11)	
Consumo de estatinas	Sí	334 (22,03)	126 (22,46)	0,835
	No	1.182 (77,97)	435 (77,54)	
Tipo de síntomas	TVP aislada	1.036 (43,49)	429 (48,92)	0,006
	EP o TVP+EP	1.346 (56,51)	448 (51,08)	
Tipo de cirugía	Abdominal/genitourinaria	1.164 (48,32)	389 (43,86)	0,072
	Neurocirugía	292 (12,12)	131 (14,77)	
	Vascular	336 (13,95)	134 (15,11)	
	Otras	617 (25,61)	233 (26,27)	
Método quirúrgico	Abierto	776 (78,70)	313 (82,59)	0,110
	Laparoscópico	210 (21,30)	66 (17,41)	
Tromboprofilaxis	Sí	1.023 (42,48)	424 (47,86)	0,006
	No	1.385 (57,52)	462 (52,14)	
Principio activo	HBPM	884 (92,28)	363 (95,53)	0,033
	Otros	74 (7,72)	17 (4,47)	
Duración profilaxis^a		7 [4-11]	11 [7-24]	<0,001
Inmovilización previa	Sí	250 (10,38)	141 (15,90)	<0,001
	No	2.159 (89,62)	746 (84,10)	
Antecedente de ETV	Sí	226 (9,38)	84 (9,47)	0,938
	No	2.183 (90,62)	803 (90,53)	
Tratamiento hormonal	Sí	1.112 (4,78)	37 (4,34)	0,603
	No	2.233 (95,22)	816 (95,66)	
Varices	Sí	430 (19,57)	173 (21,60)	0,221
	No	1.767 (80,43)	628 (78,40)	
Antecedentes de parto	Sí	176 (7,37)	25 (2,83)	<0,001
	No	2.212 (92,63)	858 (97,17)	
Trombofilia	Sí	69 (3,15)	23 (2,88)	0,699
	No	2.121 (96,85)	777 (97,13)	

Los datos se presentan como n (%). IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo de miocardio. AI: Angina inestable. TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolia pulmonar. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. ^aMe [P₂₅-P₇₅]

Resultados

Análisis multivariante

Los resultados del análisis de regresión logística multivariante multinomial, muestran que las variables que se relacionan con la presentación después de 7 días tras la cirugía y antes de los 28 fueron el sexo varón (OR 1,28 [1,01-1,61]) y el tipo de cirugía, mostrando un mayor riesgo de presentación tardía para las intervenciones abdominales o genitourinarias (OR 1,57[1,20-2,05]), neuroquirúrgicas (OR 1,90 [1,27-2,84]), y las vasculares (OR 2,03 [1,38-2,99], comparando con otras cirugías (Tabla 12).

Los factores que se asocian a la presentación después de 28 días tras la cirugía en el análisis multivariante, fueron el sexo varón, con una OR 1,64 [1,26-2,12], la edad (OR 1,02 [1,01-1,02]), la inmovilización por tiempo igual o superior a 4 días en los 2 meses previos a la detección de la ETV (OR 1,54 [1,04-2,27]) y el tipo de cirugía, con mayor riesgo para cirugía abdominal/genitourinaria (OR 1,45[1,07-1,97]), vascular (OR 1,79[1,16-2,76]) y neurocirugía, con el doble de riesgo que otras intervenciones. La presencia de hemorragia grave en el último mes se asocia a una presentación más precoz de la ETV (OR 0,31 [0,17-0,55]) (Tabla 12). El estadístico de bondad del ajuste obtuvo un p-valor de 0,389, indicando que el modelo es adecuado.

Tabla 12. Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV. Resultados de la regresión logística multinomial

	ETV ≤ 7 días	ETV 7-28 días	ETV > 28 días
Sexo varón	1	1,28 [1,01-1,61] ^a	1,64 [1,26-2,12] ^a
Edad	1	1,00 [0,99-1,01]	1,02 [1,01-1,02] ^a
Inmovilización	1	1,01 [0,70-1,45]	1,54 [1,04-2,27] ^a
Hemorragia	1	1,03 [0,69-1,53]	0,31 [0,17-0,55] ^a
Tipo cirugía (otras)	1	1	1
Abdominal/Genitourinaria		1,57 [1,20-2,05] ^a	1,45 [1,07-1,97] ^a
Neurocirugía		1,90 [1,27-2,84] ^a	2,09 [1,34-3,28] ^a
Vascular		2,03 [1,38-2,99] ^a	1,79 [1,16-2,76] ^a

^ap<0,05. Se considera como categoría de referencia la presentación en los primeros 7 días

6.2.4 Forma de presentación

En 1.465 (44,45%) pacientes la forma de presentación fue TVP aislada, en 1.355 (41,11%) EP aislada, 439 (13,32%) pacientes presentaron ambas y en 37 (1,12%) casos no se recogió la forma de presentación. Por tanto, más de la mitad de los pacientes con ETV tras cirugía no oncológica presentaron EP -asociada o no a TVP- tras la mayoría de las intervenciones analizadas, siendo de destacar, el 64,62% de los casos tras cirugía bariátrica, 60,00% tras colecistectomía y 62,50% tras perforación intestinal. Por su parte, la presentación como TVP aislada fue más frecuente tras cesárea (52,00%) o intervenciones de neurocirugía (50,36%) (Tabla 13).

Tabla 13. Forma de presentación de la ETV por tipo de cirugía

Tipo de cirugía	TVP aislada n (%)	EP con o sin TVP n (%)
Apendicectomía	28 (40,58)	41 (59,42)
Cesárea	78 (52,00)	72 (48,00)
Bariátrica	23 (35,38)	42 (64,62)
Colecistectomía	54 (40,00)	81 (60,00)
Pared	98 (48,51)	104 (51,49)
Liposucción	9 (42,86)	12 (57,14)
Oclusión intestinal	20 (40,00)	30 (60,00)
Perforación intestinal	18 (37,50)	30 (62,50)
Úlcera gastroduodenal	5 (35,71)	9 (64,29)
Otra cirugía abdominal	133 (41,69)	186 (58,31)
Genitourinaria	204 (43,87)	261 (56,13)
Neurocirugía	212 (50,36)	209 (49,64)
Arterial	99 (45,41)	119 (54,59)
Varices	103 (42,56)	139 (57,44)
Otras intervenciones	381 (45,36)	459 (54,64)
Total	1.465 (44,45)	1.794 (54,43)

En la figura 12 se muestra el número de casos de ETV detectados por día desde la cirugía, pudiéndose observar que las cifras más altas se presentan durante la primera

Resultados

semana. Los casos que se presentan como TVP, alcanza su máximo en los días 6 y 8, con 57 casos cada uno, mientras que para los pacientes en los que la enfermedad se presenta como EP (sola o con TVP) el máximo se alcanza el día 7, con 79 casos.

Según los datos acumulados, en la primera semana tras la cirugía tienen lugar el 18,70% de los casos de TVP, y el 26,42% de los casos de EP. Las primeras 4 semanas se presentan el 70,72% de los casos de TVP y el 75,03% de los EP (Figura13).

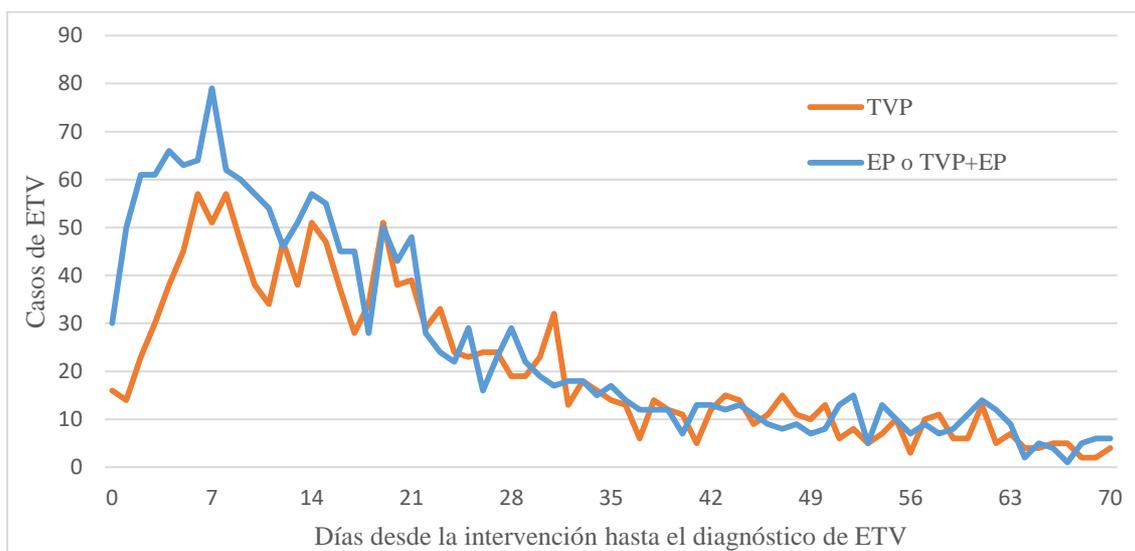


Figura 12. N° de casos de ETV tras la cirugía y forma de presentación

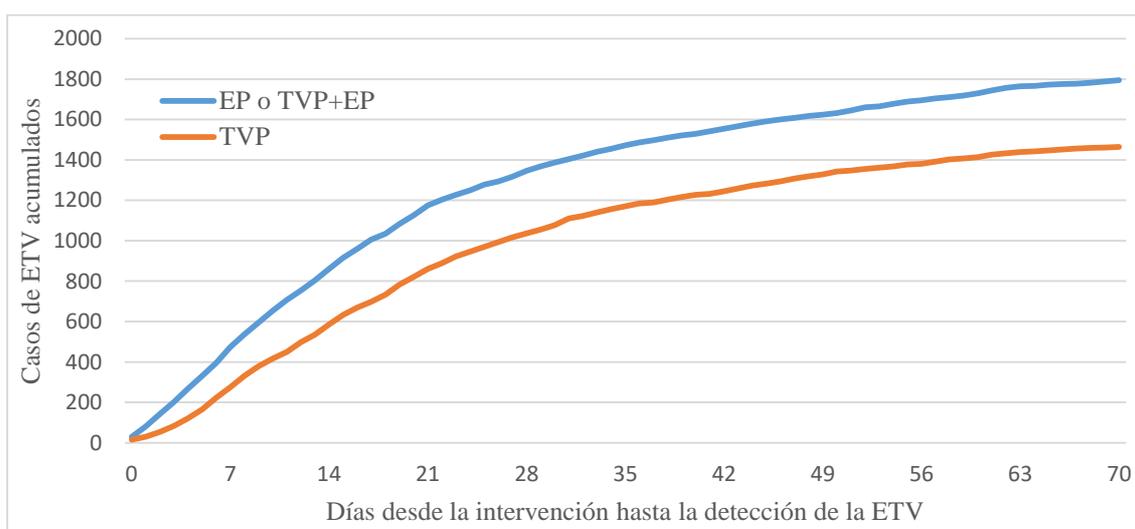


Figura 13. N° de casos acumulados de ETV tras la cirugía y forma de presentación

El 81,30% de los casos de TVP se detectaron pasada la primera semana tras la intervención quirúrgica, más de la mitad (el 60,00%) tras las dos primeras semanas, y un 29,28% después de la cuarta semana. Para los pacientes en los que la forma de presentación fue la EP, el 73,58% se detectó pasada la primera semana, el 52,01% tras los 14 días de la cirugía y el 24,97% después de 28 días tras la intervención (Figura 14).

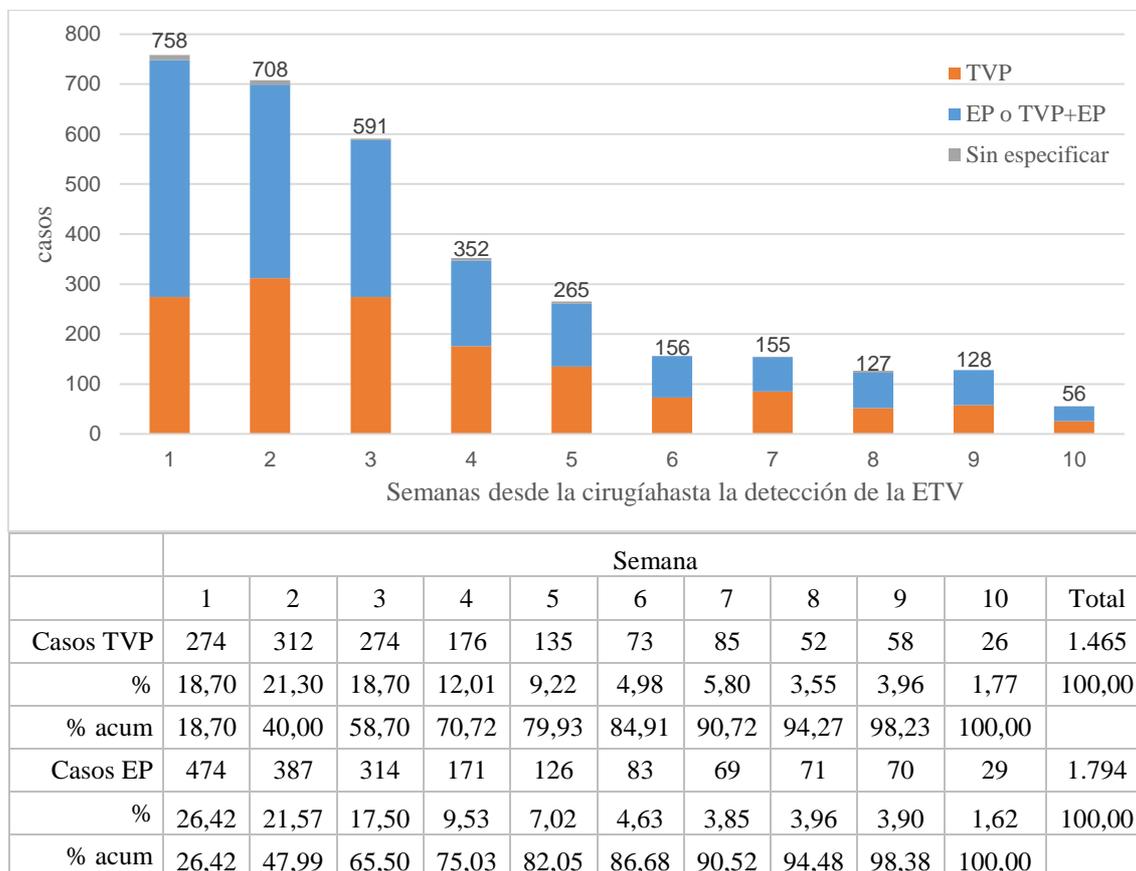


Figura 14. Nº de casos de ETV tras la cirugía según la forma de presentación

Análisis de supervivencia (tiempo hasta la presentación de ETV)

En la tabla 14 se muestran los valores correspondientes a los resultados del análisis de supervivencia por el Método de Kaplan-Meier. La probabilidad de supervivencia (estar libre de ETV en el instante t) a los 7 días de la intervención, para los pacientes con síntomas de TVP es de 0,8130, superior que para el grupo que presenta EP, 0,7358. A las 2 semanas de la intervención, las probabilidades son de 0,6000 y 0,5201 respectivamente, y de 0,2928 y 0,2497 a los 28 días. Por lo tanto la probabilidad de fallo en cada tiempo (probabilidad de presentar la ETV en el instante t sabiendo que se está libre de enfermedad

Resultados

en el instante anterior) es superior para los pacientes con EP, por ejemplo a los 28 días, los valores son de 0,7072 para el grupo de TVP y de 0,7503 para el de EP.

Tabla 14. Tablas de supervivencia (probabilidad de estar libre de ETV en un instante t)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	S(t)	IC 95%		1-S(t)	IC 95%	
TVP								
1	1.465	30	0,9795	0,9708	0,9856	0,0205	0,0144	0,0292
7	1.242	51	0,8130	0,7920	0,8320	0,1870	0,1680	0,2080
14	930	51	0,6000	0,5744	0,6246	0,4000	0,3754	0,4256
21	644	39	0,4130	0,3877	0,4381	0,5870	0,5619	0,6123
28	448	19	0,2928	0,2697	0,3163	0,7072	0,6837	0,7303
45	192	9	0,1249	0,1086	0,1424	0,8751	0,8576	0,8914
60	57	6	0,0348	0,0263	0,0451	0,9652	0,9549	0,9737
70	4	4	0,0000	-	-	1	-	-
EP o EP+TVP								
1	1.794	80	0,9554	0,9448	0,9640	0,0446	0,0360	0,0552
7	1.399	79	0,7358	0,7147	0,7556	0,2642	0,2444	0,2853
14	990	57	0,5201	0,4967	0,5429	0,4799	0,4571	0,5033
21	667	48	0,3450	0,3231	0,3671	0,6550	0,6329	0,6769
28	477	29	0,2497	0,2299	0,2700	0,7503	0,7300	0,7701
45	214	11	0,1132	0,0990	0,1283	0,8868	0,8717	0,9010
60	75	11	0,0357	0,0278	0,0450	0,9643	0,9550	0,9722
70	6	6	0,0000	-	-	1	-	-

Tabla 14. (Continuación)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	h(t)	IC 95%		H(t)	IC 95%	
TVP								
1	1.465	30	0,0207	0,0133	0,0281	0,0205	0,0143	0,0293
7	1.242	51	0,0419	0,0304	0,0534	0,2037	0,1809	0,2293
14	930	51	0,0564	0,0409	0,0719	0,5007	0,4614	0,5434
21	644	39	0,0624	0,0429	0,0820	0,8641	0,8065	0,9258
28	448	19	0,0433	0,0239	0,0628	1,1995	1,1243	1,2797
45	192	9	0,0480	0,0166	0,0794	2,0285	1,9007	2,1649
60	57	6	0,1111	0,0223	0,1999	3,2461	2,9984	3,5142
70	4	4	2	2	2	6,4261	5,2634	7,8455
EP o EP+TVP								
1	1.794	80	0,0456	0,0356	0,0556	0,0446	0,0358	0,0555
7	1.399	79	0,0581	0,0453	0,0709	0,3000	0,2741	0,3284
14	990	57	0,0593	0,0439	0,0747	0,6385	0,5965	0,6834
21	667	48	0,0747	0,0535	0,0958	1,0366	0,9764	1,1005
28	477	29	0,0627	0,0399	0,0855	1,3522	1,2763	1,4327
45	214	11	0,0528	0,0216	0,0839	2,1253	2,0026	2,2554
60	75	11	0,1583	0,0650	0,2515	3,2288	3,0063	3,4679
70	6	6	2	2	2	6,2101	5,2636	7,3267

S(t)=función de supervivencia; 1-S(t)=función de fallo; h(t)=función de riesgo; H(t)=función de riesgo acumulada de Nelson-Aalen

La supervivencia entre los pacientes en relación a la forma de presentación, se ha comparado con el test de log-rank, mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$). Estas diferencias se observan gráficamente en la figura 15 a), donde la curva es superior para el grupo de pacientes con TVP. En la función de riesgo acumulado (Figura 15 (b)), se observa que aproximadamente hasta el día 45 tras la intervención, el riesgo de presentar la ETV en un instante t , es mayor para los pacientes que presentan síntomas de EP, y a partir de ese momento las líneas coinciden, debido a que ya han tenido lugar la mayoría de los eventos en ambos grupos. La figura 16 representa la función de riesgo acumulada en relación a la forma de presentación, junto a su intervalo de confianza al 95%.

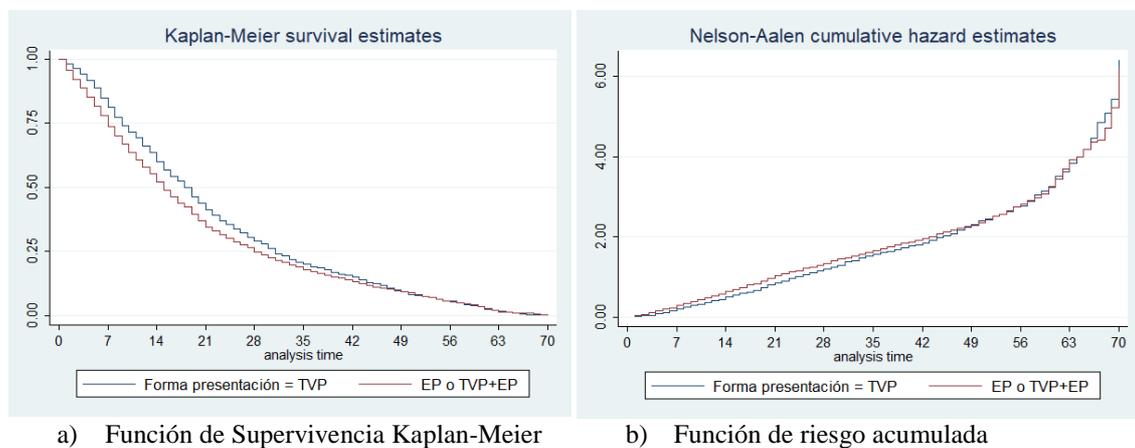


Figura 15. Función de supervivencia y riesgo acumulado según la forma de presentación

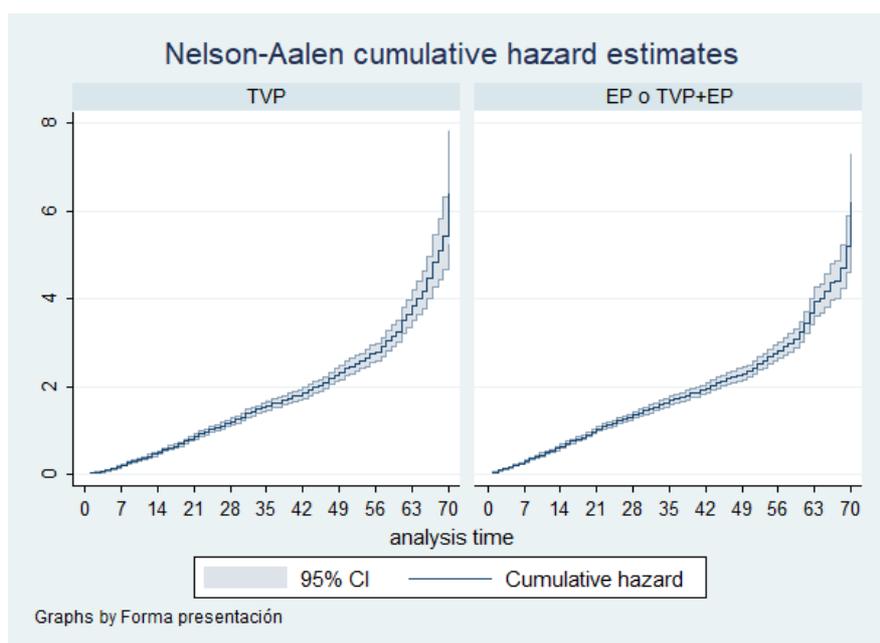


Figura 16. Función de riesgo acumulada, según forma de presentación

6.2.5 Factores relacionados con la forma de presentación

Las variables que se asociaron a la forma de presentación fueron el sexo, presentándose el EP más frecuentemente en mujeres (56,02% vs 49,01%; $p < 0,001$); la edad, mayor para EP que para TVP (62 años vs 58; $p < 0,001$) y el IMC (27,45 vs 26,67; $p < 0,001$), con un mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad en el grupo de pacientes que presenta EP (71,71% vs 65,97%; $p = 0,003$). Además, entre los pacientes que presentan la ETV en su forma más grave, es mayor el número de personas con tratamiento concomitante (64,83% vs 59,54%; $p = 0,003$), hipertensos (42,54% vs 38,20%) y tratados con estatinas (24,49% vs 19,54%; $p = 0,008$). Sin embargo el número de diabéticos fue algo inferior (13,57% vs 17,39%; $p = 0,017$), así como la presencia de trombofilia (2,19% vs 3,95%; $p = 0,005$). También fue menor entre los EP, el porcentaje de pacientes que habían tenido inmovilización previa (10,48% vs 13,65%; $p = 0,005$), y aquellos con antecedentes de ETV (8,42% vs 10,72%; $p = 0,026$). El intervalo entre la cirugía y la ETV fue mayor para los pacientes con TVP, con una mediana de 19 días (9-31), que en pacientes con EP, aislada o asociada a TVP, en los que se presentó más precozmente, a los 15 días [7-28,25] ($p < 0,001$) (Tabla 15).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la administración de tromboprolifaxis, aunque sí en la duración de la misma, siendo el 49,86% los que la reciben por un tiempo superior a 7 días en el grupo de EP, frente al 55,58% en el de TVP ($p = 0,044$) (Tabla 15).

En el análisis multivariante, los factores que se asocian a la forma de presentación EP (con o sin TVP) fueron el sexo, con mayor riesgo para las mujeres (OR 1,48; IC: 1,23-1,78), la edad, el sobrepeso, tratamiento concomitante y el tipo de cirugía, con mayor riesgo para los pacientes intervenidos por cirugía abdominal o genitourinaria. Los pacientes con inmovilización previa tuvieron menor riesgo de presentar EP (OR 0,68; IC: 0,51-0,89), al igual que aquellos con diagnóstico de trombofilia (OR 0,53; IC 0,33-0,87) (Tabla 16). Al comprobar la bondad del ajuste con estadístico de Hosmer-Lemeshow, se obtuvo un p-valor de 0,346, lo que indica que el modelo es apropiado.

Tabla 15. Variables relacionadas con la forma de presentación.

		TVP 1.465 (45%)	EP o EP+TVP 1.794 (55%)	p
Sexo	Varón	747 (50,99)	789 (43,98)	<0,001
	Mujer	718 (49,01)	1005 (56,02)	
Edad^a		58 [42-71]	62 [45-73]	<0,001
IMC^a		26,67 [23,90-30,30]	27,45 [24,65-31,11]	<0,001
Sobrepeso/Obesidad (IMC ≥ 25)	Sí	692 (65,97)	920 (71,71)	0,003
	No	357 (34,03)	363 (28,29)	
Obesidad (IMC ≥ 30)	Sí	282 (26,88)	399 (31,10)	0,026
	No	767 (73,12)	884 (68,90)	
Tratamiento concomitante	Sí	802 (59,54)	1.115 (64,83)	0,003
	No	545 (40,46)	605 (35,17)	
Hemorragia grave último mes	Sí	127 (8,67)	124 (6,91)	0,061
	No	1.338 (91,33)	1.670 (93,09)	
Antecedentes IAM/AI	Sí	88 (10,08)	108 (9,04)	0,424
	No	785 (89,92)	1087 (90,96)	
Fumador	Sí	126 (14,86)	176 (15,06)	0,903
	No	722 (85,14)	993 (84,94)	
Diabetes	Sí	152 (17,39)	162 (13,57)	0,017
	No	722 (82,61)	1032 (86,43)	
Hipertensión	Sí	335 (38,20)	510 (42,54)	0,047
	No	542 (61,80)	689 (57,46)	
Tratamiento con estatinas	Sí	169 (19,54)	288 (24,49)	0,008
	No	696 (80,46)	888 (75,51)	
Tipo de cirugía	Abdominal/genitourinaria	670 (45,73)	868 (48,38)	0,093
	Neurocirugía	212 (14,47)	209 (11,65)	
	Vascular	202 (13,79)	258 (14,38)	
	Otras	381 (26,01)	459 (25,59)	
Método quirúrgico	Abierto	431 (78,8)	636 (80,5)	0,443
	Laparoscópico	116 (21,2)	154 (19,5)	
Tromboprofilaxis	Sí	625 (42,69)	804 (44,84)	0,219
	No	839 (57,31)	989 (55,16)	
Principio activo	HBPM	550 (93,54)	683 (92,93)	0,660
	Otros	38 (6,46)	52 (7,07)	
Duración profilaxis^a		8 [5-15]	7 [5-14]	0,082
Duración profilaxis	≤7 días	247 (44,42)	352 (50,14)	0,044
	> 7 días	309 (55,58)	350 (49,86)	
Tiempo desde cx hasta ETV^a		19 [9-31]	15 [7-28,25]	<0,001
Inmovilización previa	Sí	200 (13,65)	188 (10,48)	0,005
	No	1.265 (86,35)	1.606 (89,52)	
Antecedente de ETV	Sí	157 (10,72)	151 (8,42)	0,026
	No	1.308 (89,28)	1.643 (91,58)	
Tratamiento hormonal	Sí	62 (4,35)	85 (4,90)	0,466
	No	1.364 (95,65)	1.651 (95,10)	
Embarazo	Sí	8 (0,55)	12 (0,67)	0,655
	No	1.457 (99,45)	1.782 (99,33)	
Varices	Sí	250 (18,73)	338 (20,74)	0,172
	No	1.085 (81,27)	1.292 (79,26)	
Antecedentes de parto	Sí	100 (6,88)	100 (5,62)	0,139
	No	1.354 (93,12)	1.680 (94,38)	
Trombofilia	Sí	52 (3,95)	36 (2,19)	0,005
	No	1.263 (96,05)	1.609 (97,81)	

Los datos se presentan como n (%). IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo de miocardio. AI: Angina inestable. TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolia pulmonar. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. ^aMe [P₂₅-P₇₅]

Resultados

Tabla 16. Variables relacionadas con la forma de presentación. Resultados del análisis multivariante

	Coficiente	p	OR	I.C. 95%	
Constante	-1,08	<0,001	0,34		
Sexo mujer	0,39	<0,001	1,48	1,23	1,78
Edad	0,01	0,015	1,01	1,00	1,01
Sobrepeso (IMC\geq25)	0,22	0,028	1,25	1,02	1,52
Tratamiento concomitante	0,27	0,009	1,31	1,07	1,60
Tipo de cirugía (otras)		0,022	1		
Abdominal/genitourinaria	0,18	0,122	1,19	0,95	1,50
Neurocirugía	-0,26	0,097	0,77	0,57	1,05
Vascular	-0,02	0,883	0,98	0,72	1,32
Inmovilización previa	-0,39	0,005	0,68	0,51	0,89
Trombofilia	-0,63	0,013	0,53	0,33	0,87

6.2.6 Tromboprofilaxis

El 43,93% (1.447) de los pacientes con ETV postoperatoria recibieron tromboprofilaxis tras la cirugía, siendo en su mayoría (86,17%) profilaxis farmacológica con HBPM, y la duración de la misma fue de 8 días (5-14). La tasa de utilización de tromboprofilaxis, así como la duración del tratamiento, varió en función del tipo de cirugía. Los procedimientos quirúrgicos con menor tasa de utilización de profilaxis fueron las cesáreas (22,00%), y liposucciones (28,57%). Por otro lado, la tromboprofilaxis fue utilizada con mayor frecuencia en cirugía bariátrica (75,38%), perforación y oclusión intestinal (79,59% y 82,00% respectivamente), coincidiendo éstas con una mayor duración de la profilaxis (mediana 12 días). Es de destacar que en intervenciones como las genitourinarias o cesáreas, la duración de la tromboprofilaxis fue menor de una semana (Tabla 17).

Tabla 17. Tromboprofilaxis y su duración por tipo de cirugía

	Tromboprofilaxis tras cirugía n (%)	Duración de la tromboprofilaxis Me [P₂₅-P₇₅]
Tipo de cirugía		
Apendicectomía	37 (52,11)	7 [4-11]
Cesárea	33 (22,00)	6,5 [2,75-9,25]
Bariátrica	49 (75,38)	9,5 [5,25-13,75]
Colecistectomía	86 (63,24)	9 [5-15]
Pared	86 (41,95)	7 [3-10]
Liposucción	6 (28,57)	7 [5,75-13,5]
Oclusión intestinal	41 (82,00)	12,5 [7-19,25]
Perforación intestinal	39 (79,59)	12 [7-20]
Úlcera gastroduodenal	7 (50,00)	10 [9,25-18,75]
Otra cirugía abdominal	195 (60,56)	9 [5-16]
Genitourinaria	215 (45,84)	6 [4-10]
Neurocirugía	160 (37,83)	10 [5-15,5]
Arterial	129 (58,90)	10 [6,25-15]
Varices	105 (41,83)	8 [5-10]
Otras intervenciones	259 (30,51)	9 [5-15,5]
Total	1.447 (43,93)	8 [5-14]

Análisis de supervivencia (tiempo hasta la presentación de ETV)

Los resultados del análisis de supervivencia por el Método de Kaplan- Meier se muestran en la tabla 18. La probabilidad de supervivencia a los 7 días de la intervención para los pacientes que no recibieron tromboprofilaxis en la cirugía, fue de 0,7547, inferior que para el grupo que sí la recibió, 0,7899. A las 2 semanas de la intervención, las probabilidades son de 0,5246 y 0,5943 respectivamente, y de 0,2501 y 0,2930 a los 28 días. De forma equivalente, la probabilidad de fallo en cada tiempo (probabilidad de presentar la ETV en el instante t sabiendo que se está libre de ella en el instante anterior) es superior para los pacientes que no han recibido tromboprofilaxis, por ejemplo a los 28 días, los valores son de 0,7499 y 0,7070 respectivamente.

La supervivencia entre los pacientes con y sin tromboprofilaxis se ha comparado con el test de log-rank, con el que se encontraron diferencias estadísticamente

Resultados

significativas ($p < 0,001$). Al analizar las curvas de supervivencia considerando los distintos puntos de corte en el tiempo, se obtiene que en todos ellos las diferencias son estadísticamente significativas, confirmando una supervivencia mayor (probabilidad de no presentar el evento en el tiempo t) para los pacientes que recibieron tromboprofilaxis.

En la figura 17 se representan gráficamente las funciones de supervivencia y de riesgo acumulado. En la función de riesgo acumulado (Figura 17 (b)), se observa que el riesgo de ETV es mayor para los pacientes que no recibieron tromboprofilaxis, prácticamente durante todo el tiempo de seguimiento. La figura 18 representa la función de riesgo acumulada separada por grupos, junto con los intervalos de confianza estimados al 95%.

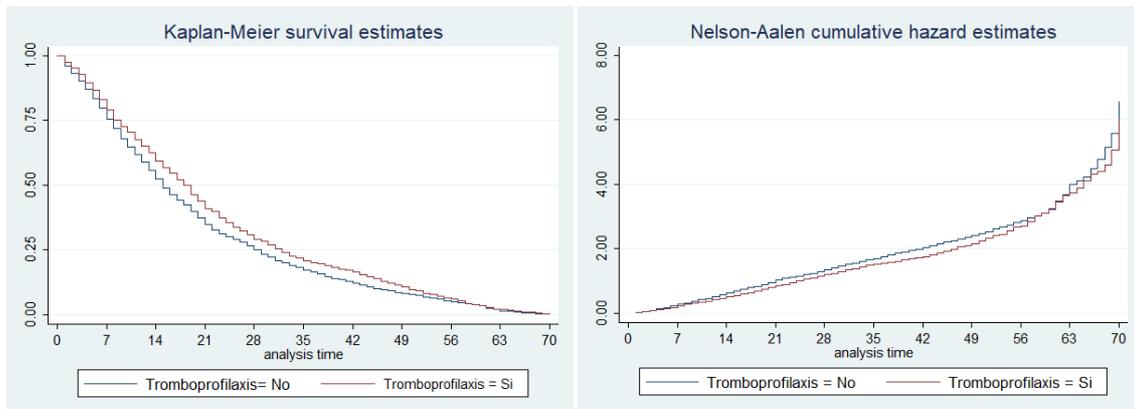
Tabla 18. Tablas de supervivencia (probabilidad de estar libre de ETV en un instante t)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	S(t)	IC 95%		1-S(t)	IC 95%	
Tromboprofilaxis No								
1	1.847	73	0,9605	0,9505	0,9684	0,0395	0,0316	0,0495
7	1.471	77	0,7547	0,7345	0,7737	0,2453	0,2263	0,2655
14	1.032	63	0,5246	0,5016	0,5471	0,4754	0,4529	0,4984
21	693	50	0,3481	0,3265	0,3699	0,6519	0,6301	0,6735
28	490	28	0,2501	0,2306	0,2701	0,7499	0,7299	0,7694
45	199	10	0,1023	0,0890	0,1167	0,8977	0,8833	0,9110
60	75	9	0,0357	0,0280	0,0449	0,9643	0,9551	0,9720
70	4	4	0	-	-	1	-	-
Tromboprofilaxis Sí								
1	1.447	38	0,9737	0,9641	0,9808	0,0263	0,0192	0,0359
7	1.199	56	0,7899	0,7680	0,8100	0,2101	0,1900	0,2320
14	907	47	0,5943	0,5685	0,6191	0,4057	0,3809	0,4315
21	633	38	0,4112	0,3858	0,4364	0,5888	0,5636	0,6142
28	445	21	0,2930	0,2698	0,3166	0,7070	0,6834	0,7302
45	212	10	0,1396	0,1223	0,1580	0,8604	0,8420	0,8777
60	58	8	0,0346	0,0260	0,0449	0,9654	0,9551	0,9740
70	6	6	0	-	-	1	-	-

Tabla 18. (Continuación)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	h(t)	IC 95%		H(t)	IC 95%	
Tromboprofilaxis No								
1	1.847	73	0,0403	0,0311	0,0496	0,0395	0,0314	0,0497
7	1.471	77	0,0538	0,0418	0,0658	0,2756	0,2513	0,3023
14	1.032	63	0,0630	0,0474	0,0785	0,6299	0,5889	0,6737
21	693	50	0,0749	0,0541	0,0956	1,0278	0,9688	1,0903
28	490	28	0,0588	0,0370	0,0806	1,3504	1,2756	1,4295
45	199	10	0,0515	0,0196	0,0835	2,2202	2,0925	2,3556
60	75	9	0,1277	0,0444	0,2109	3,2324	3,0120	3,4689
70	4	4	2	2	2	6,5775	5,4302	7,9673
Tromboprofilaxis Sí								
1	1.447	38	0,0266	0,0182	0,0351	0,0263	0,0191	0,0361
7	1.199	56	0,0478	0,0353	0,0603	0,2317	0,2070	0,2593
14	907	47	0,0532	0,0380	0,0684	0,5103	0,4702	0,5538
21	633	38	0,0619	0,0422	0,0816	0,8686	0,8104	0,9309
28	445	21	0,0483	0,0277	0,0690	1,1991	1,1235	1,2798
45	212	10	0,0483	0,0184	0,0782	1,9237	1,8027	2,0527
60	58	8	0,1481	0,0458	0,2505	3,2448	2,9965	3,5136
70	6	6	2	2	2	6,0625	5,1054	7,1990

S(t)=función de supervivencia; 1-S(t)=función de fallo; h(t)=función de riesgo; H(t)=función de riesgo acumulada de Nelson-Aalen



(a) Función de Supervivencia Kaplan-Meier

(b) Función de riesgo acumulada

Figura 17. Funciones de Supervivencia por administración de tromboprofilaxis en la cirugía

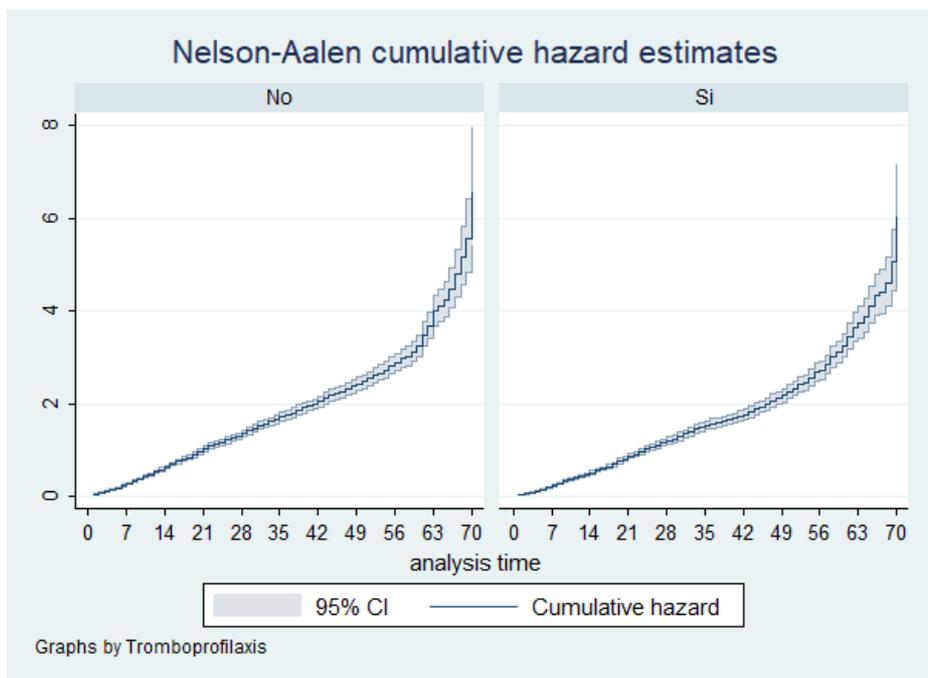


Figura 18. Función de riesgo acumulada, por administración de tromboprofilaxis

Duración de la tromboprofilaxis tras la cirugía

De los pacientes que recibieron tromboprofilaxis tras la cirugía y se recogió la duración del tratamiento (1.271), en el 72,30% de los casos la ETV se detectó tras la interrupción del mismo. En la Figura 19, se muestra el número de casos de ETV presentados por día, según si estos se presentaron durante la tromboprofilaxis, o bien tras su interrupción.

En el gráfico de casos acumulados, se observa que en el grupo que presenta ETV durante la tromboprofilaxis, la curva se estabiliza en las primeras 2 semanas, mientras que en los que la presentan tras su interrupción, el número de casos continúa creciente hasta finalizar el periodo de seguimiento (Figura 20).

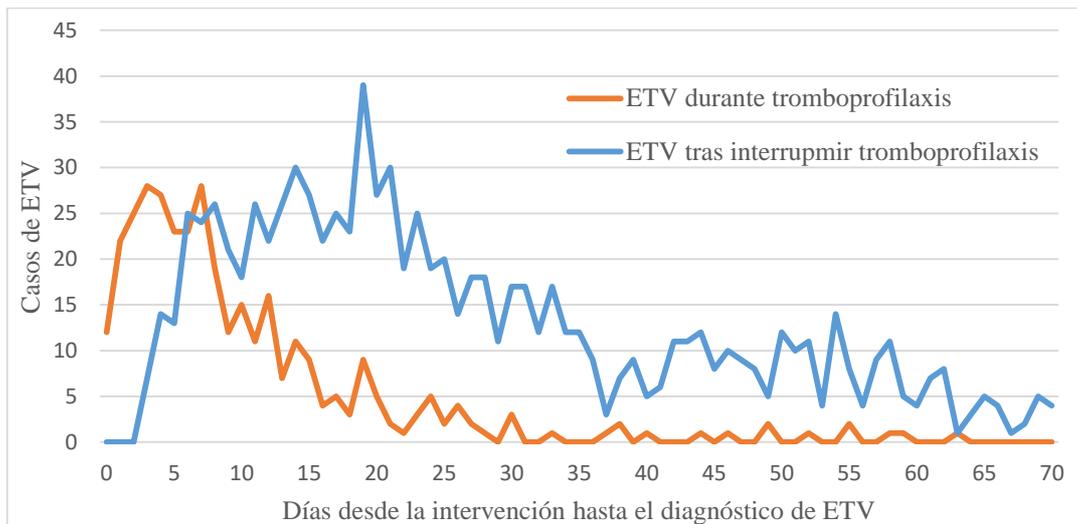


Figura 19. Casos de ETV desde la intervención y administración según el momento de presentación

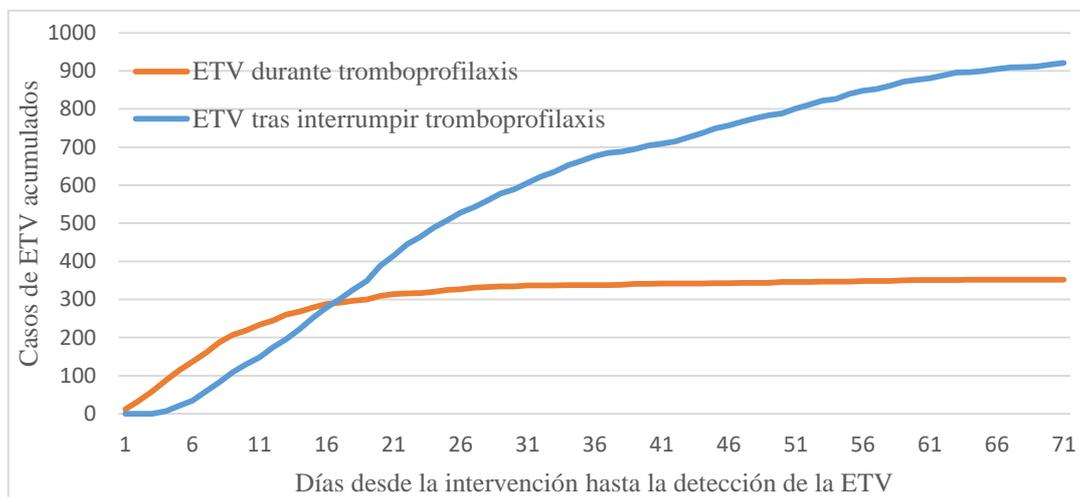


Figura 20. Casos de ETV acumulados desde la intervención según el momento de presentación

Supervivencia según duración de la tromboprofilaxis

Considerando solo los pacientes a los que se administró tromboprofilaxis en la cirugía (1.447), se compara la supervivencia (tiempo hasta la presentación de la ETV) de los pacientes en los que la duración del tratamiento fue menor o igual a 7 días, con aquellos que lo recibieron durante más de una semana.

En la tabla 19 se observan los valores correspondientes a los resultados del análisis de supervivencia por el Método de Kaplan- Meier. La probabilidad de presentar la ETV a los 7 días de la intervención para los pacientes que recibieron tromboprofilaxis con

Resultados

duración ≤ 7 días tras la cirugía, fue de 0,6285, inferior que la de aquellos con duración superior a una semana, 0,9299. A las 2 semanas de la intervención, las probabilidades son de 0,4030 y 0,7448 respectivamente, y de 0,1692 y 0,3866 a los 28 días. De forma equivalente, la probabilidad de fallo en cada tiempo es superior para los pacientes que reciben tratamiento ≤ 7 días, por ejemplo a los 14 días, los valores son de 0,5970 y 0,2552 respectivamente.

La supervivencia entre los grupos se ha comparado con el test de log-rank, mostrando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en todos los tiempos.

Tabla 19. Tablas de supervivencia (probabilidad de estar libre de ETV en un instante t)

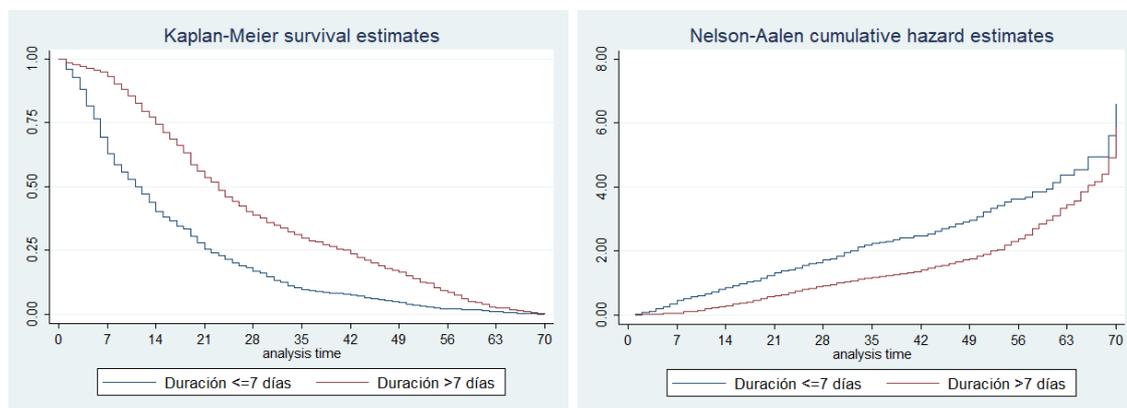
Tiempo (días)	Casos	Eventos	S(t)	IC 95%		1-S(t)	IC 95%	
Tromboprofilaxis ≤ 7 días								
1	603	24	0,9602	0,9412	0,9731	0,0398	0,0269	0,0588
7	419	40	0,6285	0,5886	0,6657	0,3715	0,3343	0,4114
14	265	22	0,4030	0,3637	0,4419	0,5970	0,5581	0,6363
21	169	15	0,2554	0,2213	0,2908	0,7446	0,7092	0,7787
28	110	8	0,1692	0,1404	0,2002	0,8308	0,7998	0,8596
45	40	3	0,0614	0,0441	0,0824	0,9386	0,9176	0,9559
60	11	1	0,0166	0,0085	0,0293	0,9834	0,9707	0,9915
70	1	1	0	-	-	1	-	-
Tromboprofilaxis > 7 días								
1	670	10	0,9851	0,9724	0,9919	0,0149	0,0081	0,0276
7	635	12	0,9299	0,9077	0,9468	0,0701	0,0532	0,0923
14	518	19	0,7448	0,7100	0,7761	0,2552	0,2239	0,2900
21	375	17	0,5343	0,4958	0,5713	0,4657	0,4287	0,5042
28	270	11	0,3866	0,3497	0,4233	0,6134	0,5767	0,6503
45	141	5	0,2030	0,1734	0,2342	0,7970	0,7658	0,8266
60	34	3	0,0463	0,0322	0,0641	0,9537	0,9359	0,9678
70	3	3	0	-	-	1	-	-

Tabla 19. (Continuación)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	h(t)	IC 95%		H(t)	IC 95%	
Tromboprofilaxis ≤ 7 días								
1	603	24	0,0406	0,0244	0,0569	0,0398	0,0267	0,0594
7	419	40	0,1003	0,0692	0,1313	0,4474	0,3921	0,5105
14	265	22	0,0866	0,0505	0,1228	0,8776	0,7887	0,9766
21	169	15	0,0929	0,0459	0,1398	1,3176	1,1925	1,4558
28	110	8	0,0755	0,0232	0,1277	1,7171	1,5544	1,8969
45	40	3	0,0779	0,0000	0,1660	2,6936	2,4087	3,0122
60	11	1	0,0952	0,0000	0,2817	3,9308	3,3887	4,5596
70	1	1	2	2	2	6,6141	4,6180	9,4732
Tromboprofilaxis > 7 días								
1	670	10	0,0150	0,0057	0,0244	0,0149	0,0080	0,0277
7	635	12	0,0191	0,0083	0,0299	0,0723	0,0543	0,0962
14	518	19	0,0374	0,0206	0,0542	0,2907	0,2501	0,3378
21	375	17	0,0464	0,0243	0,0684	0,6145	0,5490	0,6878
28	270	11	0,0416	0,0170	0,0662	0,9305	0,8417	1,0286
45	141	5	0,0361	0,0045	0,0677	1,5611	1,4211	1,7150
60	34	3	0,0923	0,0000	0,1967	2,9498	2,6433	3,2918
70	3	3	2	2	2	5,9084	4,6210	7,5543

S(t)=función de supervivencia; 1-S(t)=función de fallo; h(t)=función de riesgo; H(t)=función de riesgo acumulada de Nelson-Aalen

En la figura 21, se representan gráficamente la función de supervivencia y la función de riesgo acumulada por grupos, según la duración de la tromboprofilaxis. En la función de riesgo (Figura 21 (b)), se observa que el riesgo acumulado de ETV es mayor para los pacientes que reciben tromboprofilaxis durante 7 días o menos, durante todo el periodo de seguimiento. La figura 22 representa la función de riesgo separada por grupos, junto con los intervalos de confianza estimados al 95%.



(a) Función de Supervivencia Kaplan-Meier

(b) Función de riesgo acumulada

Figura 21. Función de supervivencia por duración de la tromboprofilaxis

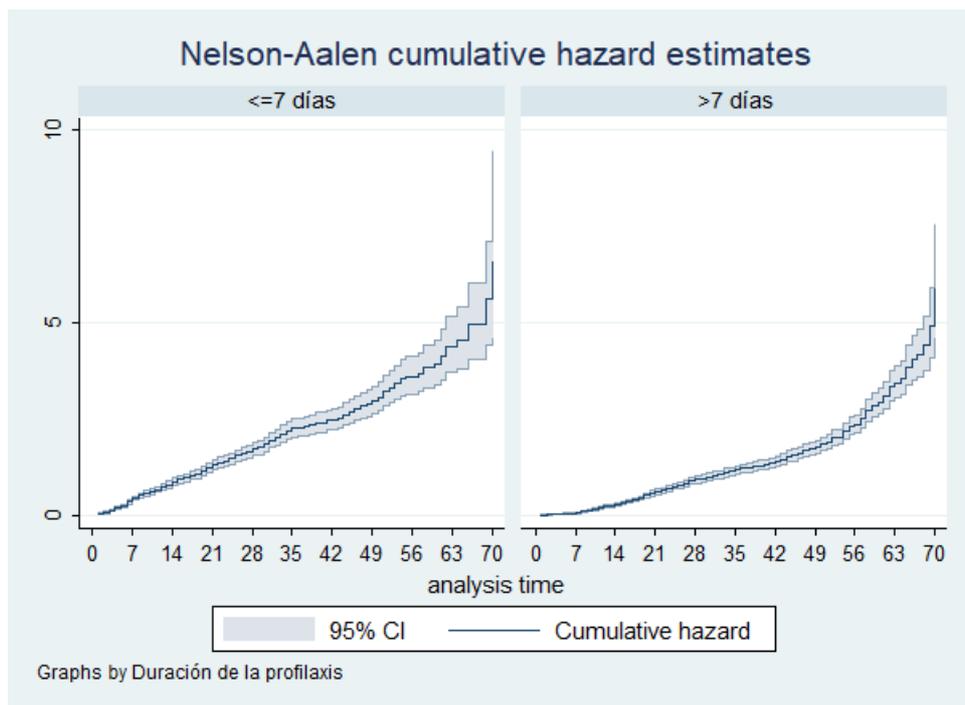


Figura 22. Función de riesgo acumulada, por duración de la tromboprofilaxis

6.2.7 Factores relacionados con la administración de tromboprofilaxis

En cuanto a los factores que se asocian a la administración de tromboprofilaxis tras la intervención, estos fueron la edad, mayor en el grupo de pacientes que la recibieron (62 vs 58 años; $p < 0,001$), el IMC (27,36 vs 26,88; $p = 0,003$), y la obesidad (31,73% vs 27,33%; $p = 0,020$). La cifra de pacientes que estaban con tratamiento concomitante también fue mayor en este grupo (65,26% vs 60,01%; $p = 0,003$), así como la de aquellos con antecedentes de ETV (11,26% vs 7,96%; $p = 0,001$) y presencia de trombofilia (4,14% vs 2,26%; $p = 0,003$) (Tabla 20).

El tipo de cirugía también se asoció con la administración de profilaxis, siendo ésta más frecuente en la cirugía abdominal y genitourinaria. Por otro lado, el porcentaje de pacientes que habían tenido hemorragia en el último mes fue mayor en el grupo al que no se le administró tromboprofilaxis (9,04% vs 5,87%; $p = 0,001$), al igual que la de aquellos que habían recibido tratamiento hormonal en los dos últimos meses y la de antecedentes de parto.

Tabla 20. Variables relacionadas con la administración de tromboprofilaxis en la cirugía. Resultados del análisis bivariante

		Tromboprofilaxis Sí 1.447 (43,93%)	Tromboprofilaxis No 1.847 (56,07%)	p
Sexo	Varón Mujer	693 (47,89) 754 (52,11)	858 (46,55) 989 (53,45)	0,412
Edad^a		62 [46-73]	58 [40-72]	<0,001
IMC^a		27,36 [24,51-31,34]	26,88 [24,22-30,37]	0,003
Sobrepeso	Sí No	718 (70,32) 303 (29,68)	909 (68,24) 423 (31,76)	0,279
Obesidad	Sí No	324 (31,73) 697 (68,27)	364 (27,33) 968 (72,67)	0,020
Tipo de cirugía	Abdominal/genioturinaria Neurocirugía Vascular Otras	794 (54,87) 160 (11,06) 234 (16,17) 259 (17,90)	758 (41,04) 263 (14,24) 236 (12,78) 590 (31,94)	<0,001
Tratamiento concomitante	Sí No	896 (65,26) 477 (34,74)	1.037 (60,01) 691 (39,99)	0,003
Hemorragia grave último mes	Sí No	85 (5,87) 1.362 (94,13)	167 (9,04) 1.680 (90,96)	0,001
Antecedentes IAM o AI	Sí No	87 (9,72) 808 (90,28)	110 (9,11) 1.098 (90,89)	0,632
Fumador	Sí No	126 (14,50) 743 (85,50)	184 (15,55) 999 (84,45)	0,510
Diabetes	Sí No	147 (16,35) 752 (83,65)	169 (14,04) 1.035 (85,96)	0,142
Hipertensión	Sí No	383 (42,51) 518 (57,49)	472 (39,01) 738 (60,99)	0,105
Tratamiento con estatinas	Sí No	195 (22,03) 690 (77,97)	264 (22,17) 927 (77,83)	0,943
Tipo de síntomas	TVP EP o EP+TVP	625 (43,74) 804 (56,29)	839 (45,90) 989 (54,10)	0,219
Método cirugía	Convencional Endoscópica	495 (78,9) 132 (21,1)	594 (80,5) 144 (19,5)	0,480
Inmovilización previa meses	Sí No	163 (11,26) 1.284 (88,74)	227 (12,29) 1.620 (87,71)	0,366
Antecedente de TVP o EP	Sí No	163 (11,26) 1.284 (88,74)	147 (7,96) 1.700 (92,04)	0,001
Tratamiento hormonal	Sí No	45 (3,22) 1.352 (96,78)	104 (5,78) 1.695 (94,22)	0,001
Varices	Sí No	277 (21,41) 1.017 (78,59)	326 (19,15) 1.376 (80,85)	0,128
Antecedentes de parto	Sí No	54 (3,77) 1.378 (96,23)	147 (8,00) 1.690 (92,00)	<0,001
Trombofilia	Sí No	54 (4,14) 1.251 (95,86)	38 (2,26) 1.645 (97,74)	0,003
Tiempo desde cirugía hasta ETV^a		19 [9-32]	15 [8-29]	<0,001

Los datos se presentan como n (%). IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo de miocardio. AI: Angina inestable. TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolia pulmonar. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. ^aMe [P₂₅-P₇₅]

Resultados

Para los pacientes que recibieron profilaxis, el tiempo mediano desde la cirugía hasta la detección de la ETV fue de 19 días (9-32), mientras que en los que no recibieron, fue de 15 días (8-29), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

El análisis multivariante muestra que los pacientes con cirugía abdominal o genitourinaria tienen 3,01 veces mayor ventaja de recibir tromboprofilaxis (IC: 2,34-3,87), 2,66 veces más los intervenidos por cirugía vascular (IC: 1,93-3,66) y 1,49 veces aquellos operados de neurocirugía (IC: 1,05-2,11), comparados con los intervenidos por otros procedimientos quirúrgicos. Tener antecedentes de ETV se asoció con mayor ventaja de recibir profilaxis en la cirugía, OR 1,33 (IC: 0,96-1,84), al igual que la presencia de trombofilia, con OR 2,78 (IC: 1,59-4,85). Los pacientes que habían sufrido hemorragia grave en el último mes, los que tenían antecedentes de parto o aquellos en tratamiento hormonal, tuvieron menor ventaja de recibir tromboprofilaxis en la cirugía, a igualdad del resto de variables (Tabla 21). El p-valor obtenido con la prueba de Hosmer-Lemeshow fue $p = 0,802$, indicando un buen ajuste del modelo.

Tabla 21. Variables relacionadas con la administración de tromboprofilaxis en la cirugía. Resultados del análisis multivariante

	Coficiente	p	OR	I.C. 95%	
Obesidad	0,18	0,098	1,20	0,97	1,48
Tipo cirugía (referencia otras)					
Otras		<0,001	1		
Abdominal/Genitourinaria	1,10	<0,001	3,01	2,34	3,87
Neurocirugía	0,40	0,024	1,49	1,05	2,11
Vascular	0,98	<0,001	2,66	1,93	3,66
Hemorragia grave último mes	-0,42	0,040	0,66	0,44	0,98
Antecedentes ETV	0,29	0,083	1,33	0,96	1,84
Tratamiento hormonal	-0,54	0,021	0,58	0,37	0,92
Antecedentes de parto	-1,31	<0,001	0,27	0,17	0,43
Trombofilia	1,02	<0,001	2,78	1,59	4,85

6.2.8 Eventos durante el seguimiento

Durante los tres primeros meses de seguimiento tras la detección e inicio del tratamiento de la ETV, 210 (6,37%) pacientes sufrieron hemorragia, 167 (5,07%)

tuvieron una recidiva y 132 (4%) fallecieron (Tabla 22). El 13,71% de los pacientes que desarrollan ETV sintomática tras cirugía por procesos no neoplásicos, tuvieron una mala evolución (recidiva, hemorragia o exitus).

Tabla 22. Eventos durante el seguimiento

	Total n (%)	≤ 7 días n=758	> 7días n=2.538	p	≤ 28 días n=2.408	> 28días n=887	p
Recidiva	167 (5,07)	33 (4,35)	134 (5,28)	0,308	111 (4,61)	56 (6,31)	0,048
Hemorragia	210 (6,37)	60 (7,92)	150 (5,91)	0,047	163 (6,77)	47 (5,30)	0,126
Exitus	132 (4,00)	22 (2,90)	110 (4,33)	0,078	86 (3,57)	46 (5,19)	0,036

Entre los pacientes que presentaron ETV tras 7 días de la intervención, el porcentaje que sufrió hemorragia durante los 3 meses posteriores al diagnóstico e inicio del tratamiento fue 5,91%, significativamente inferior al del grupo de presentación temprana, 7,92% ($p=0,047$). El porcentaje de exitus fue superior entre los pacientes que presentaron la ETV pasada 1 semana, 4,33% vs 2,90% ($p=0,078$). Considerando el diagnóstico pasados 28 días, el porcentaje de recidivas fue superior que en el grupo de presentación en el primer mes (6,31% vs 4,61%; $p=0,048$), al igual que el de fallecidos (5,19% vs 3,57%; $p=0,036$), no encontrándose diferencias en la incidencia de hemorragia según el tiempo de presentación (Tabla 22).

6.3 Pacientes intervenidos por cirugía oncológica

6.3.1 Características basales

El grupo de pacientes intervenidos por procesos oncológicos, fue de 1.198 (no se incluyen los pacientes con cáncer en los que la intervención fue por otra causa distinta). La descripción de la muestra según la localización del cáncer, puede verse en la tabla 23, siendo más frecuente el cáncer colorrectal, presente en el 25,79% de los casos, el urológico (16,44%), ginecológico (9,93%) y el de mama (8,93%).

Tabla 23. Distribución de los pacientes por localización del cáncer

Localización	n	%
Esofagogástrico	76	6,34
Colorrectal	309	25,79
HBP	53	4,42
Urológico	197	16,44
Ginecológico	119	9,93
Mama	107	8,93
Tórax	86	7,18
Cuello	49	4,09
Cerebral	67	5,59
Melanoma	17	1,42
Otros	118	9,85
Total	1.198	100,00

El 52,84% de los pacientes de este grupo fueron varones y el 47,16% mujeres. La edad mediana fue de 66 años (57-74). El 47,41% de los pacientes presentaron sobrepeso u obesidad. El abordaje quirúrgico se recogió en 580 pacientes, en los cuales el procedimiento más frecuente fue la cirugía abierta (85,86%). Respecto a la presencia de otras patologías, se encontró que 856 eran hipertensos (29,30%), mientras que la cifra de diabéticos fue de 139 (11,60%) y 81 (6,76%) eran fumadores. Habían tenido

inmovilización previa por causas distintas a la cirugía un total de 109 (9,10%) pacientes y 62 (5,18%) habían sufrido hemorragia grave en el último mes. En cuanto a las alteraciones de la coagulación, 14 pacientes (1,17%) tenían diagnosticado algún tipo de trombofilia en el momento de detección de la ETV (Tabla 24).

Tabla 24. Descripción de los pacientes intervenidos por cirugía oncológica

	Total (n=1.198)
Sexo varón	633 (52,84)
Edad^a	66 [57-74]
IMC^a	26,30 [23,61-29,41]
Sobrepeso/Obesidad (IMC \geq25)	568 (47,41)
Obesidad (IMC \geq30)	202 (16,86)
Hemorragia grave último mes	62 (5,18)
Fumador	81 (6,76)
Diabetes	139 (11,60)
Hipertensión	351 (29,30)
Inmovilización previa	109 (9,10)
Antecedente TVP/EP	106 (8,85)
Historia familiares de ETV	3 (0,25)
Presencia de metástasis	373 (31,13)
Radioterapia	93 (7,76)
Quimioterapia	344 (28,71)
Trombofilia	14 (1,17)

^amediana[P₂₅-P₇₅]

6.3.2 Momento de presentación de la ETV postoperatoria

En la figura 23 se muestra el número de casos de ETV detectados por día desde la cirugía oncológica, siendo la cifra más alta la del séptimo día del postoperatorio, con 53 de los eventos registrados en el estudio. Aunque después de la primera semana la cifra comienza a descender, se observan dos incrementos en torno a la segunda semana, los días 13 y 15, con 30 y 31 casos respectivamente.

Resultados

Según los datos acumulados, en la primera semana tras la cirugía tienen lugar 247 de los casos, el 20,62% del total, 609 hasta la tercera semana (51,22%) y 745 casos en las 4 primeras semanas (62,19%), lo que indica que el 37,81% de los eventos en este grupo, se produjeron pasadas 4 semanas de la intervención (Figura 24).

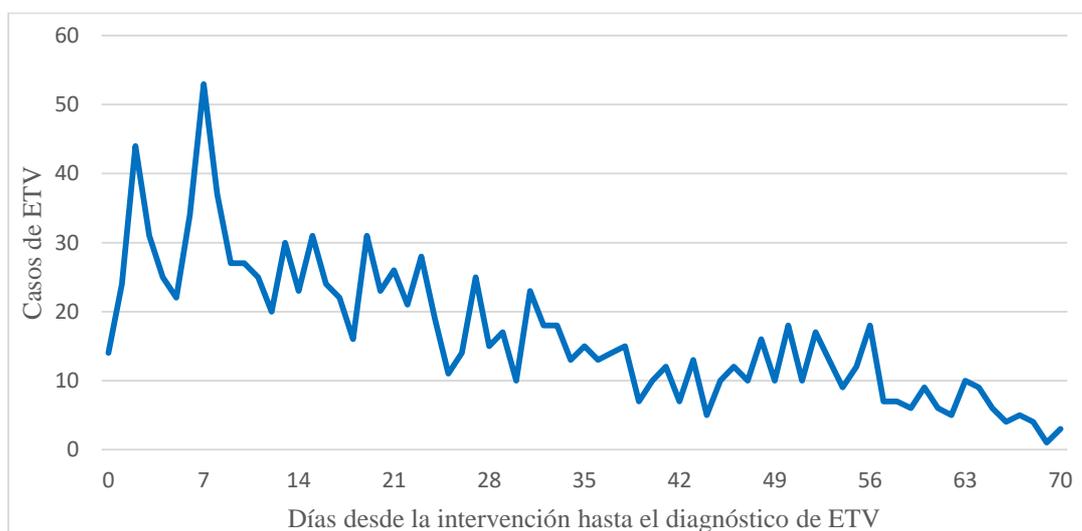


Figura 23. N° de casos de ETV tras cirugía oncológica

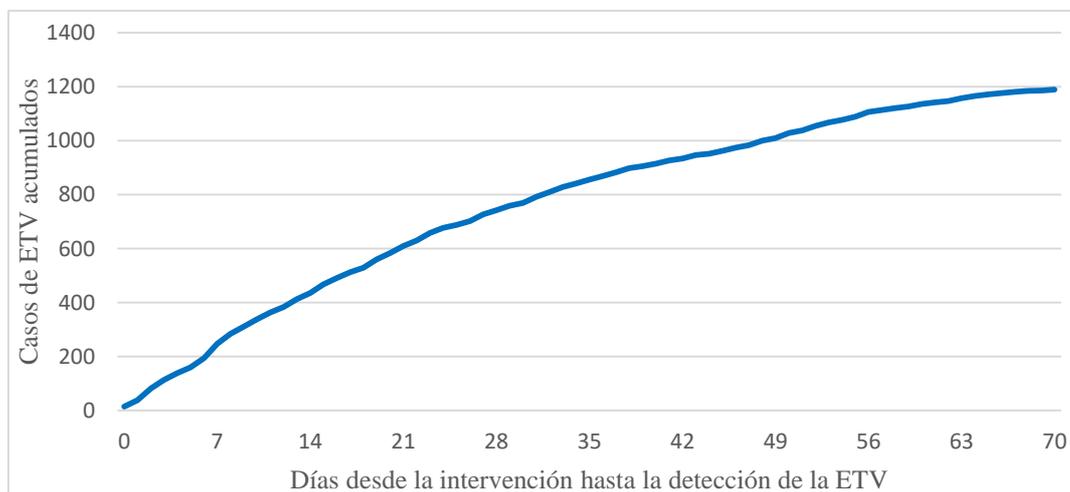


Figura 24. N° de casos acumulados de ETV tras cirugía oncológica

La mediana de tiempo transcurrido desde el día de la intervención quirúrgica hasta la detección de la ETV fue de 21 días (9-38), variando según la localización del cáncer.

Así, este intervalo fue superior en los pacientes intervenidos por tumor cerebral, con 25 días (16-38), cáncer esofagogástrico, con 24 días (11-39,50) o colorrectal con 24 (10-46). Por otra parte, las intervenciones en las que la ETV se detectó más precozmente fueron las de cáncer de cuello, a los 16 días (6-33), urológico a los 17 (9-34,50) y ginecológico, también a los 17 días (7-35) (Tabla 25).

Tabla 25. Momento de presentación de la ETV por localización del cáncer

Localización del cáncer	Casos de ETV n	Tiempo hasta ETV Me [P ₂₅ -P ₇₅]
Esofagogástrico	76	24 [11-39,50]
Colorrectal	309	24 [10-46]
HBP	53	21 [9-33]
Urológico	197	17 [9-34,50]
Ginecológico	119	17 [7-35]
Mama	107	21 [7-43]
Tórax	86	20,50 [10-35,50]
Cuello	49	16 [6-33]
Cerebral	67	25 [16-38]
Melanoma	17	23 [9,5-29]
Otros	118	20,50 [7-37,50]
Total	1.198	21 [9-38]

Análisis de supervivencia (tiempo hasta la presentación de ETV)

En la tabla 26 se muestran los valores correspondientes a los resultados del análisis de supervivencia por el Método de Kaplan- Meier. La probabilidad de supervivencia (no haber presentado la ETV) a los 7 días de la intervención, es de 0,7938, de 0,6352 a los 14 días y de 0,3781 a los 28. Equivalentemente, la probabilidad de fallo es de 0,2062 a los 7 días, 0,3648 a los 14 y 0,6219 a los 28 días. En la figura 25 se representan gráficamente las funciones de supervivencia y de riesgo acumulado para los pacientes intervenidos por cirugía oncológica.

Resultados

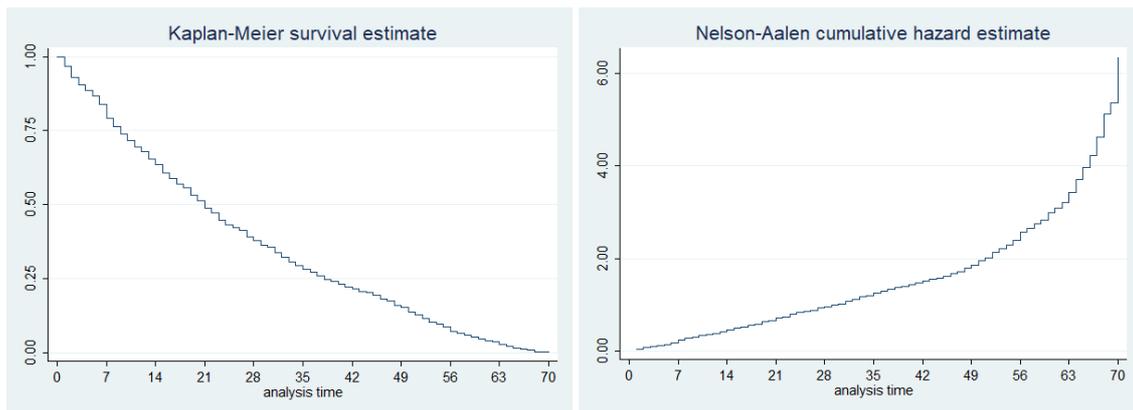
Tabla 26. Análisis de supervivencia global (tiempo hasta la detección de ETV)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	S(t)	IC 95%		1-S(t)	IC 95%	
1	1.198	38	0,9683	0,9567	0,9768	0,0317	0,0232	0,0433
7	1.004	53	0,7938	0,7698	0,8157	0,2062	0,1843	0,2302
14	784	23	0,6352	0,6073	0,6618	0,3648	0,3382	0,3927
21	613	27	0,4891	0,4605	0,5171	0,5109	0,4829	0,5395
28	468	15	0,3781	0,3507	0,4055	0,6219	0,5945	0,6493
45	241	10	0,1928	0,1710	0,2156	0,8072	0,7844	0,8290
60	64	10	0,0451	0,0343	0,0579	0,9549	0,9421	0,9657
70	3	3	0,0000	-	-	1,0000	-	-

Tabla 26. (Continuación)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	h(t)	IC 95%		H(t)	IC 95%	
1	1.198	38	0,0322	0,0220	0,0425	0,0317	0,0231	0,0436
7	1.004	53	0,0542	0,0396	0,0688	0,2268	0,2001	0,2570
14	784	23	0,0298	0,0176	0,0419	0,4461	0,4058	0,4903
21	613	27	0,0450	0,0281	0,0620	0,7023	0,6478	0,7615
28	468	15	0,0326	0,0161	0,0491	0,9547	0,8861	1,0287
45	241	10	0,0424	0,0161	0,0686	1,6142	1,5045	1,7318
60	64	10	0,1695	0,0648	0,2742	2,9889	2,7516	3,2467
70	3	3	2,0000	2,0000	2,0000	6,3719	5,0747	8,0005

S(t)=función de supervivencia; 1-S(t)=función de fallo; h(t)=función de riesgo; H(t)=función de riesgo acumulada de Nelson-Aalen



a) Función de Supervivencia Kaplan-Meier

b) Función de riesgo acumulada

Figura 25. Función de supervivencia y de riesgo acumulada

6.3.3 Factores relacionados con el momento de presentación de la ETV postoperatoria

Al igual que se ha comentado en el apartado 6.2.3, para estudiar los factores que se relacionan con el tiempo de presentación de la ETV, se consideran dos puntos de corte: la primera semana y las primeras 4 semanas tras la cirugía.

Presentación de la ETV pasados 7 días tras la cirugía

En los pacientes que presentaron ETV tras ser intervenidos por cirugía oncológica, el 20,62% de los casos se diagnosticaron en la primera semana, y el 79,38% pasada esta. Las cifras desglosadas según la localización del cáncer, se reflejan en la figura 26. Las cirugías donde la ETV se presenta de forma más precoz son aquellas por cáncer de cuello (38,78%), ginecológico (26,05%) y los clasificados como de otro tipo (27,97%). Por otra parte, en los pacientes intervenidos por tumores cerebrales o melanoma, más del 90% de los casos se detectaron pasada una semana de la intervención.

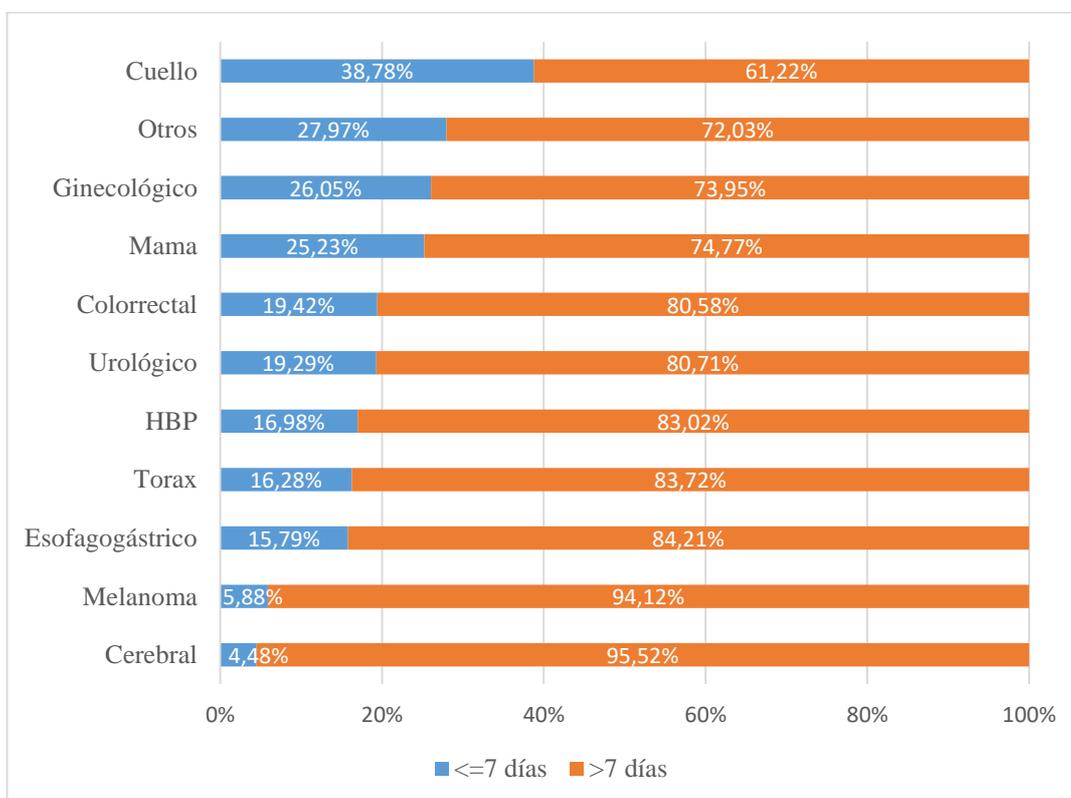


Figura 26. Porcentaje de casos detectados antes y después de 7 días por localización del cáncer

Resultados

Tabla 27. Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV antes y después de 7 días.
Resultados del análisis bivariante

		≤ 7 días 247 (20,62%)	> 7 días 951 (79,38%)	p
Sexo	Varón	126 (51,01)	507 (53,31)	0,519
	Mujer	121 (48,99)	444 (46,69)	
Edad^a		64 [55-73]	67 [58-74]	0,049
IMC^a		26,09 [23,38-30,37]	26,32 [23,71-29,38]	0,949
Sobrepeso/Obesidad (IMC ≥ 25)	Sí	107 (58,15)	461 (63,67)	0,167
	No	77 (41,85)	263 (36,33)	
Tratamiento concomitante	Sí	186 (78,48)	675 (75,67)	0,366
	No	51 (21,52)	217 (24,33)	
Hemorragia grave último mes	Sí	13 (5,26)	49 (5,15)	0,944
	No	234 (94,74)	902 (94,85)	
Antecedentes IAM/AI	Sí	14 (7,57)	30 (5,00)	0,184
	No	171 (92,43)	570 (95,00)	
Fumador	Sí	21 (11,60)	60 (10,27)	0,612
	No	160 (88,40)	524 (89,73)	
Diabetes	Sí	30 (16,39)	109 (18,29)	0,558
	No	153 (83,61)	487 (81,71)	
Hipertensión	Sí	75 (40,54)	276 (46,23)	0,174
	No	110 (59,46)	321 (53,77)	
Estatinas	Sí	32 (17,49)	134 (22,52)	0,146
	No	151 (82,51)	461 (77,48)	
Tipo de síntomas	TVP aislada	74 (29,96)	478 (50,74)	<0,001
	EP o TVP+EP	173 (70,04)	464 (49,26)	
Localización del cáncer	No abdominopélvico	85 (34,4)	322 (33,9)	0,870
	Abdominopélvico	132 (65,6)	629 (66,1)	
Presencia de metástasis	Sí	70 (31,53)	303 (34,35)	0,427
	No	152 (68,47)	579 (65,65)	
Quimioterapia	Sí	39 (17,41)	305 (34,35)	<0,001
	No	185 (82,59)	583 (65,65)	
Radioterapia	Sí	16 (7,24)	77 (8,80)	0,457
	No	205 (92,76)	798 (91,20)	
Método quirúrgico	Abierto	125 (91,24)	373 (85,94)	0,106
	Laparoscópico	12 (8,76)	61 (14,06)	
Tromboprofilaxis	Sí	158 (63,97)	681 (71,61)	0,020
	No	89 (36,03)	270 (28,39)	
Principio activo	HBPM	149 (94,90)	633 (97,09)	0,172
	Otros	8 (5,10)	19 (2,91)	
Duración profilaxis^a		5 [3-7]	10 [7-20]	<0,001
Inmovilización previa	Sí	9 (3,64)	100 (10,52)	0,001
	No	238 (96,36)	851 (89,48)	
Antecedente de ETV	Sí	27 (10,93)	79 (8,31)	0,196
	No	220 (89,07)	872 (91,69)	
Tratamiento hormonal	Sí	4 (1,65)	17 (1,83)	0,855
	No	238 (98,35)	913 (98,17)	

Tabla 27. (Continuación)

		≤ 7 días 247 (20,6%)	> 7 días 951 (79,4%)	p
Varices	Sí	20 (9,13)	82 (9,38)	0,910
	No	199 (90,87)	792 (90,62)	
Trombofilia	Sí	4 (1,79)	10 (1,19)	0,508
	No	219 (98,21)	831 (98,81)	

Los datos se presentan como n (%). IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo de miocardio. AI: Angina inestable. TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolia pulmonar. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. ^aMe [P₂₅-P₇₅]

Los factores relacionados con la presentación de la ETV pasados 7 días tras la cirugía fueron los siguientes: la edad, mayor en los casos en los que la ETV se presentó tras la primera semana de la intervención (mediana de 67 vs 65 años; p=0,049), la forma de presentación, siendo la TVP aislada más frecuente entre los casos de presentación posterior a 7 días (50,74% vs 29,96%; p<0,001) y la inmovilización previa, también más frecuente en este grupo (10,54% vs 3,64%; p=0,001) (Tabla 27).

Además, el 34,35% de los pacientes que presentó la ETV pasados 7 días tras la intervención, estaba recibiendo tratamiento con quimioterapia, frente al 17,41% que la presentó antes (p<0,001). No se encontró asociación estadísticamente significativa con la localización del cáncer, ni con el método quirúrgico empleado en la cirugía. De los pacientes que presentaron la ETV pasada una semana, el 71,61% había recibido tromboprolifaxis en la cirugía, frente al 63,97% de los que la presentó de forma más temprana (p=0,020), con diferencias en la duración de la misma, con una mediana de 10 frente a 5 días (p<0,001). En cuanto a la presencia de trombofilias, no se encontraron diferencias en este grupo de pacientes (Tabla 27).

Presentación de la ETV pasados 28 días tras la cirugía

Si consideramos la presentación tardía como aquella que se detecta pasadas 4 semanas de la cirugía, en los pacientes intervenidos por cirugía oncológica, este porcentaje fue del 37,81%. Desglosando por la localización del cáncer, se observa que aquellos con menor número de casos tras las primeras 4 semanas del postoperatorio son los melanomas (29,41%), las intervenciones por cáncer urológico (30,96%) o de cuello, con el 32,65% de los casos presentados. Por otra parte, aquellas intervenciones donde la

Resultados

ETV se presenta de forma más tardía son las de cáncer de mama o cerebral, con el 42,06% y 40,30% de los casos presentados tras 4 semanas de la cirugía, así como los casos de cáncer colorrectal y esofagogástrico, en los que el 43,37% y 44,74% de los casos se detectaron pasadas 4 semanas de la intervención (Figura 27).

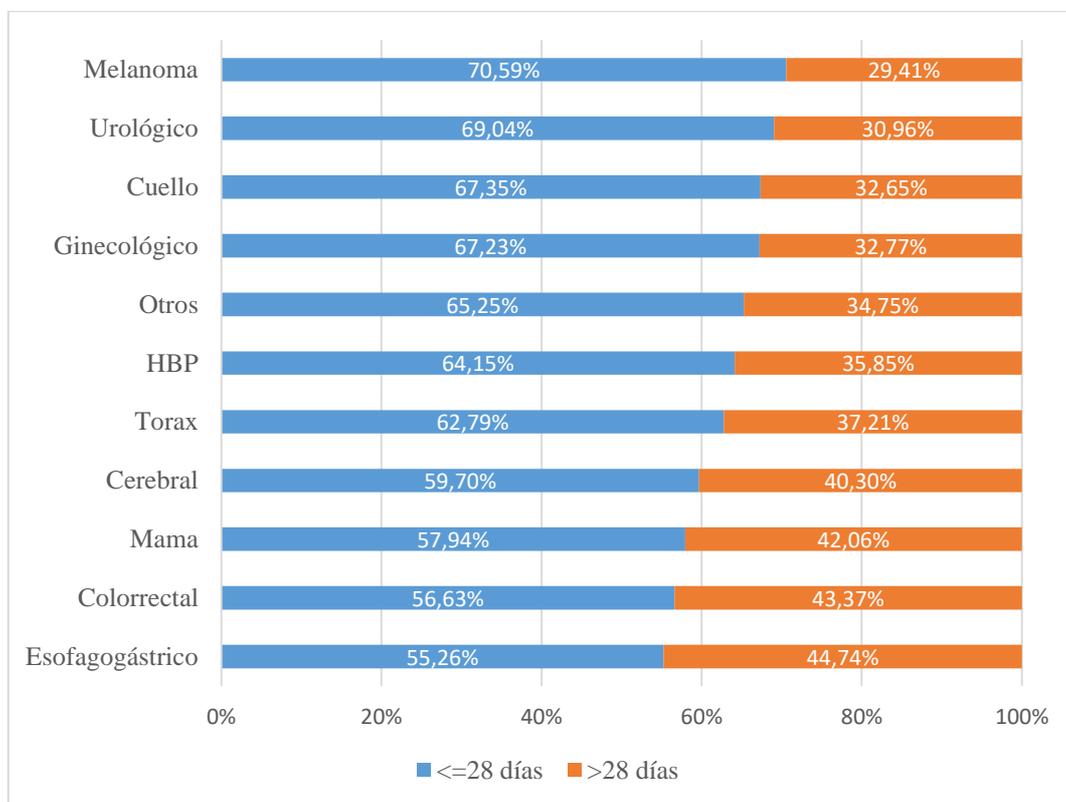


Figura 27. Porcentaje de casos detectados antes y después de 28 días según la localización del cáncer

En cuanto a los factores relacionados con el tiempo de presentación, los pacientes en los que la ETV se detectó pasadas 4 semanas de la cirugía, fueron en su mayoría mujeres (51,66% vs 44,43%; $p=0,015$) y la forma de presentación más frecuente fue la TVP aislada (54,75% vs 40,81%; $p<0,001$). La edad fue similar en ambos grupos, aunque algo superior en el de presentación tardía (mediana de 67 vs 66 años; $p=0,081$). Además entre los pacientes que presentaron la ETV pasadas 4 semanas de la cirugía, hubo un mayor porcentaje de metástasis (38,95% vs 30,60%; $p=0,004$), al igual que tratamiento con quimioterapia (44,42% vs 22,43%; $p<0,001$) y radioterapia (10,64% vs 7,13%; $p=0,043$). El 14,13% de los pacientes con presentación tardía había estado inmovilizado por un tiempo igual o superior a 4 días en los dos meses previos a la detección de la ETV, en comparación con el 6,04% de los que la presentaron antes ($p<0,001$) (Tabla 28).

Tabla 28. Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV antes y después de 28 días.
Resultados del análisis bivariante

		≤ 28 días 745 (62,19%)	> 28 días 453 (37,81%)	p
Sexo	Varón	414 (55,57)	219 (48,34)	0,015
	Mujer	331 (44,43)	234 (51,66)	
Edad^a		66 [56-74]	67 [58-75]	0,081
IMC^a		26,44 [23,73-29,66]	25,94 [23,40-29,38]	0,199
Sobrepeso/Obesidad (IMC ≥ 25)	Sí	361 (64,01)	207 (60,17)	0,247
	No	203 (35,99)	137 (39,83)	
Tratamiento concomitante	Sí	529 (75,14)	332 (78,12)	0,255
	No	175 (24,86)	93 (21,88)	
Hemorragia grave último mes	Sí	42 (5,64)	20 (4,42)	0,354
	No	703 (94,36)	433 (95,58)	
Antecedentes IAM/AI	Sí	27 (5,40)	17 (5,96)	0,741
	No	473 (94,60)	268 (94,04)	
Fumador	Sí	45 (9,32)	36 (12,77)	0,135
	No	438 (90,68)	246 (87,23)	
Diabetes	Sí	86 (17,37)	53 (18,66)	0,651
	No	409 (82,63)	231 (81,34)	
Hipertensión	Sí	218 (43,78)	133 (46,83)	0,409
	No	280 (56,22)	151 (53,17)	
Estatinas	Sí	105 (21,17)	61 (21,63)	0,880
	No	391 (78,83)	221 (78,37)	
Tipo de síntomas	TVP aislada	304 (40,81)	248 (54,75)	<0,001
	EP o TVP+EP	438 (58,79)	199 (43,93)	
	Sin especificar	3 (0,40)	6(1,32)	
Localización del cáncer	No abdominopélvico	254 (34,09)	153 (33,77)	0,910
	Abdominopélvico	491 (65,19)	300 (66,23)	
Presencia de metástasis	Sí	209 (30,60)	164 (38,95)	0,004
	No	474 (69,40)	257 (61,05)	
Quimioterapia	Sí	153 (22,43)	191 (44,42)	<0,001
	No	529 (77,57)	239 (55,58)	
Radioterapia	Sí	48 (7,13)	45 (10,64)	0,043
	No	625 (92,87)	378 (89,36)	
Método quirúrgico	Abierto	310 (86,11)	188 (89,10)	0,302
	Laparoscópico	50 (13,89)	23 (10,90)	
Tromboprofilaxis	Sí	522 (70,07)	317 (69,98)	0,974
	No	223 (29,93)	136 (30,02)	
Principio activo	HBPM	489 (95,69)	293 (98,32)	0,045
	Otros	22 (4,31)	5 (1,68)	
Duración profilaxis^a		8 [5-14]	15 [8-26]	<0,001
Inmovilización previa	Sí	45 (6,04)	64 (14,13)	<0,001
	No	700 (93,96)	389 (85,87)	
Antecedente de ETV	Sí	61 (8,19)	45 (9,93)	0,302
	No	684 (91,81)	408 (90,07)	
Tratamiento hormonal	Sí	13 (1,79)	8 (1,80)	0,990
	No	714 (98,21)	437 (98,20)	

Resultados

Tabla 28. (Continuación)

		≤ 28 días 745 (62,19%)	> 28 días 453 (37,81%)	p
Varices	Sí	57 (8,46)	45 (10,74)	0,207
	No	617 (91,54)	374 (89,26)	
Trombofilia	Sí	7 (1,06)	7 (1,73)	0,350
	No	653 (98,94)	397 (98,27)	

Los datos se presentan como n (%). IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo de miocardio. AI: Angina inestable. TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolia pulmonar. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. ^aMe [P₂₅-P₇₅]

En relación a la administración de trombopprofilaxis, fue prácticamente igual el porcentaje de pacientes que la recibieron en ambos grupos (69,98% y 70,07%; p=0,974), aunque la duración de la misma fue significativamente superior en los que presentaron la ETV pasadas 4 semanas (15 días vs 8 días; p<0,001) (Tabla 28).

Análisis multivariante

Los resultados del análisis multivariante, muestran que las variables que se relacionaron con la presentación después de 7 días tras la cirugía y antes de los 28, fueron la forma de presentación, con una OR de 1,95 [1,36-2,80] para la TVP, la administración de trombopprofilaxis en la cirugía, OR de 1,72 [1,18-2,51], y el sexo, con un menor riesgo para la mujer, OR 0,65 [0,46-0,92]. Los factores que se asocian a la presentación después de 28 días tras la intervención, fueron la edad, la forma de presentación como TVP (OR 2,44 [1,68-3,55]), el tratamiento con quimioterapia (OR 3,26[2,14-4,96]) y la inmovilización previa, que actuó como factor protector (OR 0,30 [0,14-0,64]) (Tabla 29).

Tabla 29. Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV. Resultados de la regresión logística multinomial

	ETV ≤ 7 días	ETV 7-28 días	ETV > 28 días
Sexo mujer	1	0,65 [0,46 - 0,92] ^a	1,01 [0,71 - 1,448]
Edad		1,01 [0,99 - 1,02]	1,02 [1,01 - 1,0036] ^a
Forma presentación TVP	1	1,95 [1,36 - 2,80] ^a	2,44 [1,68 - 3,55] ^a
Quimioterapia	1	1,33 [0,87 - 2,05]	3,26 [2,14 - 4,96] ^a
Trombopprofilaxis en cirugía	1	1,72 [1,18 - 2,51] ^a	1,38 [0,94 - 2,03]
Inmovilización previa	1	0,54 [0,25 - 1,18]	0,30 [0,14 - 0,64] ^a

^ap<0,05. Se considera como categoría de referencia la presentación en los primeros 7 días

El estadístico de bondad del ajuste obtuvo un p-valor de 0,141, indicando que el modelo es adecuado.

6.3.4 Forma de presentación

En 552 (46,08%) pacientes la forma de presentación fue TVP aislada, en 491 (40,98%) EP aislada y 146 (12,19%) pacientes presentaron ambas (en 9 casos no se recogió la forma de presentación, 0,75%). Más de la mitad de los pacientes (53,17%) con ETV tras cirugía oncológica, presentaron la ETV en su forma más grave, EP con o sin TVP. Este porcentaje fue superior aún tras cirugía por cáncer de tórax y cuello (65,12% y 65,31%), y en cirugía hepatobiliopancreática (HBP), con el 62,26% de los casos. Por otro lado, la presentación como TVP aislada fue más frecuente en pacientes con melanoma (64,71%), cáncer esofagogástrico (57,89%) y mama (55,14%) (Tabla 30).

Tabla 30. Forma de presentación de la ETV por localización del cáncer

Localización del cáncer	Casos de ETV n	TVP aislada n (%)	EP con o sin TVP n (%)	Sin especificar n (%)
Esofagogástrico	76	44 (57,89)	32 (42,11)	0(0)
Colorrectal	309	139 (44,98)	168 (54,37)	2 (0,65)
HBP	53	20 (37,74)	33 (62,26)	0 (0)
Urológico	197	82 (41,62)	114 (57,87)	1 (0,51)
Ginecológico	119	61 (51,26)	58 (48,74)	0 (0)
Mama	107	59 (55,14)	43 (40,19)	5 (4,67)
Tórax	86	29 (33,72)	56 (65,12)	1 (1,16)
Cuello	49	17 (34,69)	32 (65,31)	0 (0)
Cerebral	67	32 (47,76)	35 (52,24)	0 (0)
Melanoma	17	11 (64,71)	6 (35,29)	0 (0)
Otros	118	58 (49,15)	60 (50,85)	0 (0)
Total	1.198	552 (46,08)	637 (53,17)	9 (0,75)

Resultados

El número de casos de ETV desde el día de la cirugía hasta su diagnóstico, según la forma de presentación, se muestra en la figura 28. El mayor número de ETV aparece justo el día 7 del postoperatorio, con 33 casos detectados para la EP y 20 para la TVP.

Observando las cifras de casos acumulados, el 55,07% de los casos que se presentaron como TVP, se detectaron antes de las 4 primeras semanas tras la cirugía, mientras que los casos que se presentaron como EP (aislado o con TVP) en este mismo periodo fueron el 68,76% (Figura 29).

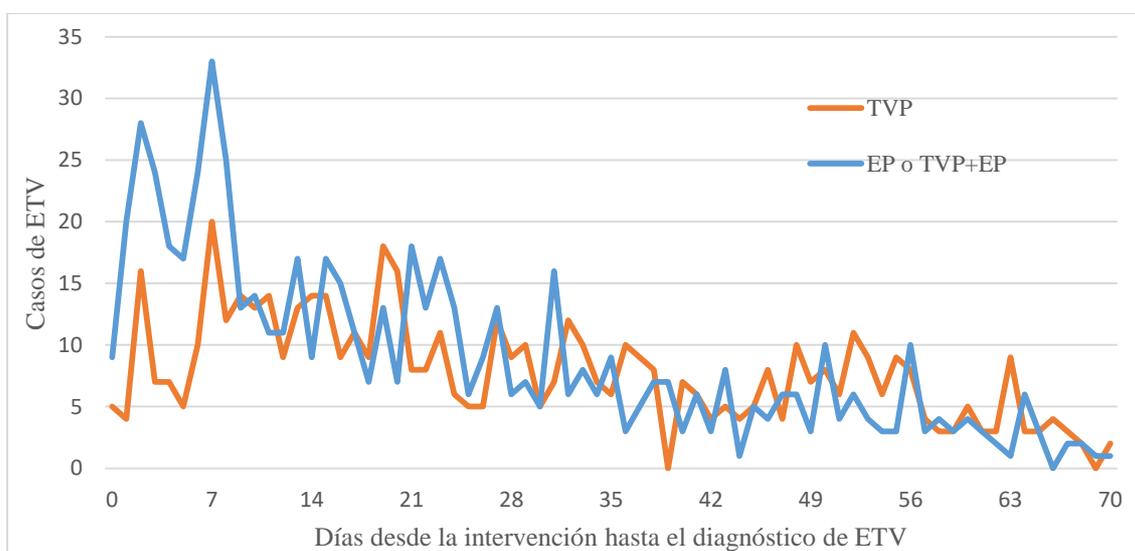


Figura 28. N° de casos de ETV tras cirugía oncológica por forma de presentación

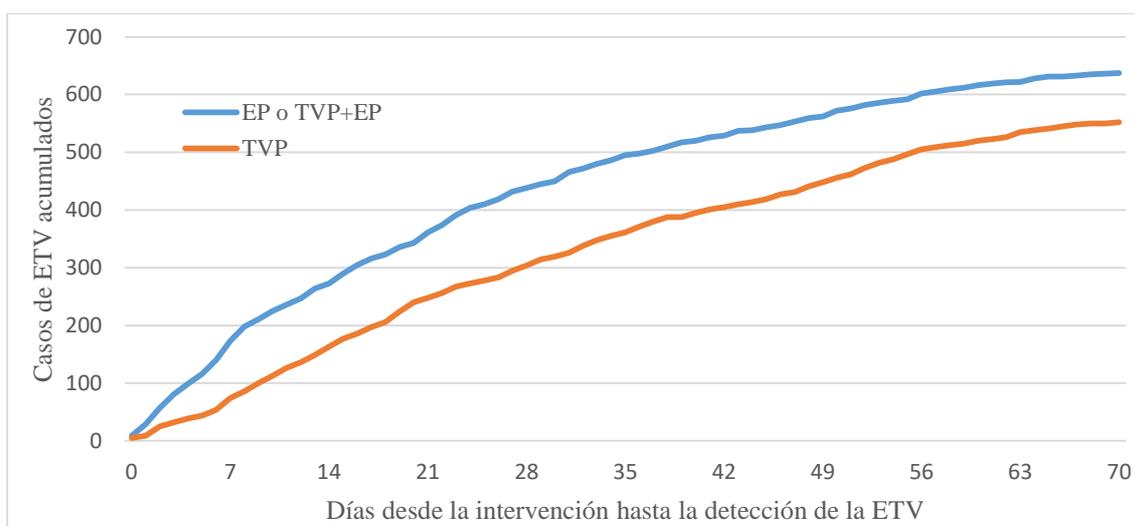


Figura 29. N° de casos acumulados de ETV tras cirugía oncológica

El 86,59 % de los casos de TVP se detectaron pasada la primera semana tras la intervención quirúrgica, el 70,47%, tras las dos primeras semanas, y un 44,93% después de la cuarta semana del postoperatorio. Para los pacientes que presentaron EP, solo o con TVP, el 72,4% ocurrieron pasada 1 semana de la cirugía, el 57,14% pasadas 2 semanas, y el 31,24% después de la cuarta semana tras la cirugía (Figura 30).

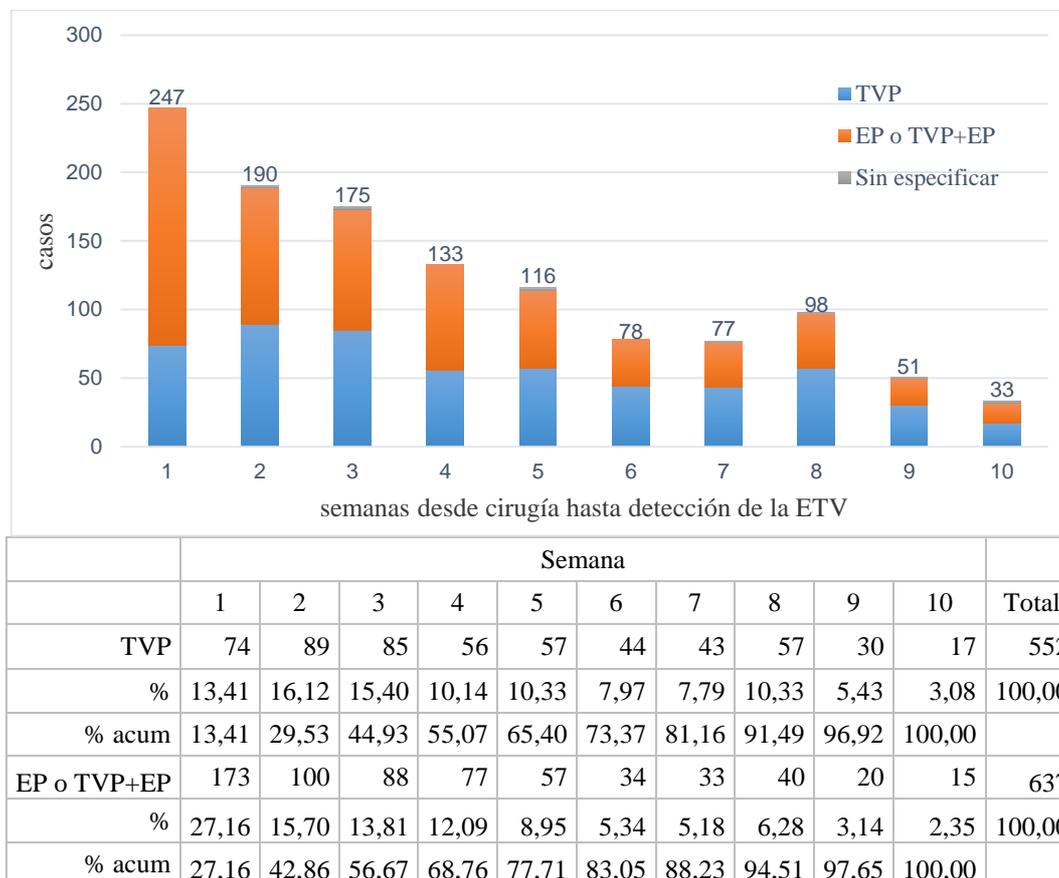


Figura 30. N° de casos de ETV tras cirugía oncológica

Análisis de supervivencia (tiempo hasta la presentación de ETV)

En la tabla 31, se muestran los valores correspondientes a los resultados del análisis de supervivencia por el Método de Kaplan- Meier. La probabilidad de supervivencia (estar libre de ETV) tras los 7 días de la intervención para los pacientes con síntomas de TVP es de 0,8659, superior que para el grupo que presenta EP, 0,7284. A las 2 semanas de la intervención, las probabilidades son de 0,7047 y 0,5714 respectivamente, y de 0,4493 y 0,3124 a los 28 días. Por lo tanto la probabilidad de fallo (presentar la ETV

Resultados

en el tiempo t) es superior para los pacientes con EP, por ejemplo a los 28 días, los valores son de 0,5507 para el grupo de TVP y de 0,6876 para el de EP.

Tabla 31. Tablas de supervivencia (probabilidad de estar libre de ETV en un instante t)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	S(t)	IC 95%		1-S(t)	IC 95%	
TVP								
1	552	9	0,9837	0,9689	0,9915	0,0163	0,0085	0,0311
7	498	20	0,8659	0,8346	0,8917	0,1341	0,1083	0,1654
14	403	14	0,7047	0,6647	0,7409	0,2953	0,2591	0,3353
21	312	8	0,5507	0,5082	0,5911	0,4493	0,4089	0,4918
28	257	9	0,4493	0,4074	0,4902	0,5507	0,5098	0,5926
45	138	5	0,2409	0,2061	0,2773	0,7591	0,7227	0,7939
60	37	5	0,0580	0,0406	0,0796	0,9420	0,9204	0,9594
70	2	2	0	-	-	1	-	-
EP o EP+TVP								
1	637	29	0,9545	0,9351	0,9681	0,0455	0,0319	0,0649
7	497	33	0,7284	0,6921	0,7612	0,2716	0,2388	0,3079
14	373	9	0,5714	0,5320	0,6088	0,4286	0,3912	0,4680
21	294	18	0,4333	0,3945	0,4714	0,5667	0,5286	0,6055
28	205	6	0,3124	0,2768	0,3486	0,6876	0,6514	0,7232
45	99	5	0,1476	0,1213	0,1763	0,8524	0,8237	0,8787
60	25	4	0,0330	0,0211	0,0490	0,9670	0,9510	0,9789
70	1	1	0	-	-	1	-	-

Tabla 31. (Continuación)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	h(t)	IC 95%		H(t)	IC 95%	
TVP								
1	552	9	0,0164	0,0057	0,0272	0,0163	0,0085	0,0313
7	498	20	0,0410	0,0230	0,0589	0,1421	0,1131	0,1785
14	403	14	0,0354	0,0168	0,0539	0,3451	0,2957	0,4026
21	312	8	0,0260	0,0080	0,0440	0,5869	0,5173	0,6659
28	257	9	0,0356	0,0124	0,0589	0,7872	0,7015	0,8835
45	138	5	0,0369	0,0046	0,0692	1,3976	1,2596	1,5507
60	37	5	0,1449	0,0182	0,2716	2,7478	2,4457	3,0873
70	2	2	2,0000	2,0000	2,0000	5,9742	4,4619	7,9989
EP o EP+TVP								
1	637	29	0,0466	0,0296	0,0635	0,0455	0,0316	0,0655
7	497	33	0,0687	0,0453	0,0921	0,3094	0,2664	0,3593
14	373	9	0,0244	0,0085	0,0404	0,5476	0,4856	0,6175
21	294	18	0,0632	0,0340	0,0923	0,8184	0,7359	0,9100
28	205	6	0,0297	0,0059	0,0535	1,1372	1,0301	1,2556
45	99	5	0,0518	0,0064	0,0972	1,8678	1,6943	2,0589
60	25	4	0,1739	0,0041	0,3437	3,2742	2,9013	3,6950
70	1	1	2,0000	2,0000	2,0000	6,6574	4,6134	9,6069

S(t)=función de supervivencia; 1-S(t)=función de fallo; h(t)=función de riesgo; H(t)=función de riesgo acumulada de Nelson-Aalen

La supervivencia entre los pacientes según la forma de presentación, se ha comparado con el test de log-rank, mostrando diferencias estadísticamente significativas en todos los tiempos ($p < 0,001$).

En la figura 31 se representan gráficamente la función de supervivencia y la de riesgo acumulado. En la figura 31 (b), se observa que el riesgo acumulado de ETV es mayor para los pacientes que presentan síntomas de EP, durante todo el periodo de seguimiento. La figura 32 representa la función de riesgo acumulada separada por grupos, junto con los intervalos de confianza estimados al 95%.

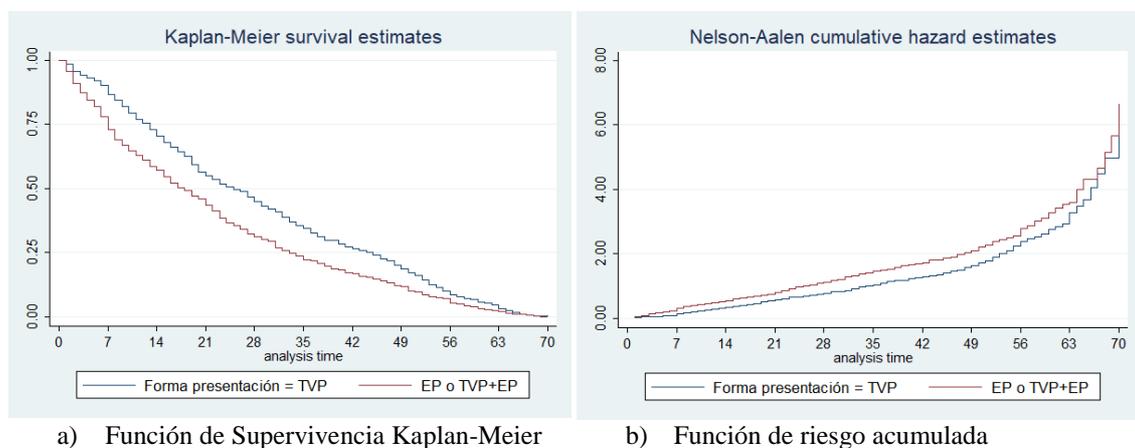


Figura 31. Función de supervivencia y riesgo acumulado por forma de presentación de la ETV

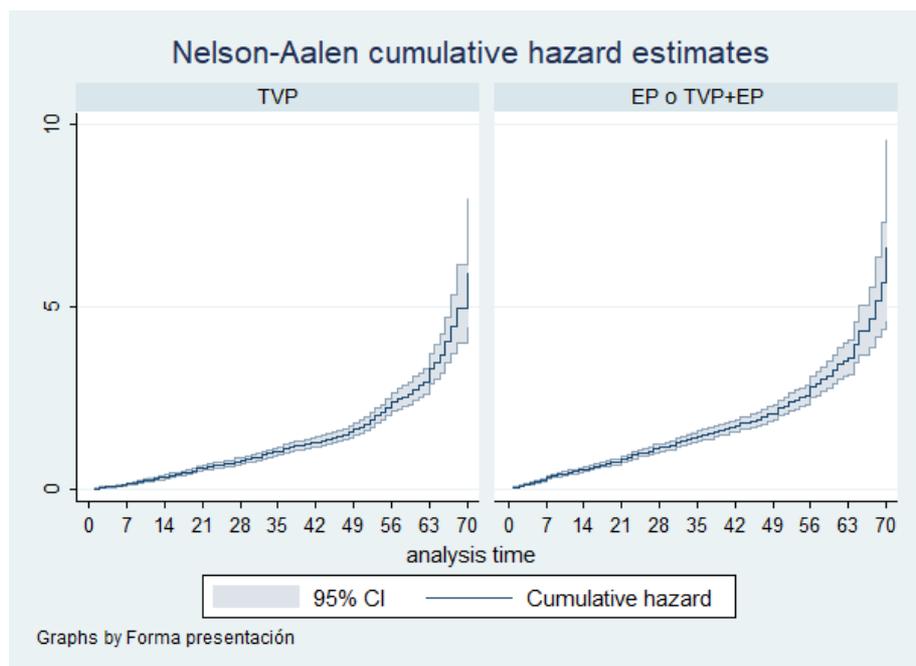


Figura 32. Función de riesgo acumulada, según forma de presentación

6.3.5 Factores relacionados con la forma de presentación

Los pacientes que presentaron la ETV como EP, aislada o con TVP, tuvieron mayor edad e IMC, con un 25,94% de obesos frente al 18,75% entre los que presentaron TVP ($p=0,010$). El porcentaje de diabetes fue también mayor (20,56% vs 14,62%; $p=0,033$), así como los que tenían varices en extremidades inferiores (10,73% vs 7,50%). Sin embargo el porcentaje de pacientes tratados con quimioterapia fue superior entre los que presentaron TVP (39,20% vs 23,62%; $p<0,001$) (Tabla 32).

Al igual que ocurría en el grupo de pacientes intervenidos por patologías no neoplásicas, entre los intervenidos por cirugía oncológica, la EP también se presenta de forma más precoz. El intervalo de tiempo mediano entre la cirugía y la ETV fue de 25 días (13-44,75) para los pacientes con TVP, y de 18 días [7-33] para los pacientes con EP, aislada o asociada a TVP ($p<0,001$).

En el análisis multivariante, las variables que se asociaron a la presentación como EP, fueron el sexo, con mayor riesgo para los varones (OR 1,28[0,96-1,72]), la edad avanzada, la obesidad (OR 1,41[0,99-2,01]) y la presencia de varices (OR 1,66 [1,01-2,735]). Los pacientes en tratamiento con quimioterapia tuvieron menor riesgo de presentar EP, con una OR de 0,51 [0,38-0,70], lo que indica que presentaron con mayor riesgo TVP, a igualdad del resto de variables (Tabla 33).

La bondad del ajuste del modelo multivariante se comprobó con la prueba de Hosmer-Lemeshow, con la que se obtuvo un p-valor de 0,621, indicando que el modelo propuesto es adecuado.

Tabla 32. Variables relacionadas con la forma de presentación. Resultados del análisis bivariante

		TVP 552 (46,42%)	EP o EP+TVP 637 (53,58%)	p
Sexo	Mujer	272 (49,28)	284 (44,58)	0,106
	Varón	280 (50,72)	353 (55,42)	
Edad^a		66 [56-74]	67 [58-74]	0,078
IMC^a		26,07 [23,34-28,73]	26,57 [23,95-30,22]	0,009
Sobrepeso	Sí	270 (60,27)	295 (65,41)	0,111
	No	178 (39,73)	156 (34,59)	
Obesidad	Sí	84 (18,75)	117 (25,94)	0,010
	No	364 (81,25)	334 (74,06)	
Tratamiento concomitante	Sí	386 (74,81)	470 (77,81)	0,237
	No	130 (25,19)	134 (22,19)	
Hemorragia grave último mes	Sí	29 (5,25)	33 (5,18)	0,955
	No	523 (94,75)	604 (94,82)	
Antecedentes IAM o AI	Sí	16 (4,69)	28 (6,44)	0,297
	No	325 (95,31)	407 (93,56)	
Fumador	Sí	41 (12,20)	39 (9,29)	0,195
	No	295 (87,80)	381 (90,71)	
Diabetes	Sí	50 (14,62)	88 (20,56)	0,033
	No	292 (85,38)	340 (79,44)	
Hipertensión	Sí	149 (43,70)	199 (46,06)	0,511
	No	192 (56,30)	233 (53,94)	
Tratamiento con estatinas	Sí	66 (19,41)	99 (23,08)	0,219
	No	274 (80,59)	330 (76,92)	
Metástasis	Sí	171 (33,66)	198 (33,73)	0,981
	No	337 (66,34)	389 (66,27)	
Radioterapia	Sí	47 (9,14)	44 (7,68)	0,384
	No	467 (90,86)	529 (92,32)	
Quimioterapia	Sí	205 (39,20)	137 (23,62)	<0,001
	No	318 (60,80)	443 (76,38)	
Método cirugía	Convencional	200 (85,11)	291 (88,45)	0,243
	Endoscópica	35 (14,89)	38 (11,55)	
Trombopprofilaxis	Sí	394 (71,38)	441 (69,23)	0,420
	No	158 (28,62)	196 (30,77)	
Inmovilización previa	Sí	50 (9,06)	58 (9,06)	0,977
	No	502 (90,94)	579 (90,11)	
Antecedente de TVP o EP	Sí	53 (9,60)	53 (8,32)	0,439
	No	499 (90,40)	584 (91,68)	
Tratamiento hormonal	Sí	6 (1,11)	13 (2,09)	0,186
	No	536 (98,89)	608 (97,91)	
Varices	Sí	38 (7,50)	62 (10,73)	0,066
	No	469 (92,50)	516 (89,27)	
Trombofilia	Sí	8 (1,65)	6 (1,05)	0,391
	No	476 (98,35)	567 (99,95)	
Localización cáncer	No abdominopélvico	186 (33,70)	215 (33,75)	0,984
	Abdominopélvico	366 (66,30)	422 (66,25)	
Tiempo desde cirugía hasta ETV^a		25 [13-4,75]	18 [7-33]	<0,001

Los datos se presentan como n (%). IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo de miocardio. AI: Angina inestable. TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolia pulmonar. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. ^aMe [P₂₅-P₇₅]

Resultados

Tabla 33. Variables relacionadas con la forma de presentación. Resultados del análisis multivariante

	Coefficiente	p	OR	I.C. 95%	
Sexo varón	0,25	0,092	1,28	0,96	1,72
Edad	0,01	0,059	1,01	1,00	1,02
Obesidad	0,34	0,059	1,41	0,99	2,01
Quimioterapia	-0,67	<0,001	0,51	0,38	0,70
Varices	0,51	0,044	1,66	1,01	2,73

6.3.6 Tromboprofilaxis

El 70% de los pacientes con ETV postoperatoria recibieron tromboprofilaxis tras la cirugía, siendo en su mayoría profilaxis farmacológica con HBPM (93,21%), con una duración mediana del tratamiento de 10 días (6-17). El desglose según la localización del cáncer puede verse en la tabla 34.

Tabla 34. Tromboprofilaxis y su duración por localización del cáncer

Localización del cáncer	n	Tromboprofilaxis tras cirugía n (%)	Duración de la tromboprofilaxis Me [P₂₅-P₇₅]
Esofagogástrico	76	60 (78,95)	11,50 [5,75-20,25]
Colorrectal	309	268 (86,73)	10 [7-20]
HBP	53	41 (77,36)	10 [7-20]
Urológico	197	142 (72,08)	10 [6-16]
Ginecológico	119	95 (79,83)	9 [5-15]
Mama	107	49 (45,79)	7 [4-12]
Tórax	86	58 (67,44)	7 [4-10]
Cuello	49	21 (42,86)	9,50 [5,25-15]
Cerebral	67	26 (38,81)	8 [7-14]
Melanoma	17	11 (64,71)	7 [7-10]
Otros	118	68 (57,63)	10 [7-17]
Total	1.198	839 (70,00)	10 [6-17]

Los procedimientos quirúrgicos con menor tasa de utilización de profilaxis fueron los de cáncer cerebral (38,81%), cuello (42,86%) y mama (45,79%). Por otra parte, la

tromboprolifaxis fue utilizada con mayor frecuencia en cirugía por cáncer colorrectal (86,73%), ginecológico (79,83%) y esofagogástrico (78,95%). En cuanto a la duración median del tratamiento, en las intervenciones por melanoma, cáncer de mama y tórax, éste se administró durante una semana. En otros tipos de cáncer, como el esofagogástrico, la duración fue mayor, con una mediana de 11,5 días (5,75-20,25), similar a la de aquellos intervenidos por cáncer colorrectal, HBP o urológico, con una mediana de 10 días de duración (Tabla 34).

Análisis de supervivencia (tiempo hasta la presentación de ETV)

En la tabla 35 se pueden ver los valores correspondientes a los resultados del análisis de supervivencia por el Método de Kaplan-Meier. La probabilidad de supervivencia (estar libre de ETV en el tiempo t) para los pacientes que no recibieron tromboprolifaxis en la cirugía, fue ligeramente inferior que para el grupo que si la recibió, durante las dos primeras semanas, momento a partir del cual son muy similares.

Tabla 35. Tablas de supervivencia (probabilidad de estar libre de ETV en un instante t)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	S(t)	IC 95%		1-S(t)	IC 95%	
Tromboprolifaxis No								
1	359	21	0,9415	0,9117	0,9615	0,0585	0,0385	0,0883
7	281	11	0,7521	0,7040	0,7935	0,2479	0,2065	0,2960
14	232	8	0,6240	0,5717	0,6718	0,3760	0,3282	0,4283
21	187	7	0,5014	0,4486	0,5518	0,4986	0,4482	0,5514
28	142	6	0,3788	0,3287	0,4288	0,6212	0,5712	0,6713
45	70	3	0,1866	0,1482	0,2286	0,8134	0,7714	0,8518
60	16	3	0,0362	0,0203	0,0593	0,9638	0,9407	0,9797
70	1	1	0	-	-	1	-	-
Tromboprolifaxis Sí								
1	839	17	0,9797	0,9676	0,9874	0,0203	0,0126	0,0324
7	723	42	0,8117	0,7835	0,8365	0,1883	0,1635	0,2165
14	552	15	0,6400	0,6066	0,6715	0,3600	0,3285	0,3934
21	426	20	0,4839	0,4497	0,5172	0,5161	0,4828	0,5503
28	326	9	0,3778	0,3450	0,4106	0,6222	0,5894	0,6550
45	171	7	0,1955	0,1694	0,2230	0,8045	0,7770	0,8306
60	48	7	0,0489	0,0357	0,0649	0,9511	0,9351	0,9643
70	2	2	0	-	-	1	-	-

Resultados

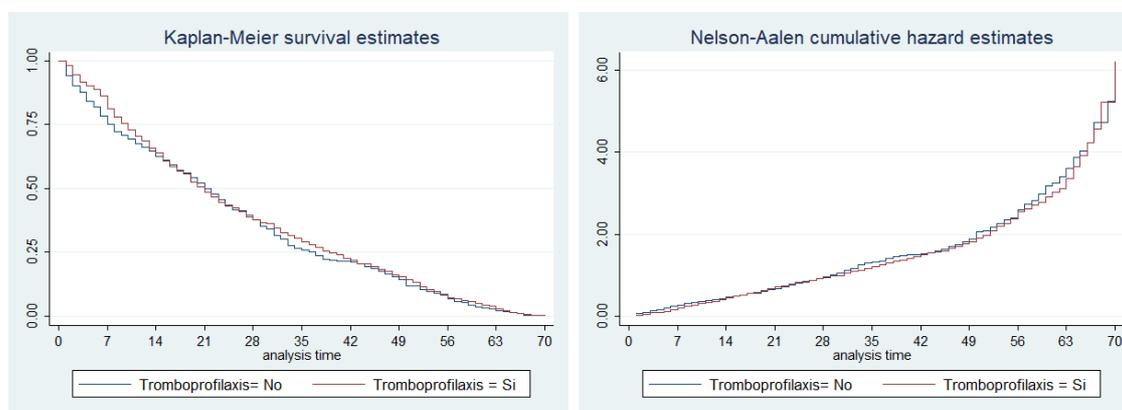
Tabla 35. (Continuación)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	h(t)	IC 95%		H(t)	IC 95%	
Tromboprofilaxis No								
1	359	21	0,0603	0,0345	0,0860	0,0585	0,0381	0,0897
7	281	11	0,0399	0,0163	0,0635	0,2788	0,2263	0,3435
14	232	8	0,0351	0,0108	0,0594	0,4630	0,3905	0,5490
21	187	7	0,0381	0,0099	0,0664	0,6781	0,5839	0,7874
28	142	6	0,0432	0,0086	0,0777	0,9524	0,8309	1,0916
45	70	3	0,0438	0,0000	0,0933	1,6422	1,4441	1,8674
60	16	3	0,2069	0,0000	0,4398	3,1719	2,7107	3,7117
70	1	1	2,0000	2,0000	2,0000	6,2322	4,1980	9,2521
Tromboprofilaxis Sí								
1	839	17	0,0205	0,0107	0,0302	0,0203	0,0126	0,0326
7	723	42	0,0598	0,0417	0,0779	0,2049	0,1753	0,2395
14	552	15	0,0275	0,0136	0,0415	0,4383	0,3912	0,4911
21	426	20	0,0481	0,0270	0,0691	0,7121	0,6468	0,7840
28	326	9	0,0280	0,0097	0,0463	0,9546	0,8732	1,0436
45	171	7	0,0418	0,0108	0,0727	1,5994	1,4705	1,7396
60	48	7	0,1573	0,0411	0,2735	2,9131	2,6426	3,2114
70	2	2	2,0000	2,0000	2,0000	6,2263	4,7562	8,1508

S(t)=función de supervivencia; 1-S(t)=función de fallo; h(t)=función de riesgo; H(t)=función de riesgo acumulada de Nelson-Aalen

Al aplicar el test de log-rank, se comprueba que las diferencias en la supervivencia no son estadísticamente significativas ($p=0,3838$). Analizando las curvas de supervivencia considerando las distintas semanas, se obtiene que durante la primera, las diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,010$), pero a partir de la segunda semana de la intervención, dejan de serlo.

En la figura 33 se representan gráficamente las funciones de supervivencia y riesgo acumulado. En ambas se observa que las curvas son prácticamente coincidentes. La figura 34 representa la función de riesgo acumulada por grupos, junto con los intervalos de confianza estimados al 95%.



a) Función de Supervivencia Kaplan-Meier

b) Función de riesgo acumulada

Figura 33. Funciones de Supervivencia por administración de tromboprofilaxis en la cirugía

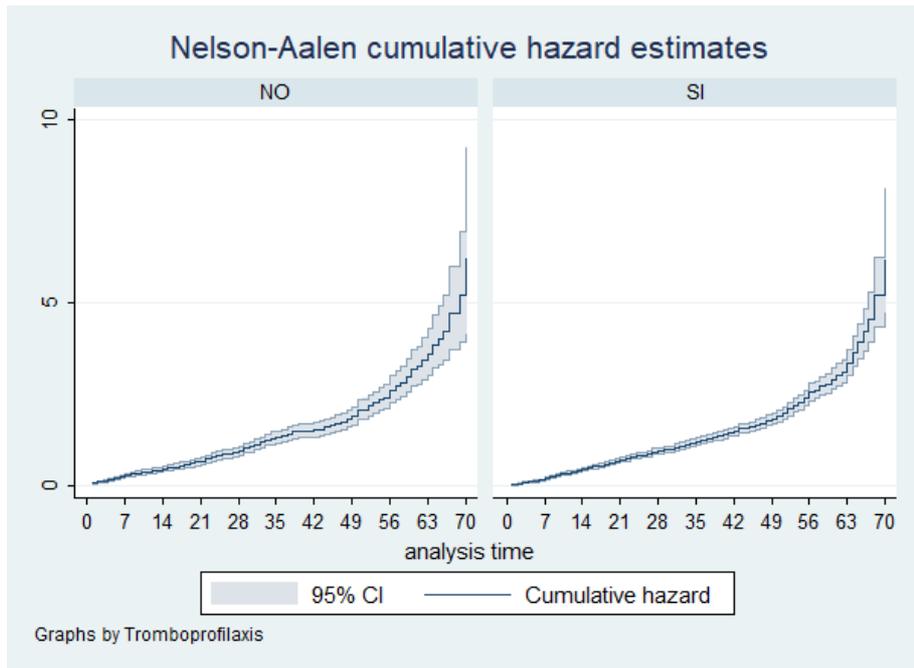


Figura 34. Función de riesgo acumulada, por administración de tromboprofilaxis

Duración de la tromboprofilaxis tras cirugía

Si consideramos solamente los pacientes que recibieron tromboprofilaxis en la cirugía (839), y estudiamos la duración del tratamiento, se comprueba que el 69,51% de los pacientes habían sufrido la ETV después de su interrupción. En la figura 35, puede verse el número de casos de ETV presentados por día, distinguiendo si se presentaron durante la tromboprofilaxis, o bien tras su cese.

En el gráfico de casos acumulados (Figura 36), se observa que en el grupo que presentó ETV durante el tratamiento con tromboprofilaxis, la curva se estabiliza en las primeras 3 semanas, mientras que en los que la presentan tras su interrupción, el número de casos continúa creciente hasta finalizar el periodo de seguimiento.

Resultados

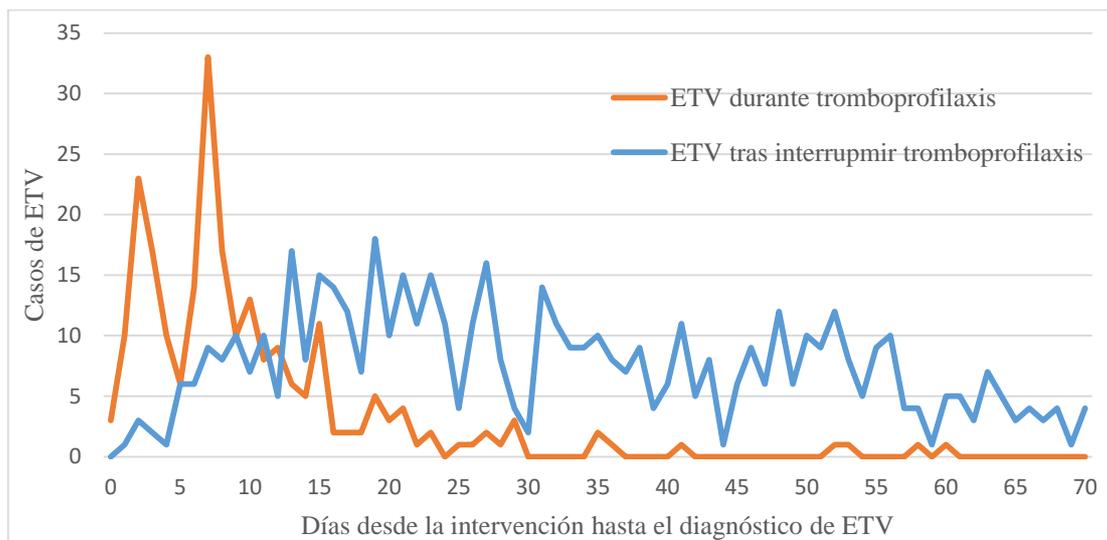


Figura 35. Casos de ETV desde la intervención y administración de tromboprofilaxis

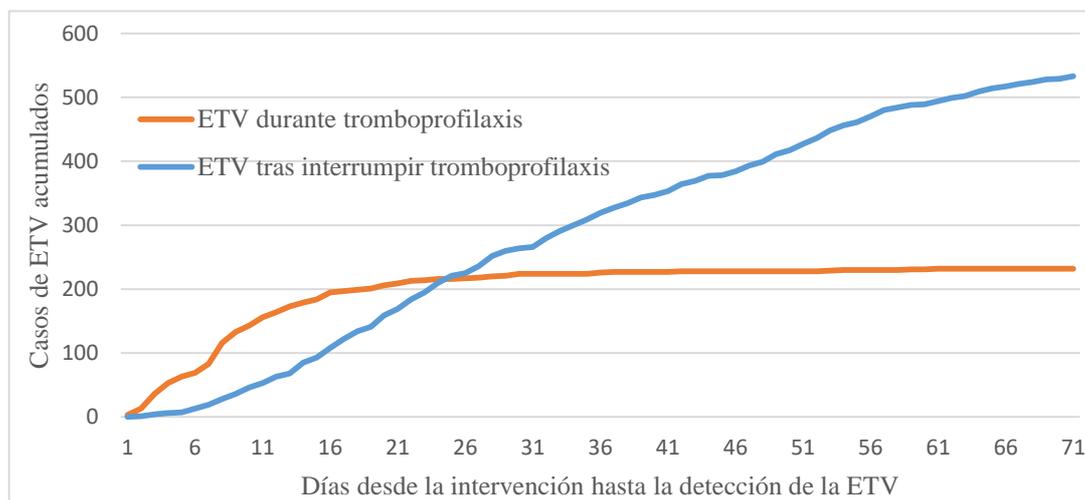


Figura 36. Casos acumulados de ETV desde la intervención y administración de tromboprofilaxis

Supervivencia según duración de la tromboprofilaxis

Una vez seleccionados los pacientes que recibieron tromboprofilaxis, se crea la variable *duración del tratamiento*, distinguiendo si este fue menor o igual a 7 días, o si por el contrario, fue superior a una semana. En la tabla 36 se muestran los valores correspondientes a los resultados del análisis de Kaplan-Meier.

La probabilidad de supervivencia (estar libre de ETV) a los 7 días de la intervención para los pacientes que recibieron tromboprofilaxis con duración ≤ 7 , fue de 0,5993, inferior que la de aquellos con duración superior a una semana, 0,9353. A las 2 semanas de la intervención, las probabilidades son de 0,4397 y 0,7516 respectivamente,

y de 0,2199 y 0,4551 a los 28 días. De forma equivalente, la probabilidad de fallo (presentar la ETV) en cada tiempo es superior para los pacientes que reciben tratamiento ≤ 7 días, por ejemplo a los 14 días, los valores son de 0,5603 y 0,2484 respectivamente.

Tabla 36. Tablas de supervivencia (probabilidad de estar libre de ETV en un instante t)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	S(t)	IC 95%		1-S(t)	IC 95%	
Tromboprofilaxis ≤ 7 días								
1	282	13	0,9539	0,9219	0,9730	0,0461	0,0270	0,0781
7	196	27	0,5993	0,5396	0,6538	0,4007	0,3462	0,4604
14	129	5	0,4397	0,3812	0,4966	0,5603	0,5034	0,6188
21	96	8	0,3121	0,2589	0,3666	0,6879	0,6334	0,7411
28	64	2	0,2199	0,1735	0,2698	0,7801	0,7302	0,8265
45	35	2	0,1170	0,0828	0,1576	0,8830	0,8424	0,9172
60	11	2	0,0319	0,0157	0,0574	0,9681	0,9426	0,9843
70	1	1	0	-	-	1	-	-
Tromboprofilaxis > 7 días								
1	479	1	0,9979	0,9853	0,9997	0,0021	0,0003	0,0147
7	463	15	0,9353	0,9092	0,9540	0,0647	0,0460	0,0908
14	368	8	0,7516	0,7103	0,7878	0,2484	0,2122	0,2897
21	287	11	0,5762	0,5306	0,6190	0,4238	0,3810	0,4694
28	225	7	0,4551	0,4100	0,4990	0,5449	0,5010	0,5900
45	120	4	0,2422	0,2048	0,2813	0,7578	0,7187	0,7952
60	30	4	0,0543	0,0364	0,0771	0,9457	0,9229	0,9636
70	2	2	0	-	-	1	-	-

Tabla 36. (Continuación)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	h(t)	IC 95%		H(t)	IC 95%	
Tromboprofilaxis ≤ 7 días								
1	282	13	0,0472	0,0215	0,0728	0,0461	0,0268	0,0794
7	196	27	0,1479	0,0923	0,2036	0,4894	0,4064	0,5895
14	129	5	0,0395	0,0049	0,0742	0,7915	0,6741	0,9292
21	96	8	0,0870	0,0268	0,1472	1,1244	0,9688	1,3051
28	64	2	0,0317	0,0000	0,0757	1,4640	1,2659	1,6931
45	35	2	0,0588	0,0000	0,1403	2,0787	1,7894	2,4147
60	11	2	0,2000	0,0000	0,4758	3,2701	2,7272	3,9212
70	1	1	2,0000	2,0000	2,0000	5,9086	3,9438	8,8523
Tromboprofilaxis > 7 días								
1	479	1	0,0021	0,0000	0,0062	0,0021	0,0003	0,0148
7	463	15	0,0329	0,0163	0,0496	0,0662	0,0466	0,0942
14	368	8	0,0220	0,0067	0,0372	0,2814	0,2350	0,3370
21	287	11	0,0391	0,0160	0,0622	0,5412	0,4708	0,6220
28	225	7	0,0316	0,0082	0,0550	0,7726	0,6822	0,8749
45	120	4	0,0339	0,0007	0,0671	1,3893	1,2426	1,5533
60	30	4	0,1429	0,0032	0,2825	2,7983	2,4662	3,1752
70	2	2	2,0000	2,0000	2,0000	5,8075	4,3235	7,8009

S(t)=función de supervivencia; 1-S(t)=función de fallo; h(t)=función de riesgo; H(t)=función de riesgo acumulada de Nelson-Aalen

Resultados

La supervivencia entre los grupos se ha comparado con el test de log-rank, mostrando diferencias estadísticamente significativas en todos los tiempos ($p < 0,001$).

En la figura 37 a, se representa gráficamente la función de supervivencia, observándose que es superior para los pacientes que recibieron un tratamiento de más de 7 días. De la misma forma, el riesgo acumulado de ETV fue superior para los pacientes con menor duración del tratamiento, durante todo el periodo de estudio (Figura 37 b). La figura 38 representa la función de riesgo separada por grupos, junto con los intervalos de confianza estimados al 95%.

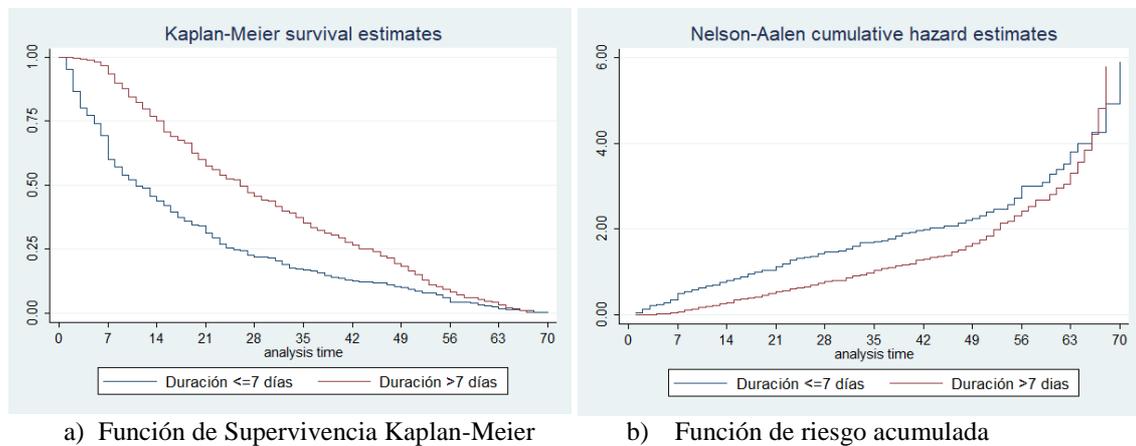


Figura 37. Función de supervivencia por duración de la tromboprolifaxis

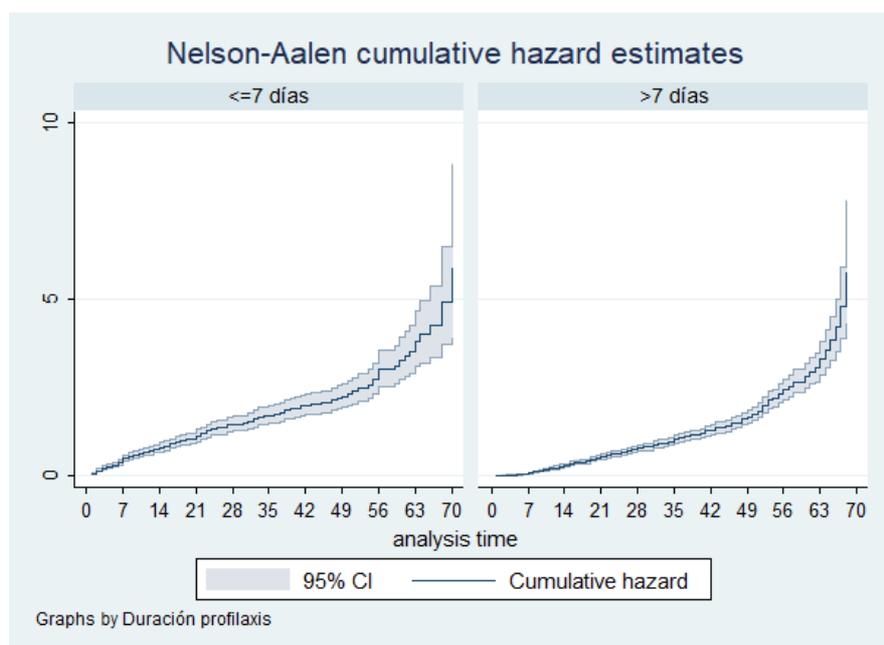


Figura 38. Función de riesgo acumulada, por duración de la tromboprolifaxis

6.3.7 Factores relacionados con la administración de tromboprofilaxis

Entre los pacientes intervenidos por cirugía oncológica, los que recibieron tromboprofilaxis fueron en su mayoría varones (54,71% vs 48,47%; $p=0,047$) y con mayor edad (mediana 67 vs 65 años; $p=0,047$). La cifra de pacientes con tratamiento concomitante fue superior en el grupo que recibió tromboprofilaxis (78,65% vs 70,76%; $p=0,004$), al igual que la de aquellos con presencia de metástasis (36,16% vs 27,80%; $p=0,008$) (Tabla 37).

También se encontraron diferencias en cuanto a la localización del cáncer, siendo abdominopélvica en el 73,42% de los casos que recibieron tromboprofilaxis frente al 48,75% en los que no la recibieron ($p<0,001$). El tiempo desde la cirugía hasta la ETV fue similar en ambos grupos (mediana de 21 días vs 22; $p=0,252$).

El tratamiento para el cáncer no se asoció de forma significativa con la administración de profilaxis, con porcentajes similares de quimioterapia en ambos grupos (30,91% vs 31%; $p=0,975$), al igual que la radioterapia (8,24% vs 9,09%; $p=0,645$). Las alteraciones de la coagulación tampoco se asociaron a la administración de tromboprofilaxis, con una tasa del 1,21% en el grupo que la recibió, frente al 1,56% en los que no fueron tratados (Tabla 37).

El análisis multivariante muestra que las variables que se asociaron a la administración de tromboprofilaxis fueron la presencia de metástasis, con una OR de 2,01 (IC: 1,40-2,87), la localización del cáncer, con OR 2,87 para la abdominopélvica (IC: 2,07-3,99), el sobrepeso (OR 1,55 IC: 1,11-2,17), y el tratamiento concomitante (OR 1,40 IC: 0,97-2,01). La edad también se asocia con la administración de tromboprofilaxis, con una OR de 1,02 (IC: 1,00-1,03) (Tabla 38).

La bondad del ajuste del modelo multivariante se contrastó con la prueba de Hosmer-Lemeshow, con la que se obtuvo un valor $p=0,650$, mostrando que el modelo propuesto es apropiado.

Resultados

Tabla 37. Variables relacionadas con la administración de tromboprofilaxis en la cirugía oncológica. Resultados del análisis bivariante

		Tromboprofilaxis Sí 839 (70,00%)	Tromboprofilaxis No 359 (30,00%)	p
Sexo	Varón	459 (54,71)	174 (48,47)	0,047
	Mujer	380 (45,29)	185 (51,53)	
Edad^a		67 [58-74]	65 [55-74]	0,047
IMC^a		26,45 [23,79-29,64]	25,82 [23,43-28,93]	0,117
Sobrepeso	Sí	402 (64,22)	166 (58,87)	0,123
	No	224 (35,78)	116 (41,13)	
Obesidad	Sí	141 (22,52)	61 (21,63)	0,765
	No	485 (77,48)	221 (78,37)	
Tratamiento concomitante	Sí	619 (78,65)	242 (70,76)	0,004
	No	168 (21,35)	100 (29,24)	
Hemorragia grave último mes	Sí	39 (4,65)	23 (6,41)	0,208
	No	800 (95,35)	336 (93,59)	
Antecedentes IAM o AI	Sí	30 (5,66)	14 (5,49)	0,923
	No	500 (94,34)	241 (94,51)	
Fumador	Sí	58 (11,31)	23 (9,13)	0,357
	No	455 (88,69)	229 (90,87)	
Diabetes	Sí	101 (19,13)	38 (15,14)	0,174
	No	427 (80,87)	213 (84,86)	
Hipertensión	Sí	242 (45,92)	109 (42,75)	0,403
	No	285 (54,08)	146 (57,25)	
Tratamiento con estatinas	Sí	116 (22,14)	50 (19,69)	0,434
	No	408 (77,86)	204 (80,31)	
Tipo de síntomas	TVP	394 (47,19)	158 (44,63)	0,420
	EP/ EP+TVP	441 (52,81)	196 (55,37)	
Metástasis	Sí	286 (36,16)	87 (27,80)	0,008
	No	505 (63,84)	226 (72,20)	
Radioterapia	Sí	64 (8,24)	29 (9,09)	0,645
	No	713 (91,76)	290 (90,91)	
Quimioterapia	Sí	242 (30,91)	102 (31,00)	0,975
	No	541 (69,09)	227 (69,00)	
Tratamiento hormonal	Sí	16 (3,59)	10 (4,48)	0,575
	No	430 (96,41)	213 (95,52)	
Método cirugía	Convencional	334 (85,42)	164 (91,11)	0,058
	Endoscópica	57 (14,58)	16 (8,89)	
Inmovilización previa	Sí	70 (8,34)	39 (10,86)	0,165
	No	769 (91,66)	320 (89,14)	
Antecedente de TVP o EP	Sí	76 (9,06)	30 (8,36)	0,695
	No	763 (90,94)	329 (91,64)	
Varices	Sí	70 (9,04)	32 (10,03)	0,610
	No	704 (90,96)	287 (89,97)	
Trombofilia	Sí	9 (1,21)	5 (1,56)	0,770
	No	735 (98,79)	315 (98,44)	
Localización cáncer	No abdominopélvico	223 (26,58)	184 (51,25)	<0,001
	Abdominopélvico	616 (73,42)	175 (48,75)	
Tiempo desde cirugía hasta ETV^a		21 [10-39]	22 [8-37]	0,252

Los datos se presentan como n (%). IMC: Índice de masa corporal. IAM: Infarto agudo de miocardio. AI: Angina inestable. TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolia pulmonar. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. ^aMe [P₂₅-P₇₅]

Tabla 38. Variables relacionadas con la administración de tromboprofilaxis en la cirugía oncológica.
Resultados del análisis multivariante

	Coefficiente	p	OR	IC 95%	
Sobrepeso	0,44	0,010	1,55	1,11	2,17
Tratamiento concomitante	0,34	0,069	1,40	0,97	2,01
Metástasis	0,70	<0,001	2,01	1,40	2,87
Localización abdominopélvica	1,05	<0,001	2,87	2,07	3,99
Edad	0,02	0,012	1,02	1,00	1,03

6.3.8 Eventos en el seguimiento

Durante el seguimiento de los pacientes, 109 (9,10%) sufrieron hemorragia, 84 (7,01%) recidiva y 258 (21,54%) fallecieron. Así, en este grupo de pacientes, el 31,64% tuvo una mala evolución en los 3 meses siguientes al diagnóstico de ETV. Entre los pacientes que presentaron ETV tras 7 días de la intervención, el porcentaje que sufrió hemorragia o recidiva durante los 3 meses posteriores al diagnóstico e inicio del tratamiento fue similar al del grupo de que presentó la ETV en la primera semana, mientras que el porcentaje de pacientes que fallecieron fue superior entre los pacientes que la presentaron después de 7 días (22,71% vs 17%; $p=0,052$). Considerando el diagnóstico pasados 28 días, el porcentaje de exitus fue superior que en el grupo de presentación tardía (24,28% vs 19,87%; $p=0,071$), mientras que las hemorragias fueron más frecuentes en el grupo de presentación temprana (10,74% vs 6,40%; $p=0,011$), no encontrándose diferencias en la incidencia de recidivas (Tabla 39).

Tabla 39. Eventos durante el seguimiento

	Total n (%)	≤ 7 días n=247	> 7días n=951	p	≤ 28 días n=745	> 28días n=453	p
Recidiva	84 (7,01)	15 (6,07)	69 (7,26)	0,517	57 (7,65)	27 (5,96)	0,266
Hemorragia	109 (9,10)	29(11,74)	80 (8,41)	0,105	80 (10,74)	29 (6,40)	0,011
Exitus	258 (21,54)	42 (17)	216(22,71)	0,052	148(19,87)	110(24,28)	0,071

6.4 Comparativa entre los pacientes intervenidos por cirugía oncológica y no oncológica

A continuación, se presenta la comparativa entre los dos grupos quirúrgicos analizados previamente, respecto a las principales características de interés de este estudio. En cuanto a la forma de presentación, fue similar en ambos grupos, con más de la mitad de los casos de EP, sola o con TVP. Se encontraron diferencias en el tiempo desde la cirugía hasta la detección de la ETV, siendo de 21 días para el grupo de cirugía oncológica y de 16 días para los pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos ($p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que recibe tromboprofilaxis en la cirugía fue mayor en los intervenidos por cirugía del cáncer (70,03% vs 43,90%; $p < 0,001$), en los cuales la duración del tratamiento también fue mayor (10 vs 8 días; $p < 0,001$) (Tabla 40).

Tabla 40. Comparativa principales características entre grupo de cirugía oncológica y no oncológica

	Cirugía oncológica n=1.198	Cirugía no oncológica n=3.296	p
Forma de presentación			0,375
TVP	552 (46,08)	1.465 (44,45)	
EP o TVP+EP	637 (53,17)	1.794 (54,43)	
Sin especificar	9 (0,75)	37 (1,12)	
Tiempo desde cx hasta ETV^a	21 [9-38]	16 [8-30]	<0,001
Tiempo desde cx hasta ETV			0,090
≤ 7 días	247 (20,62)	758 (23,00)	
> 7 días	951 (79,38)	2.538 (77,00)	
Tiempo desde cx hasta ETV			<0,001
≤ 28 días	745 (62,19)	2.409 (73,09)	
> 28 días	453 (37,81)	887 (26,91)	
Tromboprofilaxis en la cirugía	839 (70,03)	1.447 (43,90)	<0,001
Duración de la profilaxis en la cx^a	10 [6-17]	8 [5-14]	<0,001
Presenta ETV			0,171
Durante profilaxis	232 (30,49)	352 (27,65)	
Después de finalizar la profilaxis	529 (69,51)	921 (72,35)	
Hemorragia	109 (9,10)	210 (6,37)	0,002
Recidiva	84 (7,01)	167 (5,07)	0,012
Exitus	258 (21,53)	132 (4,00)	<0,001
Mala evolución (hemorragia, recidiva o exitus durante el seguimiento)	379 (31,64)	452 (13,71)	<0,001

Los datos se presentan como n (%). TVP: Trombosis venosa profunda. EP: Embolia pulmonar. ETV: Enfermedad tromboembólica venosa. ^aMe [P₂₅-P₇₅]

El porcentaje de pacientes que presentó la ETV tras la primera semana de la cirugía, fue superior entre los pacientes sometidos a cirugía oncológica, con el 79,38% de los casos, frente al 77% del grupo de cirugía por procesos no neoplásicos ($p=0,090$) (Tabla 40, Figura 39). Considerando las primeras 4 semanas del postoperatorio, el 37,81% de los casos del grupo de cirugía oncológica se presenta de forma más tardía, mientras que en el grupo no oncológico, este porcentaje fue del 26,91% ($p<0,001$) (Tabla 40, Figura 40).

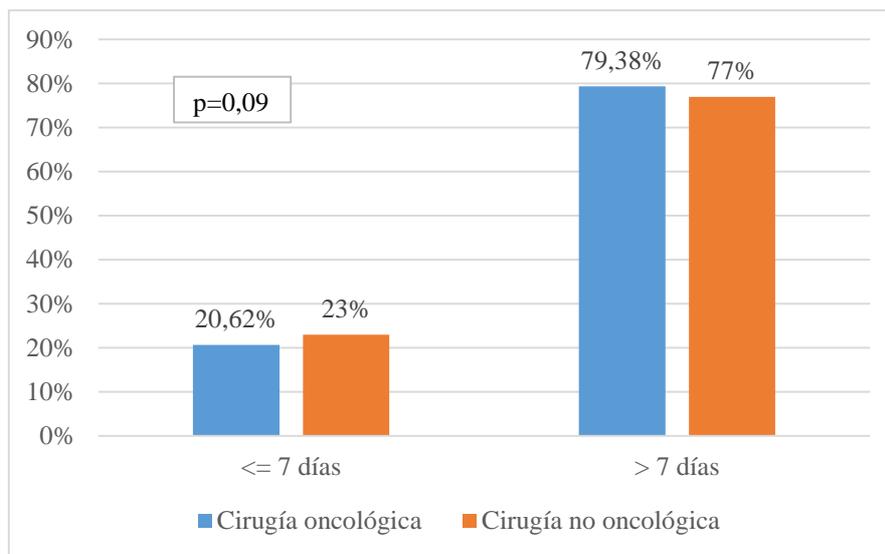


Figura 39. Porcentaje de casos de ETV por momento de presentación (≤ 7 , > 7 días) y grupo quirúrgico

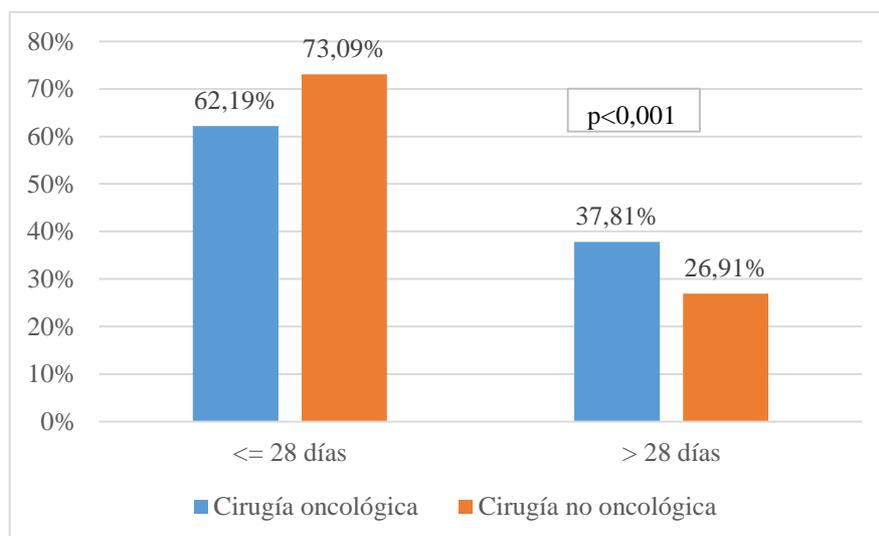
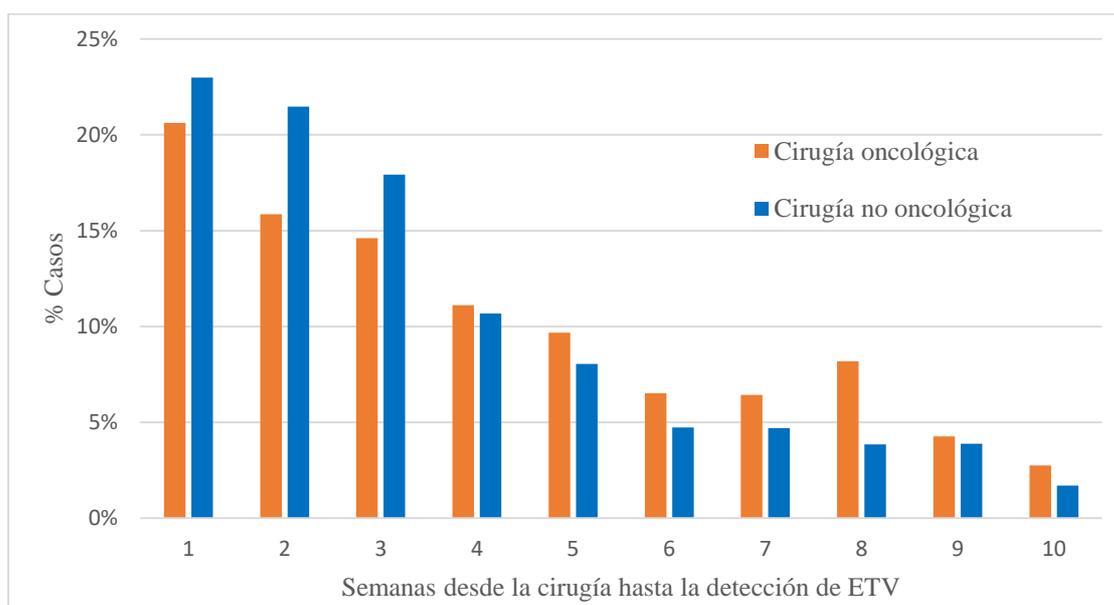


Figura 40. Porcentaje de casos de ETV por momento de presentación (≤ 28 , > 28 días) y grupo quirúrgico

Resultados

Considerando los casos acumulados, la ETV se presenta antes en los pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos, donde el 73,10% de los casos lo hace en las primeras 4 semanas, frente al 62,19% que se presentan en la cirugía oncológica en ese mismo periodo. A pesar de ello, destaca que la cuarta parte de los casos recogidos se presentan pasadas 4 semanas de la intervención, para el grupo intervenido procesos benignos, y el 37,81% para los intervenidos por cirugía oncológica (Figura 41).



	Semana										Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Cirugía oncológica											
Casos	247	190	175	133	116	78	77	98	51	33	1.198
%	20,62	15,86	14,61	11,1	9,68	6,51	6,43	8,18	4,26	2,75	100,00
% acumulado	20,62	36,48	51,09	62,19	71,87	78,38	84,81	92,99	97,25	100,00	100,00
Cirugía no oncológica											
Casos	758	708	591	352	265	156	155	127	128	56	3.296
%	23,00	21,50	17,90	10,70	8,00	4,70	4,70	3,90	3,90	1,70	100
% acumulado	23,00	44,50	62,40	73,10	81,10	85,90	90,60	94,40	98,30	100,00	100,00

Figura 41. Comparativa del momento de presentación de ETV por semana y grupo quirúrgico

Análisis de supervivencia (tiempo hasta la presentación de ETV)

En la tabla 41 se pueden ver los valores correspondientes a los resultados del análisis de supervivencia por el Método de Kaplan-Meier.

Tabla 41. Tablas de supervivencia (probabilidad de estar libre de ETV en un instante t)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	S(t)	IC 95%		1-S(t)	IC 95%	
Cirugía oncológica								
1	1.198	38	0,9683	0,9567	0,9768	0,0317	0,0232	0,0433
7	1.004	53	0,7938	0,7698	0,8157	0,2062	0,1843	0,2302
14	784	23	0,6352	0,6073	0,6618	0,3648	0,3382	0,3927
21	613	27	0,4891	0,4605	0,5171	0,5109	0,4829	0,5395
28	468	15	0,3781	0,3507	0,4055	0,6219	0,5945	0,6493
45	241	10	0,1928	0,1710	0,2156	0,8072	0,7844	0,8290
60	64	10	0,0451	0,0343	0,0579	0,9549	0,9421	0,9657
70	3	3	0,0000	-	-	1,0000	-	-
Cirugía no oncológica								
1	3.296	111	0,9663	0,9596	0,9720	0,0337	0,0280	0,0404
7	2.671	133	0,7700	0,7553	0,7840	0,2300	0,2160	0,2447
14	1.940	110	0,5552	0,5381	0,5720	0,4448	0,4280	0,4619
21	1.327	88	0,3759	0,3594	0,3924	0,6241	0,6076	0,6406
28	936	49	0,2691	0,2541	0,2844	0,7309	0,7156	0,7459
45	415	20	0,1189	0,1082	0,1303	0,8811	0,8697	0,8918
60	133	17	0,0352	0,0293	0,0419	0,9648	0,9581	0,9707
70	10	10	0,0000	-	-	1,0000	-	-

Tabla 41. (Continuación)

Tiempo (días)	Casos	Eventos	h(t)	IC 95%		H(t)	IC 95%	
Cirugía oncológica								
1	1.198	38	0,0322	0,0220	0,0425	0,0317	0,0231	0,0436
7	1.004	53	0,0542	0,0396	0,0688	0,2268	0,2001	0,2570
14	784	23	0,0298	0,0176	0,0419	0,4461	0,4058	0,4903
21	613	27	0,0450	0,0281	0,0620	0,7023	0,6478	0,7615
28	468	15	0,0326	0,0161	0,0491	0,9547	0,8861	1,0287
45	241	10	0,0424	0,0161	0,0686	1,6142	1,5045	1,7318
60	64	10	0,1695	0,0648	0,2742	2,9889	2,7516	3,2467
70	3	3	2,0000	2,0000	2,0000	6,3719	5,0747	8,0005
Cirugía no oncológica								
1	3.296	111	0,0343	0,0279	0,0406	0,0337	0,0280	0,0406
7	2.671	133	0,0511	0,0424	0,0597	0,2563	0,2387	0,2753
14	1.940	110	0,0584	0,0475	0,0693	0,5758	0,5466	0,6064
21	1.327	88	0,0686	0,0543	0,0829	0,9547	0,9128	0,9986
28	936	49	0,0538	0,0387	0,0688	1,2810	1,2273	1,3371
45	415	20	0,0498	0,0280	0,0715	2,0777	1,9890	2,1703
60	133	17	0,1365	0,0718	0,2013	3,2424	3,0755	3,4184
70	10	10	2,0000	2,0000	2,0000	6,3401	5,5842	7,1982

S(t)=función de supervivencia; 1-S(t)=función de fallo; h(t)=función de riesgo; H(t)=función de riesgo acumulada de Nelson-Aalen

Resultados

La probabilidad de supervivencia (estar libre de ETV en el tiempo t) en el grupo de pacientes de cirugía oncológica, es superior que en el de no oncológica, indicando que la ETV se presenta antes en el tiempo para los pacientes intervenidos por procesos no oncológicos. El test de log-rank confirma que las diferencias en las curvas de supervivencia son estadísticamente significativas ($p < 0,001$), lo que puede apreciarse visualmente en la figura 42. En las figuras 42 b) y 43, se observa que el riesgo acumulado de presentar la ETV en cualquier tiempo t , es mayor para los pacientes del grupo no oncológico.

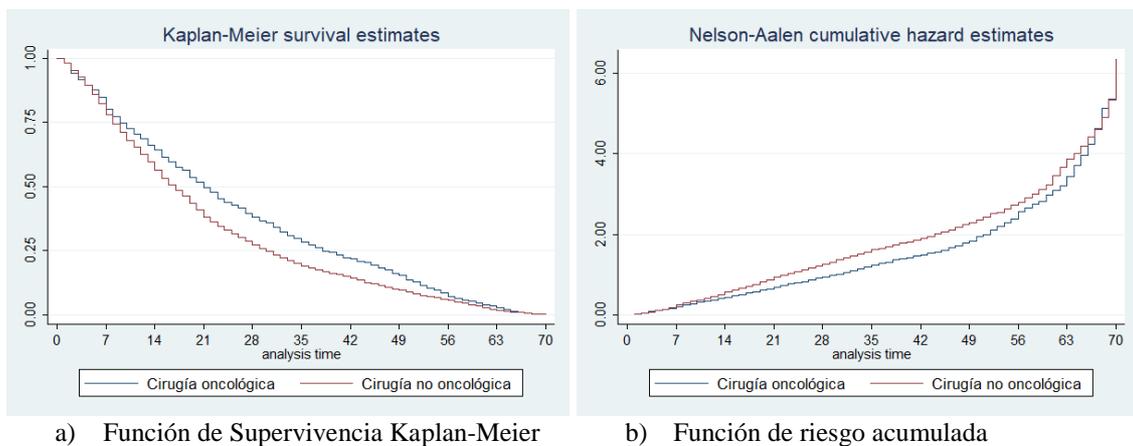


Figura 42. Función de supervivencia por tipo de cirugía

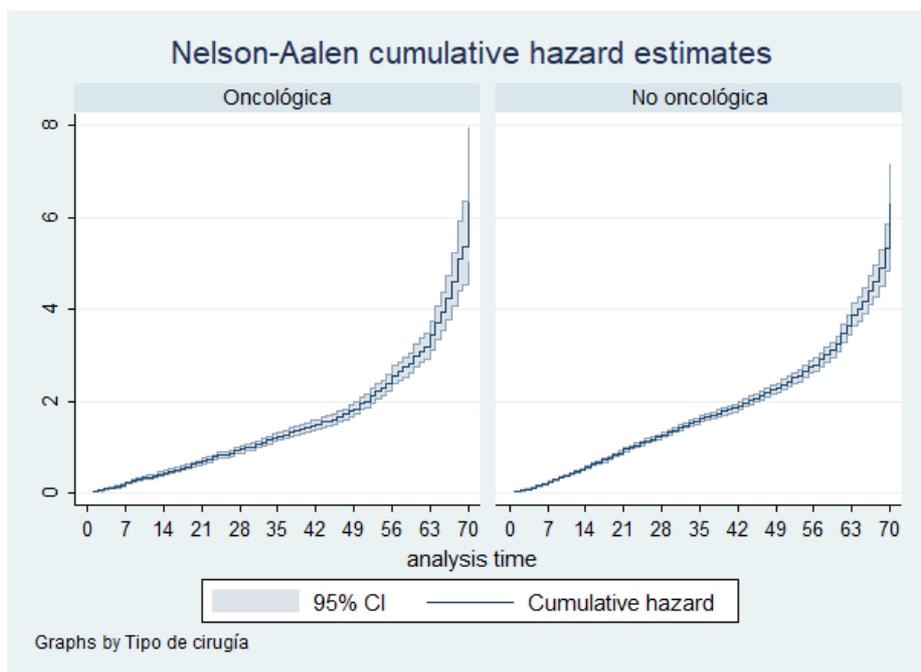


Figura 43. Función de riesgo acumulado por tipo de cirugía

Forma de presentación

En cuanto a la forma de presentación, el mayor porcentaje de casos de EP se presenta durante las primeras semanas para ambos grupos quirúrgicos. Así, en el grupo de cirugía oncológica, el 27,16% de los casos de EP se presentan durante la primera semana, y el 68,76 durante el primer mes, mientras que las TVP presentadas en las primeras 4 semanas representan el 55,07% del total. Para los pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos, el 26,42 de las EP se producen en la primera semana tras la cirugía, mientras que en el primer mes se acumula el 75,02% de los casos de EP. En este grupo, 70,71% de las TVP se presenta en las primeras 4 semanas (Figuras 44 y 45).

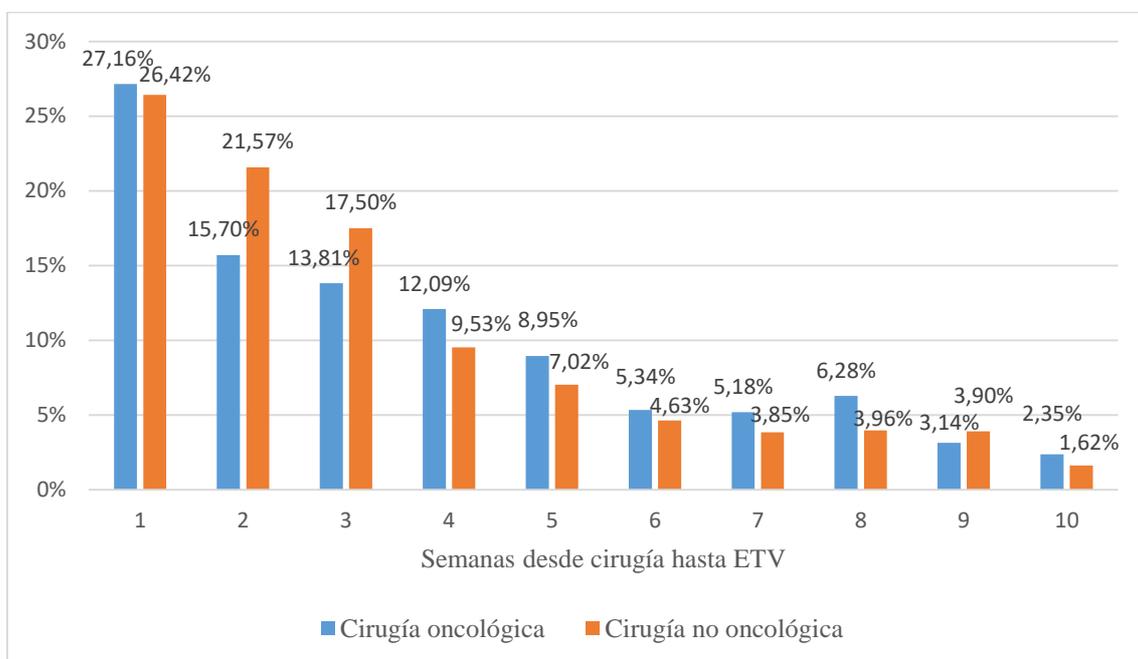


Figura 44. Caso de EP o TVP+EP por semanas desde la cirugía y grupo quirúrgico

Resultados

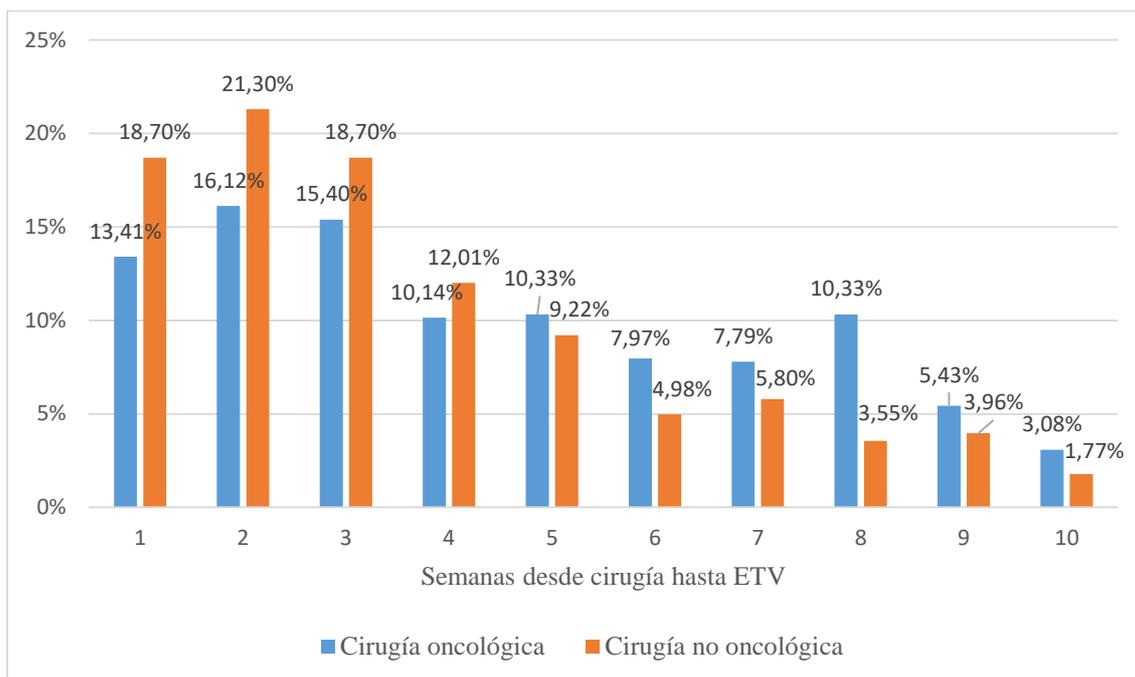


Figura 45. Caso de TVP por semanas desde la cirugía y grupo quirúrgico

Eventos en el seguimiento

En cuanto a las complicaciones registradas durante el seguimiento, la cifra es mayor en el grupo de cirugía oncológica, presentando una mayor tasa de hemorragias (9,10% vs 6,37%; $p=0,002$), recidivas (7,01% vs 5,07%; $p=0,012$) y muertes (21,53% vs 4%; $p<0,001$). Considerando la ocurrencia de alguno de los eventos negativos durante el seguimiento, un 31,64% de los pacientes del grupo de cirugía oncológica tuvo una mala evolución, frente al 13,71% de los del grupo de pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos ($p<0,001$) (Tabla 40).

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

7. RESUMEN DE LOS RESULTADOS

Pacientes intervenidos por cirugía no oncológica

- El 77% de los casos de ETV se presenta pasados 7 días tras la cirugía.
- El 26,91% de los casos de ETV se presenta pasados 28 días tras la cirugía.
- El tiempo mediano desde la intervención hasta la detección de la ETV fue de 16 días (8-30).
- El tiempo desde la intervención hasta la detección de la ETV fue mayor en neurocirugía (20 días), colecistectomía (19 días), perforación intestinal (19,5 días), cirugía arterial (días) y liposucciones (19 días).
- Las variables que se asociaron a la presentación tardía fueron la edad, el sexo, la inmovilización previa y el tipo de cirugía. La hemorragia en los dos meses previos se asoció a una presentación más temprana.
- En el 54,53% de los casos, la forma de presentación fue el EP (aislado o con TVP).
- Tras cirugía bariátrica, el 64,62% de los casos se presentaron como EP; el 60% tras colecistectomía y el 62,50% tras perforación intestinal.
- De los casos presentados como TVP, el 81,30% se detectaron tras la primera semana de la intervención, y el 29,28% pasadas 4 semanas.
- De los casos presentados como EP, el 73,58% se detectaron tras la primera semana, y el 24,97% pasadas 4 semanas tras la intervención.
- La probabilidad de supervivencia (estar libre de ETV en el tiempo t) fue mayor para los pacientes que presentaron TVP que para EP.
- Los factores que se asociaron a la forma de presentación más grave, el EP, fueron el sexo mujer, la edad avanzada, el sobrepeso, tratamiento concomitante, tipo de cirugía, inmovilización previa y presencia de trombofilia.
- El 43,90% de los pacientes habían recibido tromboprofilaxis tras la cirugía, cifra mayor en cirugía bariátrica (75,38%), perforación intestinal (79,59%) y oclusión intestinal (82%).
- La duración mediana de la tromboprofilaxis fue de 8 días (5-14), mayor en oclusión y perforación intestinal (12 días). Tras cirugía genitourinaria o cesárea, la duración fue menor a una semana.

Resumen de los resultados

- La probabilidad de supervivencia (tiempo libre de enfermedad) fue mayor para los pacientes que habían recibido tromboprofilaxis.
- De los pacientes que habían recibido tromboprofilaxis en la cirugía, el 72,30% de los casos se detectaron tras la interrupción del tratamiento.
- La probabilidad de supervivencia (tiempo libre de enfermedad) fue mayor para los pacientes que habían recibido tromboprofilaxis durante más de una semana.
- Las variables que se asociaron con la administración de tromboprofilaxis tras la cirugía fueron la obesidad, el tipo de cirugía, los antecedentes de ETV y la presencia de trombofilia. Los pacientes que habían tenido hemorragia grave en el último mes, aquellos con tratamiento hormonal o antecedentes de parto, tuvieron menor ventaja de recibir el tratamiento.
- El 13,71% de los pacientes tuvieron una mala evolución durante el seguimiento (hemorragia, recidiva o exitus).

Pacientes intervenidos por cirugía oncológica

- El 79,38% de los casos de ETV se presenta pasados 7 días tras la cirugía.
- El 37,81% de los casos de ETV se presenta pasados 28 días tras la cirugía.
- El tiempo mediano desde la intervención hasta la detección de la ETV fue de 21 días (9-38).
- El tiempo desde la intervención hasta la detección de la ETV fue mayor en los pacientes intervenidos por tumor cerebral (25 días), cáncer esofagogástrico (24 días) o colorrectal (24 días).
- Las variables que se asociaron a la presentación tardía fueron la edad, el sexo mujer, la forma de presentación como TVP, el tratamiento con quimioterapia y haber recibido tromboprofilaxis en la cirugía. La inmovilización se asoció a una presentación más temprana.
- En el 53,17% de los casos, la forma de presentación fue el EP (aislado o con TVP)
- Tras cirugía por cáncer de tórax, el 65,12% de los casos se presentaron como EP; el 65,31% tras cáncer de cuello y 62,26% tras cáncer HBP.
- De los casos presentados como TVP, el 86,59% se detectaron tras la primera semana de la intervención, y el 44,93% pasadas 4 semanas.

- De los casos presentados como EP, el 72,4% se detectaron tras la primera semana, y el 31,24% pasadas 4 semanas tras la intervención.
- La probabilidad de supervivencia (estar libre de ETV en el tiempo t) fue mayor para los pacientes que presentaron TVP que para EP.
- Los factores que se asociaron a la forma de presentación más grave, el EP, fueron el sexo varón, edad avanzada, obesidad y presencia de varices. El tratamiento con quimioterapia se asoció a la TVP.
- El 70% de los pacientes habían recibido tromboprolifaxis tras la cirugía, cifra mayor en cirugía por cáncer colorrectal (86,73%), ginecológico (79,83%) y esofagogástrico (78,95%).
- La duración mediana de la tromboprolifaxis fue de 10 días (6-17), mayor en intervenciones por cáncer esofagogástrico (11,5 días), cáncer colorrectal, urológico y HBP (10 días). Tras cirugía de cáncer de mama, tórax y melanoma, la duración fue de una semana.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las probabilidades de supervivencia (tiempo libre de enfermedad) entre los pacientes que recibieron tromboprolifaxis y los que no.
- De los pacientes que habían recibido tromboprolifaxis en la cirugía, el 69,51% de los casos se detectaron tras la interrupción del tratamiento.
- La probabilidad de supervivencia (tiempo libre de enfermedad) fue mayor para los pacientes que habían recibido tromboprolifaxis durante más de una semana.
- Las variables que se asociaron con la administración de tromboprolifaxis tras la cirugía fueron el sobrepeso, el tratamiento concomitante, la presencia de metástasis, edad avanzada y localización abdominopélvica.
- El 31,64% de los pacientes tuvieron una mala evolución durante el seguimiento (hemorragia, recidiva o exitus).

Comparativa entre los pacientes intervenidos por cirugía oncológica y no oncológica

- La forma de presentación es similar en ambos grupos, con el 53,17% de EP en los pacientes intervenidos por cirugía oncológica y el 54,43% en la no oncológica.

Resumen de los resultados

- El tiempo desde la cirugía hasta la ETV es significativamente mayor en el grupo de cirugía oncológica, con una mediana de 21 días, frente a 16 en el grupo de cirugía no oncológica.
- El 37,81% de los casos de ETV en el grupo de cirugía oncológica se presentaron pasadas 4 semanas tras la intervención, frente al 26,91% en el grupo de cirugía no oncológica.
- El porcentaje de pacientes que recibe tromboprofilaxis es significativamente mayor en el grupo de cirugía oncológica (70% vs 43,90%), así como la duración del tratamiento (mediana de 10 días vs 8 días).
- La evolución en el seguimiento es peor en el grupo de cirugía oncológica, con un 31,64% de eventos negativos (hemorragia, recidiva o exitus) frente al 13,71% en el grupo no oncológico.
- La probabilidad de supervivencia en un tiempo t (tiempo hasta la presentación de ETV) fue mayor para el grupo de cirugía oncológica, indicando una evolución más lenta de la enfermedad en este grupo.

DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

En este estudio analizamos la historia natural de la ETV postoperatoria sintomática en una amplia serie de pacientes quirúrgicos –excluyendo los sometidos a cirugía ortopédica y traumatológica- incluidos de forma consecutiva en el registro prospectivo RIETE, así como su forma de presentación, la administración de tromboprolifaxis en la cirugía y evolución durante el seguimiento.

En los pacientes intervenidos por **procesos no neoplásicos**, encontramos que la mediana de tiempo desde la intervención hasta la detección de la ETV fue de 16 días, siendo mayor en intervenciones de neurocirugía, perforación intestinal, liposucción o colecistectomía. Por el contrario, el menor tiempo lo presentan los pacientes sometidos a cesáreas o apendicectomías. Tres cuartas partes de los casos se detectaron pasada la primera semana tras la intervención, siendo el EP la forma de presentación más precoz, con el 26,42% de los casos ocurridos en la primera semana tras la cirugía, frente al 18,7% para la TVP. Un 26,9% de los casos analizados, se detectaron pasadas 4 semanas de la intervención. Los factores que se asociaron a la presentación tardía fueron el sexo varón, la edad, la inmovilización previa y el tipo de cirugía, con mayor riesgo para neurocirugía, vascular, abdominal o genitourinaria. La presencia de hemorragia en el último mes se asoció a una presentación más precoz. Es de destacar que más de la mitad de los pacientes con ETV postoperatoria presentaron su forma más grave, EP aislado o con TVP.

Menos de la mitad de los pacientes analizados en este grupo, habían recibido tromboprolifaxis tras la cirugía, siendo la duración mediana del tratamiento de 8 días, sin alcanzar en algunos procedimientos, el mínimo de 7 días recomendado por las guías de práctica clínica. La duración mediana de la tromboprolifaxis osciló entre 6 y 12 días, según el tipo de intervención, por debajo de las 3 semanas recomendadas por la última guía de la ASH,¹⁴⁹ que sugiere extender la profilaxis farmacológica, en pacientes sometidos a cirugía mayor en general.

Resultados de otros estudios, como los basados en el registro NSQIP, encontraron tiempos desde la cirugía hasta el diagnóstico de ETV similares al nuestro, con 14 días por ejemplo, en pacientes intervenidos por hepatectomía.¹⁶⁸ En pacientes sometidos a

Discusión

resección colorrectal (con y sin cáncer) el tiempo mediano fue de 17,9 días tras la intervención,¹⁶⁹ similar al encontrado en otros estudios, con 17 y 16 días para TVP y EP respectivamente.¹²² Otros autores encontraron tiempos sustancialmente menores, con 8 días de media tras cirugía general benigna,¹⁰⁷ probablemente debido a que se incluyeron cirugías menores, sin ingreso hospitalario o con un periodo de seguimiento menor.

El intervalo entre la cirugía y el diagnóstico de la ETV fue mayor para los pacientes con TVP (19 días), mientras que en pacientes con EP, aislada o asociada a TVP, se presentó más precozmente (15 días), aunque un número considerable de casos sigue apareciendo durante el primer mes tras la cirugía, manteniéndose el riesgo incluso 10 semanas después. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en pacientes operados por cáncer abdominopélvico¹²¹ o en cirugía bariátrica,^{8,170} confirmando que la forma más grave de ETV se presenta más precozmente.

Otros trabajos muestran que más de la mitad de los eventos trombóticos en pacientes operados por cirugía general se produjeron tras el alta hospitalaria.¹⁰ Estas cifras se reducen en estudios del registro NSQIP, que encuentran por ejemplo que un cuarto de los ETV en pacientes operados por hepatectomía, se presentaron tras alta hospitalaria¹¹⁸, o un tercio tras resección colorrectal.¹⁷¹ A diferencia de nuestro estudio, la mayoría de los trabajos que analizan la historia natural de la ETV, se centran en su aparición antes o después del alta hospitalaria, siendo una medida más inexacta que el tiempo en días, máxime teniendo en cuenta que, en la actualidad, los tiempos de hospitalización son cada vez más cortos, ocurriendo el alta antes de la primera semana tras la cirugía en muchos casos.¹⁵⁶

Con respecto a los factores relacionados con la presentación tardía, nuestros resultados coinciden con los hallados en otros estudios, que también encuentran la edad como factor predictor,^{10,172} con un mayor riesgo de ETV tras el alta en el paciente quirúrgico general para los mayores de 58 años. En cuanto al tipo de cirugía, otros autores refieren un mayor riesgo de presentación tardía (tras el alta hospitalaria) para cirugía abdominopélvica,^{160,173} al igual que nuestros resultados. Respecto al IMC, varios trabajos han encontrado que es un factor de riesgo asociado a la presentación tardía,^{10,122,170-172} lo que ha hecho que las guías más recientes de prevención en cirugía bariátrica recomiendan al menos 14 días de profilaxis farmacológica en estos pacientes.¹⁷⁴ En nuestro estudio no

se encontró una relación estadísticamente significativa entre la duración del riesgo y el IMC.

En relación a la forma de presentación, nuestros resultados muestran que, en los pacientes operados por cirugía mayor por procesos benignos, más de la mitad de los casos se presenta como EP aislada o asociada a TVP, siendo mayor la incidencia en los pacientes operados de cirugía bariátrica o intestinal. Sin embargo, la TVP aislada fue más frecuente en las cesáreas o intervenciones neuroquirúrgicas. Es de destacar la elevada incidencia de ETV en su forma más grave, la EP, en una población a priori de menor riesgo, siendo preocupante que, a pesar de la gravedad de dicha complicación, menos de la mitad de los pacientes habían recibido profilaxis farmacológica. En otros estudios las cifras son algo menores, con la tercera parte de casos de EP aislada en pacientes intervenidos por cirugía mayor no cardíaca.¹⁷⁵ Tras cirugía abdominopélvica, Nelson y colaboradores¹⁷⁶ encuentran un 44% de EP, cantidad similar a la hallada tras cirugía bariátrica, donde el 42,6% de las ETV se presentaron como EP.⁸

La cifra de pacientes con ETV postoperatoria que habían recibido tromboprofilaxis, es similar a la encontrada en otros trabajos, como el estudio SWIVTER,¹⁷⁷ en el que menos de la mitad de los pacientes quirúrgicos mantiene la tromboprofilaxis tras el alta, con una mediana de duración de 8 días, al igual que la nuestra. Otros autores han observado que menos de un tercio de los pacientes tras cirugía abdominal, recibió profilaxis farmacológica durante el ingreso, y solo un 3% la prolongó tras el alta.¹⁷⁸ En otros trabajos, recibieron tromboprofilaxis farmacológica algo menos de la mitad de pacientes tras cirugía general¹⁷⁹ o colorrectal,¹²² aunque en estos la población de estudio eran todos los pacientes operados, a diferencia del nuestro, en el que solo se analizan aquellos que desarrollaron ETV postoperatoria.

El grupo multidisciplinar SAMEX (*Swiss Advisory board Meeting on Enoxaparin*) creado para el estudio de la situación de la ETV en Suiza,¹⁸⁰ analizó los resultados de una serie de estudios clínicos sobre los aspectos profilácticos de la ETV (entre ellos el ENDORSE y SWIVTER, comentados en la introducción). Los resultados mostraron deficiencias en la administración y duración de la tromboprofilaxis, comparando con lo recomendado en las guías. El porcentaje de pacientes quirúrgicos sin cáncer que recibió tromboprofilaxis estuvo entre el 59 y 70%, cifra superior a la encontrada en nuestra serie.

Discusión

Respecto a la evolución de los pacientes durante el periodo de seguimiento, encontramos que en el grupo de presentación tardía- pasados 28 días tras la intervención- la incidencia de recidivas es mayor, así como el porcentaje de exitus. En pacientes con resección colorrectal, Alhassan¹⁶⁹ encontró cifras similares, aunque con una mortalidad intrahospitalaria mucho mayor. En el estudio de Bouras¹⁰, que incluía diferentes tipos de cirugías benignas, los pacientes que presentaron ETV tras el alta hospitalaria tenían el doble de riesgo de morir que los que la presentaron durante el ingreso.

En la serie de pacientes intervenidos por **cirugía oncológica**, la mediana de tiempo desde la cirugía hasta la ETV fue de 21, variando según el tipo de localización del cáncer, con 25 días para el cerebral, 24 para el colorrectal 17 para urológico y ginecológico. Aproximadamente el 80% de los casos se detectaron tras la primera semana de la cirugía, correspondiendo el 86,59% a los casos de EP y el 72,4% a los de TVP.

Los factores que se asociaron a la presentación tardía en este grupo, fueron la edad, el sexo varón, el tratamiento con quimioterapia y la inmovilización previa. Al igual que en el grupo intervenido por procesos no neoplásicos, más de la mitad de los pacientes estudiados presentaron EP, aislada o con TVP.

La administración de profilaxis tras la cirugía fue muy superior en este grupo, donde el 70% de los pacientes la recibió, aunque con una duración mediana de 10 días, muy por debajo de lo recomendado en las guías de práctica clínica, que recomiendan la tromboprofilaxis extendida al menos 4 semanas para los pacientes sometidos a cirugía oncológica,¹⁸¹ en especial cuando se trata de cáncer abdominopélvico.^{139,140,147}

Otros estudios reportan tiempos desde la cirugía hasta la detección de la ETV algo inferiores al nuestro, como el de Peedicayil y colaboradores,¹²⁴ con 18 días en mujeres operadas por cáncer ginecológico. También en pacientes sometidos a cáncer colorrectal,¹²² el tiempo transcurrido hasta la detección fue 17 días para TVP y 16 para EP. En el estudio @RISTOS,¹²³ el tiempo medio de presentación tras cirugía oncológica fue de 17 días, con la limitación de que el tiempo de seguimiento de los pacientes fue solo de 30 días, la mitad que en nuestro estudio, por lo que la incidencia de ETV y el tiempo hasta la presentación, puede estar infraestimado. Otros autores encontraron en pacientes intervenidos por cáncer de vejiga y cistectomía radical, un tiempo medio desde la cirugía hasta la ETV de 15,2 días,¹⁸² similar a la evidenciada por Kucher y colaboradores en el

estudio SWIVTER,¹⁵⁵ donde la cifra fue de 16 días. Publicaciones anteriores basadas en datos del registro RIETE, presentan un tiempo medio de 24 días tras cirugía por cáncer. Al igual que lo encontrado en otros estudios, la EP se presenta de forma más precoz que la TVP.

Nuestros resultados muestran que el 37,81% de los casos de ETV se detectan pasadas 4 semanas tras la cirugía oncológica, cifra muy próxima a la que revela el estudio de Pedicayil y colaboradores, que incluyó a mujeres intervenidas por cáncer ginecológico, mostrando que el 36% de los casos de ETV ocurrieron pasadas 4 semanas de la cirugía. También el estudio @RISTOS, en el que el 40% de los casos se presentaron pasadas 3 semanas de la intervención o el realizado por Hammond y colaboradores, donde el 27% de los casos de ETV tras cirugía oncológica se produjeron dos semanas después de la intervención.¹⁸³

En nuestra serie, aproximadamente el 75% de los casos de ETV detectados tras cirugía por cáncer de mama presento la ETV tras la primera semana de la intervención, y el 42,06% pasadas 4 semanas, cifras comparables a las del estudio de Momeni y colaboradores, donde el 67,1% de los casos de ETV se detectaron tras el alta hospitalaria.¹⁸⁴ También Merkov y colaboradores encontraron que el 33,4% de los ETV detectados tras cirugía por cáncer, se presentaban tras el alta hospitalaria.⁷²

Los resultados de otros estudios encuentran la enfermedad avanzada como un factor de riesgo para la presentación tardía de la ETV postoperatoria.^{9,124} Aunque, en nuestro estudio, la presencia de metástasis fue más frecuente entre los pacientes que presentaron esta complicación tras 4 semanas de la intervención, en el análisis multivariante tuvieron más peso otros factores. La edad avanzada se asoció a la presentación tardía de ETV pasadas 4 semanas, sin embargo otros autores encuentran que en mujeres jóvenes, fue más frecuente la aparición tardía tras cirugía por cáncer abdominopélvico.⁹ También la estancia hospitalaria o el tiempo de intervención se ha relacionado con un tiempo de presentación mayor en otros estudios,^{124,184} variables que, desafortunadamente, no fueron recogidas en el nuestro. Sin embargo si tenemos información sobre la administración de tromboprolifaxis en la cirugía, que se asoció a una presentación más tardía, así como el tratamiento con quimioterapia. En los pacientes que habían sufrido una inmovilización previa, la ETV se presentó de forma más temprana.

Discusión

En relación a la forma de presentación, en nuestra serie más de la mitad de los casos se presenta como EP aislada o asociada a TVP, siendo mayor la incidencia en los pacientes operados por cáncer de tórax, cuello o hepatobiliopancreático.

Según nuestros resultados, el 70% de los pacientes había recibido tromboprofilaxis tras la cirugía, con un tiempo mediano de 10 días. En el estudio @RISTOS,¹²³ esta cifra fue superior aun, con el 81,7%, aunque solo un tercio continuó el tratamiento tras el alta hospitalaria, y un 23% durante más de 3 semanas, a pesar de que en pacientes oncológicos, las guías hacen especial hincapié en la prolongación de la misma. El estudio ENDORSE,¹⁵² la tasa de pacientes que recibieron tromboprofilaxis en cirugía colorrectal fue del 69%, mientras que en ese mismo grupo, el 86,7% de los que presentaron ETV en nuestra serie la habían recibido, cifra muy superior a la que exponen otros trabajos, como el de Fleming y colaboradores, con un 49%.¹²² Comparando la cifra de tromboprofilaxis encontrada en este trabajo, con la de estudios anteriores realizados sobre el registro RIETE en pacientes intervenidos con cáncer, encontramos que la cifra fue algo superior, del 76% en un estudio publicado por Arcelus y colaboradores en 2.008.¹²⁰ Según los resultados del estudio SAMEX,¹⁸⁰ en los trabajos revisados, solo el 60% de los pacientes con cáncer que presentaron ETV, habían recibido tromboprofilaxis durante su estancia hospitalaria. A menos de la mitad de los pacientes intervenidos por cáncer, les habían sido prescrita tromboprofilaxis prolongada.

Respecto a la evolución de los pacientes durante el periodo de seguimiento, un tercio de estos tuvo una mala evolución, siendo la mortalidad del 21,5%, mayor en los pacientes que presentaron la ETV de forma tardía. Sin embargo, la tasa de hemorragia fue mayor en los pacientes que presentaron la ETV de forma más temprana.

Comparando los dos grupos quirúrgicos estudiados, la ETV se presenta de forma más tardía en los pacientes sometidos a cirugía oncológica, siendo estos los que reciben tromboprofilaxis en la cirugía en mayor porcentaje, lo que puede favorecer que la enfermedad se presente más tarde en el tiempo, tras la interrupción del tratamiento. Sin embargo es de destacar que en entre los pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos, más de la cuarta parte de los casos de ETV se producen pasadas 4 semanas de la cirugía. En cuanto a la forma de presentación de la ETV, es similar en ambos grupos, donde más de la mitad de los casos se presentan como EP.

Por otra parte, aunque la evolución de los pacientes del grupo oncológico es notablemente peor, con casi la tercera parte de los pacientes presentando complicaciones en los 3 meses posteriores al diagnóstico de ETV, en los pacientes no oncológicos, esta cifra no es despreciable, poniendo en evidencia la importancia de la prevención tras la cirugía.

Este estudio presenta una serie de **limitaciones**. En primer lugar, al tratarse de un registro de casos confirmados de ETV, no disponemos de información de una cohorte de pacientes quirúrgicos que no presentaron esta complicación, que nos hubiera permitido calcular incidencias, así como comparar las características de ambos grupos, los que presentaron la ETV tras la intervención y los que no. Por otra parte, la participación de los centros en el registro RIETE es voluntaria, lo que podría suponer un sesgo de selección de la muestra, en el sentido de mostrar un mayor interés por la detección de casos en los hospitales participantes. Otra limitación es que RIETE no recoge información sobre algunas variables que serían de interés para este estudio, como la duración de la cirugía, aparición de complicaciones quirúrgicas o la duración de la estancia hospitalaria postoperatoria. Tampoco se contempla la utilización de métodos mecánicos de profilaxis, muy escasa en nuestro medio, de acuerdo con los resultados del estudio ENDORSE. En cuanto a la presentación de la ETV durante el ingreso hospitalario o tras el alta, puede existir cierta ambigüedad en la recogida de datos, ya que en el registro consta la variable “procedencia del paciente”, con las opciones ingresado o ambulatorio, lo que hace que al cumplimentar la información, pueda reflejarse como “ingresado” algunos casos en los que dicho ingreso se ha producido con posterioridad a la detección de la ETV (y a causa de la misma). Por esta razón, nuestro análisis se centra en la variable “tiempo desde la cirugía hasta la ETV”, calculada a través de las fechas de cirugía y diagnóstico, con menor riesgo de error.

Sin embargo, como **fortalezas**, podemos destacar que se analiza una serie amplia de pacientes consecutivos con ETV que son tratados según la práctica clínica habitual, en un contexto real, sin los criterios de selección restrictivos que conllevan los ensayos clínicos. En este sentido, nuestros resultados reflejan una realidad extrapolable a una gran variedad de pacientes, que en otras condiciones hubieran sido excluidos, como ancianos, embarazada o enfermos crónicos. También disponemos de información sobre la forma de presentación, el número exacto de días desde la intervención hasta el diagnóstico de la

Discusión

ETV, la utilización y duración de la profilaxis farmacológica, dato de especial relevancia que, en otros estudios observacionales, no se recoge. Por otra parte, el registro RIETE incluye casos de ETV ocurridas hasta, como mínimo, dos meses después de la intervención, mientras que otros registros, como NSQIP, solo incluyen pacientes que han sufrido la ETV en el primer mes tras la cirugía. Además, el seguimiento prospectivo de los pacientes se extiende hasta los 3 meses posteriores al episodio tromboembólico.

Por lo anteriormente comentado y en vista de los resultados expuestos, sería necesaria la realización de estudios prospectivos que permitieran determinar la duración más adecuada de la profilaxis antitrombótica, en función de los factores de riesgo identificados en este estudio relacionados con el paciente y el tipo de cirugía, tratando de minimizar la incidencia de ETV en el paciente quirúrgico y sus posteriores consecuencias.

CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

1. Tanto en pacientes intervenidos por procesos no neoplásicos como en los oncológicos, el riesgo de ETV se extiende más allá de la primera semana postoperatoria.
2. El riesgo de ETV continúa pasadas 4 semanas de la intervención en cirugía oncológica, y en menor medida, en no oncológica. En la cirugía no oncológica, la ETV se presenta de forma más precoz.
3. Más de la mitad de los pacientes, tanto oncológicos como intervenidos por procesos benignos, presentan embolia pulmonar sintomática, la forma más grave de la ETV.
4. El porcentaje de pacientes en ambos grupos que recibieron profilaxis de acuerdo con las recomendaciones actuales es muy bajo y su duración insuficiente en muchos casos.
5. Aunque la evolución durante los tres meses posteriores a la detección de la ETV es peor en los pacientes intervenidos por procesos oncológicos, hay una incidencia importante de complicaciones entre los pacientes sometidos a cirugía por procesos benignos.

Conclusión final

El riesgo de presentación de ETV en el paciente quirúrgico se extiende varias semanas tras la cirugía, tanto en cirugía oncológica, como en la llevada a cabo por procesos no neoplásicos. En ambos grupos la duración de la profilaxis es inferior al periodo de riesgo. Nuestros resultados sugieren la necesidad de implementar profilaxis adecuada, tanto en su modalidad como duración, en el paciente quirúrgico, tanto por procesos oncológicos como no oncológicos, así como incrementar el seguimiento hasta al menos 2-3 meses después de la intervención para poder valorar de forma más adecuada el impacto real de la ETV postoperatoria.

BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Sweetland S, Green J, Liu B, De González AB, 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(7736):32.
2. Jiménez D, Bikdeli B, Quezada A, Muriel A, Lobo JL, de Miguel-Diez J, et al. Hospital volume and outcomes for acute pulmonary embolism: multinational population based cohort study. *BMJ*. 2019 Jul;366:l4416.
3. Motykie GD, Zebala LP, Caprini JA, Lee CE, Arcelus JI, Reyna JJ, et al. A guide to venous thromboembolism risk factor assessment. *J Thromb Thrombolysis*. 2000 Apr;9(3):253–62.
4. Hirsh J, Hull RD, Raskob GE. Epidemiology and pathogenesis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Dec;8(6 Suppl B):104B-113B.
5. Eftychiou V. Clinical diagnosis and management of the patient with deep venous thromboembolism and acute pulmonary embolism. *Nurse Pract*. 1996 Mar;21(3):50–2, 58, 61–2, passim, quiz 69–71.
6. Vaqar S, Graber M. Thromboembolic Event. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020.
7. Serrano PE, Parpia S, Valencia M, Simunovic M, Bhandari M, Levine M. Incidence of delayed venous thromboembolic events in patients undergoing abdominal and pelvic surgery for cancer: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2019;89(10):1217–23.
8. Aminian A, Andalib A, Khorgami Z, Cetin D, Burguera B, Bartholomew J, et al. Who should get extended thromboprophylaxis after bariatric surgery? A risk assessment tool to guide indications for post-discharge pharmacoprophylaxis. *Ann Surg*. 2017;265(1):143–50.
9. Alsubaie H, Leggett C, Lambert P, Park J, Hochman D, Wirtzfeld D, et al. Diagnosis of VTE postdischarge for major abdominal and pelvic oncologic

Bibliografia

- surgery: implications for a change in practice. *Can J Surg.* 2015 Oct;58(5):305–11.
10. Bouras G, Burns EM, Howell AM, Bottle A, Athanasiou T, Darzi A. Risk of post-discharge venous thromboembolism and associated mortality in general surgery: A population-based cohort study using linked hospital and primary care data in England. *PLoS One.* 2015;10(12):1–16.
 11. Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin.* 1856.
 12. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous thrombosis. *QJM.* 2006 Sep;99(9):581–93.
 13. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008 Aug;359(9):938–49.
 14. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun;56(1):1–7.
 15. Risk T, Thrift F, Group C. EDUCATION & DEBATE Regular Review Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital. *Forbes.* 1992;305(September):567–74.
 16. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
 17. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004 Nov;164(20):2260–5.
 18. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med.* 2004 Jul;117(1):19–25.
 19. José García-Fuster M, Fernández C, José Forner M, Vayá A. Estudio prospectivo

- de los factores de riesgo y las características clínicas de la enfermedad tromboembólica en pacientes jóvenes. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(6):217–9.
20. Anderson FAJ, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991 May;151(5):933–8.
 21. Anderson FAJ, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med*. 1992 Aug;152(8):1660–4.
 22. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005;118(9):978–80.
 23. Rosendaal FR. Venous thrombosis: A multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167–73.
 24. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23):19-16.
 25. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. 1997;82(4):423–8.
 26. Anderson FAJ, Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg*. 1992 Nov;16(5):707–14.
 27. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000 Dec;160(22):3415–20.
 28. Kakkar AK. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgical patient. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Oct;27(29):4881–4.
 29. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-

Bibliografia

- based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000 Mar;160(6):809–15.
30. Heit JA, Michael O'Fallon W, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245–8.
 31. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med.* 2007;167(9):935–43.
 32. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10).
 33. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet (London, England).* 2002 Sep;360(9337):942–4.
 34. Peverill RE. Hormone therapy and venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;17(1):149–64.
 35. Sare GM, Gray LJ, Bath PMW. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: A meta-analysis. *Eur Heart J.* 2008;29(16):2031–41.
 36. Cohoon KP, Ashrani AA, Crusan DJ, Petterson TM, Bailey KR, Heit JA. Is Infection an Independent Risk Factor for Venous Thromboembolism? A Population-Based, Case-Control Study. *Am J Med.* 2018 Mar;131(3):307-316.e2.
 37. Sullivan PS, Dworkin MS, Jones JL, Craig Hooper W, Sullivan P. Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. *Aids.* 2000;14(3):321–4.
 38. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
 39. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective

- cohort study. *Lancet* (London, England). 2020 Mar;395(10229):1054–62.
40. Bikdeli B, Madhavan M V, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun;75(23):2950–73.
 41. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020 Jul;142(2):114–28.
 42. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020 Aug;192:152–60.
 43. Casey K, Iteen A, Nicolini R, Auten J. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: Acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. Vol. 38, *Am J Emerg Med*. 2020. p. 1544.e1-1544.e3.
 44. Li T, Cheng G-S, Pipavath SNJ, Kicska GA, Liu L, Kinahan PE, et al. The novel coronavirus disease (COVID-19) complicated by pulmonary embolism and acute respiratory distress syndrome. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2205–8.
 45. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007 Oct;98(4):756–64.
 46. Heit J, Silverstein M, Mohr D, Petterson T, O’Fallon W, Melton L. Predictors of Survival After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 1999;159:445–53.
 47. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest*. 2001 Sep;120(3):791–5.
 48. Morrell MT, Dunnill MS. The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg*. 1968 May;55(5):347–52.
 49. Havig O. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta Chir Scand Suppl*.

Bibliografia

- 1977;478:1–120.
50. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med.* 1989 Apr;82(4):203–5.
 51. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ.* 1991 Mar;302(6778):709–11.
 52. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med.* 1982 Dec;73(6):822–6.
 53. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med.* 1988 Jun;148(6):1425–6.
 54. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc.* 1995 May;70(5):417–24.
 55. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004 Dec;57(12):1254–7.
 56. Tadlock MD, Chouliaras K, Kennedy M, Talving P, Okoye O, Aksoy H, et al. The origin of fatal pulmonary emboli: a postmortem analysis of 500 deaths from pulmonary embolism in trauma, surgical, and medical patients. *Am J Surg.* 2015 Jun;209(6):959–68.
 57. Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomised clinical trials. *Lancet (London, England).* 1986 Jul;2(8499):143–6.
 58. 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 May;318(18):1162–73.
 59. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the

- clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2006 Jul;21(7):722–7.
60. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar;158(6):585–93.
61. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992 Aug;232(2):155–60.
62. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d’Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000 May;83(5):657–60.
63. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc).* 2008;131(2):2–9.
64. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol.* 2004;93(2):259–62.
65. Etzioni DA, Lessow C, Bordeianou LG, Kunitake H, Deery SE, Carchman E, et al. Venous Thromboembolism after Inpatient Surgery in Administrative Data vs NSQIP: A Multi-Institutional Study. *J Am Coll Surg.* 2018;226(5):796–803.
66. Tzoran I, Brenner B, Papadakis M, Di Micco P, Monreal M. VTE Registry: What Can Be Learned from RIETE? *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5(4):e0037.
67. Gordon RJ, Lombard FW. Perioperative Venous Thromboembolism: A Review. *Anesth Analg.* 2017 Aug;125(2):403–12.
68. Hamad GG, Bergqvist D. Venous thromboembolism in bariatric surgery patients: an update of risk and prevention. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3(1):97–102.
69. Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP, Sapala MA. Fatal Pulmonary Embolism after Bariatric Operations for Morbid Obesity: A 24-Year Retrospective Analysis. *Obes Surg.* 2003;13(6):819–25.

Bibliografia

70. Enoch S, Woon E, Blair SD. Thromboprophylaxis can be omitted in selected patients undergoing varicose vein surgery and hernia repair. *Br J Surg.* 2003;90(7):818–20.
71. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med.* 2002 Oct;162(19):2173–6.
72. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval M V, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg.* 2011 Jul;254(1):131–7.
73. Landefeld CS, McGuire E 3rd, Rosenblatt MW. A bleeding risk index for estimating the probability of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med.* 1990 Nov;89(5):569–78.
74. Guijarro R, Montes J, San Román C, Arcelus JI, Barillari G, Granero X, et al. Venous thromboembolism and bleeding after total knee and hip arthroplasty. Findings from the Spanish National Discharge Database. *Thromb Haemost.* 2011 Apr;105(4):610–5.
75. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998 Aug;105(2):91–9.
76. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2003 Apr;163(8):917–20.
77. Tafur AJ, McBane R 2nd, Wysokinski WE, Litin S, Daniels P, Slusser J, et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost.* 2012 Feb;10(2):261–7.
78. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost.*

- 2008;100(3):435–9.
79. Bartlett MA, Mauck KF, Stephenson CR, Ganesh R, Daniels PR. Perioperative Venous Thromboembolism Prophylaxis. *Mayo Clin Proc.* 2020 Dec;95(12):2775–98.
 80. Horlander KT, Mannino DM, Leeper K V. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003 Jul;163(14):1711–7.
 81. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Predictors of Survival After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 1999;159:445–53.
 82. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013 Sep;126(9):832.e13-21.
 83. Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis: incidence and predictors. *PLoS Med.* 2012 Jan;9(1):e1001155.
 84. Guijarro R, Montes J, Sanroman C, Monreal M. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Eur J Intern Med.* 2008 Oct;19(6):443–6.
 85. Wille-Jørgensen P, Jørgensen LN, Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2005 Feb;93(2):236–41.
 86. Botella FG, Labiós Gómez M, Portolés Reparaz O, Cabanes Vila J. New advances in the knowledge on post-thrombotic syndrome. *An Med Interna.* 2003 Sep;20(9):483–92.
 87. Lang IM, Klepetko W. Actualización sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, una enfermedad que a menudo no se detecta. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(2):120–5.

Bibliografia

88. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 May;350(22):2257–64.
89. Ramírez P, Otero R, Barberà JA. Chronic Pulmonary Thromboembolic Disease. *Arch Bronconeumol*. 2020 May;56(5):314–21.
90. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, Homayoon B, Santos-Martin EG. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging*. 2019 Feb;10(1):18.
91. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis , 9th ed : American College of Chest Physicians. *Chest*. 2012;141(2):e419S-e496S.
92. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar;160(6):761–8.
93. Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Luque JM, Samperiz AL, Garcia-Bragado F, Todoli JA, et al. Predicting recurrences or major bleeding in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Res*. 2009;123:S10-5.
94. Caprini JA. Thrombosis Risk Assessment as a Guide to Quality Patient Care. 2005;(March):70–8.
95. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1991;17(3):304–12.
96. Shuman AG, Hu HM, Pannucci CJ, Jackson CR, Bradford CR, Bahl V. Stratifying the risk of venous thromboembolism in otolaryngology. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 2012 May;146(5):719–24.

97. Pannucci CJ, Bailey SH, Dreszer G, Fisher Wachtman C, Zumsteg JW, Jaber RM, et al. Validation of the caprini risk assessment model in plastic and reconstructive surgery patients. *J Am Coll Surg*. 2011;212(1):105–12.
98. Stroud W, Whitworth JM, Miklic M, Schneider KE, Finan MA, Scalici J, et al. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*. 2014 Jul;134(1):160–3.
99. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DAJ, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg*. 2010 Feb;251(2):344–50.
100. Lobastov K, Barinov V, Schastlivtsev I, Laberko L, Rodoman G, Boyarintsev V. Validation of the Caprini risk assessment model for venous thromboembolism in high-risk surgical patients in the background of standard prophylaxis. *J Vasc surgery Venous Lymphat Disord*. 2016 Apr;4(2):153–60.
101. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg*. 2010 Jan;199(1):S3-10.
102. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Schünemann HJ, Gutterman DD, Lewis SZ. Introduction to the ninth edition: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Vol. 141, Chest. 2012. p. 48S-52S.
103. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med*. 2005 Mar;352(10):969–77.
104. Rogers SOJ, Kilaru RK, Hosokawa P, Henderson WG, Zinner MJ, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg*. 2007 Jun;204(6):1211–21.
105. Barber EL, Clarke-Pearson DL. The limited utility of currently available venous thromboembolism risk assessment tools in gynecological oncology patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;215(4):445.e1-9.

Bibliografia

106. Iannuzzi JC, Young KC, Kim MJ, Gillespie DL, Monson JRT, Fleming FJ. Prediction of postdischarge venous thromboembolism using a risk assessment model. *J Vasc Surg.* 2013;58(4):1014-1020.e1.
107. Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, et al. Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg.* 2012;255(6):1093–9.
108. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2002;160(6):809–15.
109. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May;111(10):4902–7.
110. Sterbling HM, Rosen AK, Hachey KJ, Vellanki NS, Hewes PD, Rao SR, et al. Caprini Risk Model Decreases Venous Thromboembolism Rates in Thoracic Surgery Cancer Patients. *Ann Thorac Surg.* 2018 Mar;105(3):879–85.
111. Lu X, Zeng W, Zhu L, Liu L, Du F, Yang Q. Application of the Caprini risk assessment model for deep vein thrombosis among patients undergoing laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jan;100(4):e24479.
112. Kim M-H, Jun K-W, Hwang J-K, Kim S-D, Kim J-Y, Park S-C, et al. Venous Thromboembolism Following Abdominal Cancer Surgery in the Korean Population: Incidence and Validation of a Risk Assessment Model. *Ann Surg Oncol.* 2019 Nov;26(12):4037–44.
113. Shi J, Ye J, Zhuang X, Cheng X, Fu R, Zhao A. Application value of Caprini risk assessment model and elevated tumor-specific D-dimer level in predicting postoperative venous thromboembolism for patients undergoing surgery of gynecologic malignancies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Mar;45(3):657–64.
114. Wang L, Wei S, Zhou B, Wu S. A nomogram model to predict the venous thromboembolism risk after surgery in patients with gynecological tumors.

- Thromb Res. 2021 Mar;202:52–8.
115. Beal EW, Tumin D, Chakedis J, Porter E, Moris D, Zhang X feng, et al. Identification of patients at high risk for post-discharge venous thromboembolism after hepato-pancreato-biliary surgery: Which patients benefit from extended thromboprophylaxis? *HBP(Oxford)*. 2018;20(7):621–30.
 116. Spyropoulos AC, Hussein M, Lin J, Battleman D. Rates of symptomatic venous thromboembolism in US surgical patients: a retrospective administrative database study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 Nov;28(4):458–64.
 117. Babic B, De Roulet A, Volpe A, Nilubol N. Is VTE Prophylaxis Necessary on Discharge for Patients Undergoing Adrenalectomy for Cushing Syndrome? *J Endocr Soc*. 2019 Feb;3(2):304–13.
 118. Tzeng CD, Curley SA, Vauthey J, Aloia TA. Distinct predictors of pre- versus post-discharge venous thromboembolism after hepatectomy: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB J*. 2013;15(10):773–80.
 119. Amin AN, Lin J, Thompson S, Wiederkehr D. Inpatient and outpatient occurrence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism and thromboprophylaxis following selected at-risk surgeries. *Ann Pharmacother*. 2011 Sep;45(9):1045–52.
 120. Arcelus JI, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Nunez MJ, et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008 Mar;99(3):546–51.
 121. Bustos Merlo AB, Arcelus Martínez JI, Turino Luque JD, Valero B, Villalobos A, Aibar MA, et al. Form of presentation, natural history and course of postoperative venous thromboembolism in patients operated on for pelvic and abdominal cancer. Analysis of the RIETE registry. *Cir Esp*. 2017 Jun;95(6):328–34.
 122. Fleming FJ, Kim MJ, Salloum RM, Young KC, Monson JR. How much do we need to worry about venous thromboembolism after hospital discharge? A study of colorectal surgery patients using the national surgical quality improvement program database. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(10):1355–60.

Bibliografía

123. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, 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.
124. Peedicayil A, Weaver A, Li X, Carey E, Cliby W, Mariani A. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecol Oncol.* 2011 Apr;121(1):64–9.
125. Vandlac AA, Cowan NG, Chen Y, Anderson RE, Conlin MJ, La Rochelle JC, et al. Timing, incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients undergoing radical cystectomy for malignancy: A case for extended duration pharmacological prophylaxis. *J Urol.* 2014;191(4):943–7.
126. Hachey KJ, Hewes PD, Porter LP, Ridyard DG, Rosenkranz P, McAneny D, et al. Caprini venous thromboembolism risk assessment permits selection for postdischarge prophylactic anticoagulation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Jan;151(1):37-44.e1.
127. Jarvis CA, Bonney PA, Ding L, Tang AM, Giannotta SL, Kim AW, et al. Readmission with venous thromboembolism after surgical treatment by primary cancer site. *Surg Oncol.* 2020 Dec;35:268–75.
128. Damaris Leonard Pérez. Diagnóstico clínico de la trombosis venosa profunda Clinic diagnostic of the deep venous thrombosis. *Rev Cuba Angiol y Cirugía Vasc.* 2013;14:1–8.
129. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Application of a diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1999 Apr;81(4):493–7.
130. Lennox AF, Delis KT, Serunkuma S, Zarka ZA, Daskalopoulou SE, Nicolaides AN. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. *J Vasc Surg.* 1999 Nov;30(5):794–803.
131. Ruiz-Giménez N, Frieria A, Sánchez Moliní P, Caballero P, Rodríguez-Salvanés F, Suárez C. [Deep venous thrombosis of lower extremities in an Emergency

- Department. Utility of a clinical diagnosis model]. *Med Clin (Barc)*. 2002 Apr;118(14):529–33.
132. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001 Jul;88(7):913–30.
 133. Albadalejo GE. Introducción Métodos Farmacología y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes : dabigatran , rivaroxaban , apixaban Indicaciones y posología en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo de rodilla , progr. Seth. 2013;1–70.
 134. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, 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 Jun;344:e3675.
 135. Amaragiri S V, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2000;(3):CD001484.
 136. Mont MA, Jacobs JJ, Boggio LN, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, et al. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Dec;19(12):768–76.
 137. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane database Syst Rev*. 2008 Oct;(4):CD005258.
 138. Shalhoub J, Lawton R, Hudson J, Baker C, Bradbury A, Dhillon K, et al. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmaco-thromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May;369:m1309.
 139. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients. *Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-

Bibliografia

- based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e227S-e277S.
140. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 International Clinical Practice Guidelines for the Treatment and Prophylaxis of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566–81.
 141. Selby L V, Sovel M, Sjoberg DD, McSweeney M, Douglas D, Jones DR, et al. Preoperative Chemoprophylaxis is Safe in Major Oncology Operations and Effective at Preventing Venous Thromboembolism. *J Am Coll Surg*. 2016 Feb;222(2):129–37.
 142. Key NS, Bohlke K, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. 2019 Sep;JOP1900368.
 143. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, Bruetman JE, Perez Moreno PD, Bullorsky EO, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2008 Jun;99(6):1104–11.
 144. Fagarasanu A, Alotaibi GS, Hrimiuc R, Lee AYY, Wu C. Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1422–30.
 145. Carrier M, Altman AD, Blais N, Diamantouros A, McLeod D, Moodley U, et al. Extended thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin (LMWH) following abdominopelvic cancer surgery. *Am J Surg*. 2019;218(3):537–50.
 146. Vedovati MC, Becattini C, Rondelli F, Boncompagni M, Camporese G, Balzarotti R, et al. A randomized study on 1-week versus 4-week prophylaxis for venous thromboembolism after laparoscopic surgery for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2014 Apr;259(4):665–9.
 147. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer :

- American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. 2015;33(6).
148. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e278S-e325S.
 149. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv*. 2019;3(23):3898–944.
 150. Catheline JM, Turner R, Gaillard JL, Rizk N, Champault G. Thromboembolism in laparoscopic surgery: risk factors and preventive measures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 1999 Apr;9(2):135–9.
 151. Kahn SR, Morrison DR, Diendéré G, Piché A, Filion KB, Klil-Drori AJ, et al. Interventions for implementation of thromboprophylaxis in hospitalized patients at risk for venous thromboembolism. *Cochrane database Syst Rev*. 2018 Apr;4(4):CD008201.
 152. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann J-F, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet (London, England)*. 2008 Feb;371(9610):387–94.
 153. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergquist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. In: *Chest*. 2004.
 154. Huo MH, Muntz J. Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther*. 2009 Jun;31(6):1129–41.
 155. Kucher N, Spirk D, Baumgartner I, Mazzolai L, Korte W, Nobel D, et al. Lack of prophylaxis before the onset of acute venous thromboembolism among

Bibliografia

- hospitalized cancer patients: the SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010 May;21(5):931–5.
156. Kehlet H. Fast-track surgery—an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2011 Jun 6;396(5):585–90.
157. Abraham N. Enhanced recovery after surgery programs hasten recovery after colorectal resections. *World J Gastrointest Surg*. 2011;3(1):1.
158. Lecumberri R, Marqués M, Díaz-Navarraz MT, Panizo E, Toledo J, García-Mouriz A, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost*. 2008 Oct;100(4):699–704.
159. Streiff MB, Carolan HT, Hobson DB, Kraus PS, Holzmueller CG, Demski R, et al. Lessons from the Johns Hopkins Multi-Disciplinary Venous Thromboembolism (VTE) Prevention Collaborative. *BMJ*. 2012 Jun;344:e3935.
160. Cassidy MR, Rosenkranz P, McAneny D. Reducing postoperative venous thromboembolism complications with a standardized risk-stratified prophylaxis protocol and mobilization program. *J Am Coll Surg*. 2014 Jun;218(6):1095–104.
161. Kahn SR, Diendéré G, Morrison DR, Piché A, Filion KB, Klil-Drori AJ, et al. Effectiveness of interventions for the implementation of thromboprophylaxis in hospitalised patients at risk of venous thromboembolism: an updated abridged Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019 May;9(5):e024444.
162. Borab ZM, Lanni MA, Tecce MG, Pannucci CJ, Fischer JP. Use of Computerized Clinical Decision Support Systems to Prevent Venous Thromboembolism in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg*. 2017 Jul;152(7):638–45.
163. Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. Hoboken. 2nd ed. John Wiley & Sons I, editor. Applied Logistic Regression. New York; 2000.
164. Hosmer DW, Lemeshow S. Goodness of fit tests for the multiple logistic regression

- model. *Commun Stat - Theory Methods*. 1980;9(10):1043–69.
165. Salinas M. Modelos de regresión VI. Análisis de supervivencia. *Cienc Trab* ISSN 0718-2449, N° 28, 2008, pags 75-78. 2008;
 166. Elandt-Johnson RC, Johnson NL. *Survival Models and Data Analysis*. Wiley; 1999. (Wiley Classics Library).
 167. Kalbfleisch JD, Kalbfleisch JG, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Wiley; 1980. (Wiley Series in Probability and Statistics - Applied Probability and Statistics Section Series).
 168. Tzeng CWD, Curley SA, Vauthey JN, Aloia TA. Distinct predictors of pre- versus post-discharge venous thromboembolism after hepatectomy: Analysis of 7621 NSQIP patients. *Hpb*. 2013;15(10):773–80.
 169. Alhassan N, Trepanier M, Sabapathy C, Chaudhury P, Liberman AS, Charlebois P, et al. Risk factors for post-discharge venous thromboembolism in patients undergoing colorectal resection: a NSQIP analysis. *Tech Coloproctol*. 2018;22(12):955–64.
 170. Beal EW, Tumin D, Chakedis J, Porter E, Moris D, Zhang X feng, et al. Which Patients Require Extended Thromboprophylaxis After Colectomy? Modeling Risk and Assessing Indications for Post-discharge Pharmacoprophylaxis. *World J Surg*. 2018;42(7):2242–51.
 171. Alhassan N, Sabapathy MTC, Liberman PCAS, Charlebois P, Stein BL. Risk factors for post-discharge venous thromboembolism in patients undergoing colorectal resection : a NSQIP analysis. *Tech Coloproctol*. 2018;22(12):955–64.
 172. Iannuzzi JC, Young KC, Kim MJ, Gillespie DL, Monson JRT, Fleming FJ. Prediction of postdischarge venous thromboembolism using a risk assessment model. *J Vasc Surg*. 2013;58(4).
 173. Benlice C, Holubar SD, Gorgun E, Stocchi L, Lipman JM, Kalady MF, et al. Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Elective Surgery for IBD Patients. *Dis Colon Rectum*. 2018 Oct;61(10):1170–9.

Bibliografia

174. Venclauskas L, Maleckas A, Arcelus JI. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Surgery in the obese patient. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Feb;35(2):147–53.
175. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, Maldonado TS, Goldhaber SZ, Bangalore S, et al. Trends in Perioperative Venous Thromboembolism Associated with Major Noncardiac Surgery. 2017;82–91.
176. Nelson RE, Grosse SD, Waitzman NJ, Lin J, Duvall SL, Patterson O, et al. Using multiple sources of data for surveillance of postoperative venous thromboembolism among surgical patients treated in Department of Veterans Affairs hospitals , 2005 – 2010. *Thromb Res.* 2019;135(4):636–42.
177. Kucher N, Spirk D, Kalka C, Mazzolai L, Nobel D, Banyai M, et al. Clinical predictors of prophylaxis use prior to the onset of acute venous thromboembolism in hospitalized patients: SWISS Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER). *J Thromb Haemost.* 2008;6(12):2082-.
178. Amin AN, Lenhart G, Princic N, Lin J, Thompson S. Retrospective administrative database study of the time period of venous thromboembolism risk during and following hospitalization for major orthopedic or abdominal surgery in real-world US patients. *Hosp Pract (1995).* 2011;39(2):7–17.
179. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007 Jul;167(14):1471–5.
180. Bounameaux H, Spirk D, Kucher N. A nation-wide initiative against venous thromboembolism. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13241.
181. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2020 Feb;38(5):496–520.
182. VanDlac AA, Cowan NG, Chen Y, Anderson RE, Conlin MJ, La Rochelle JC, et al. Timing, incidence and risk factors for venous thromboembolism in patients

- undergoing radical cystectomy for malignancy: a case for extended duration pharmacological prophylaxis. *J Urol*. 2014 Apr;191(4):943–7.
183. Hammond J, Kozma C, Hart JC, Nigam S, Daskiran M, Paris A, et al. Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Nov;18(12):3240–7.
184. Momeni A, Fox JP. Venous Thromboembolism After Surgical Treatment of Breast Cancer. *Ann Plast Surg*. 2018 Feb;80(2):188–92.

ANEXOS

Anexo I. Listado variables RIETE

DATOS BASALES	
DATOS BASALES	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo • Edad • Raza • Peso • Talla • Perímetro de cintura • Procedencia del paciente (ingresado, ambulatorio) • Frecuencia cardíaca • Tensión arterial sistólica • Frecuencia respiratoria • Enfermedades concomitantes conocidas en el momento del diagnóstico de la ETV • Tratamiento concomitante • Corticoides • AINES • Anticoagulantes • Antiagregantes • ¿Se suspendieron los antiagregantes al iniciar la anticoagulación? • Psicofármacos • Especificar fármacos (Principios Activos o Nombres Comerciales) • Eritropoyetina • Otros • Especificar • Requirió ingreso • Fecha de diagnóstico • Fecha del alta hospitalaria • ¿Presentó el paciente alguna hemorragia grave en el último mes? • Localización hemorragia (articular, cerebral, epistaxis, gastrointestinal, hematoma, hemopericardio, hemoptisis, hemotórax, metrorragias, muscular, retiniana, retroperitoneal, urinaria, otras). • Si es Otras, especificar • ¿Se ha solucionado la causa de la hemorragia? • Causa de la hemorragia • Fecha de inicio del sangrado • Sangrado activo en el momento del diagnóstico de la TVP/EP • Última fecha de sangrado activo • ¿Antecedente de infarto de miocardio o angina? • ¿Antecedente de isquemia cerebral? • ¿Antecedente de arteriopatía periférica sintomática? • Fumador actual • Diabetes • Hipertensión arterial • Otras • Tratamiento con estatinas • Fármaco (principio activo o nombre comercial) • Dosis/día
ENFERMEDADES CONCOMITANTES	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Fibrilación Auricular • SAHS (Síndrome de apnea del sueño) • Ulcus gastroduodenal • Erosiones gástricas • Esofagitis

	<ul style="list-style-type: none"> • Hernia de hiato • Angiodisplasia • Enfermedad de Rendu Osler • Varices esofágicas • Cirrosis hepática • Esteatosis hepática • Hepatopatía crónica • Enolismo importante • Trombocitopenia crónica • Colitis ulcerosa • Enfermedad de Crohn • Lupus eritematoso sistémico • Síndrome antifosfolípido • Enfermedad de Behcet • Arteritis de la temporal • Otras vasculitis • Amiloidosis primaria o secundaria • Artritis reumatoide • Espondilitis anquilosante • Polimialgia reumática • Fibromialgia • Demencia • Depresión • Trastorno bipolar • Epilepsia • Esquizofrenia • Otras psicosis • Enfermedad de Parkinson • Retraso mental • Hemoglobinopatías • Tipo (Talasemia, anemia de células falciformes, otras) • Agenesia de vena cava • Enfermedad tiroidea • Sarcoidosis • Infección VIH • Otras (no arteriales)
DIAGNÓSTICO	
<p>SÍNTOMAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de síntomas (TVS, TVP, EP, TVP/EP) • Dolor en extremidad • Tos • Tumefacción • Hemoptisis • Disnea • Síncope • Dolor torácico • Fiebre Dolor abdominal • Déficit neurológico focal • Temperatura menor de 36 °C • Estado mental alterado
<p>CARACTERÍSTICAS EP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gammagrafía pulmonar. Resultado (normal, baja, mediana, alta probabilidad) • TAC. Resultado (normal, embolia pulmonar), localización (Subsegmentaria, Segmentaria, Lobar, Principal, Central) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cociente por AngioTC. Regurgitación de contraste en la vena cava inferior • Arteriografía. Resultado (normal, alta probabilidad) • Ecocardiograma

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha ▪ Presión arterial pulmonar ▪ Visualización de trombo endocavitario ▪ Persistencia del foramen oval ▪ Dilatación de aurícula derecha ▪ Diámetro de aurícula derecha ▪ Hipokinesia ventricular derecha ▪ Diámetro diastólico del ventrículo derecho ▪ Hipertrofia del ventrículo derecho ▪ Cociente entre DDVD y DDVI ▪ Diámetro anteroposterior aurícula izquierda ▪ Área de aurícula derecha ▪ Presión de la aurícula derecha estimada ▪ Derrame pericárdico ▪ Índice de excentricidad del ventrículo izquierdo diástole ▪ Tamaño de vena cava inferior ▪ Colapsabilidad (>50%) de vena cava inferior ▪ Velocidad pico del jet tricuspídeo (m/seg) ▪ TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion) • Gasometría basal: Pa O₂, Pa CO₂, Sa O₂ (% , saturación) • Gasometría respirando (aire ambiental, oxígeno) • Electrocardiograma <ul style="list-style-type: none"> ▪ Frecuencia cardiaca. Ritmo cardiaco. Bloqueo rama derecha. S1Q3T3. T negativa en precordiales • Radiografía de tórax <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atelectasia. Infarto pulmonar. Cardiomegalia. Aumento de densidad. Derrame pleural. Imagen de redistribución vascular
<p>CARACTERÍSTICAS TVP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía • Venografía • Pletismografía • Resonancia magnética • TAC (TVP) • Lado afecto <p>La trombosis se localiza en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extremidades superiores <ul style="list-style-type: none"> ▪ Origen de la TVP en extremidad superior (secundaria a catéter, no secundaria a catéter) <ul style="list-style-type: none"> ▪ En caso de ser secundaria seleccione tipo de catéter (vía periférica, vía central, reservorio, marcapasos, stent, otros) ▪ En caso de no ser secundaria a catéter, ¿fue secundaria a un esfuerzo físico? • Extremidades inferiores <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proximidad del trombo por encima o no del hueco poplíteo (proximal (incluyendo la vena poplíteo), distal (excluyendo la vena poplíteo)) <p>Otras localizaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vena porta • Vena mesentérica • Vena esplénica • Senos venosos cerebrales • Vena de la retina: Tipo, Prueba objetiva • Vena renal • Vena cava • Vena yugular • Vena ovárica • Vena suprahepática • Venas pulmonares • Otras venas

<p>CARACTERÍSTICAS TVS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Localización (extremidades inferiores, extremidades superiores, tórax, abdomen) <ul style="list-style-type: none"> ▪ En caso de elegir, extremidades superiores: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Origen de la TVS en extremidad superior (secundaria a catéter, secundaria a venopunción, ninguna de ellas) • Ecografía, resultado (trombosis, normal) • Tipo de vena: (safena interna, safena externa, otras) • Distancia del trombo desde el cayado de la safena • Extensión de la trombosis • ¿Múltiples venas afectas? • ¿TVS bilateral? • ¿TVS en vena varicosa? • ¿TVS aislada? • ¿Trombosis migratoria?
<p>FACTORES DE RIESGO</p>	
<p>FACTORES DE RIESGO</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer <ul style="list-style-type: none"> ▪ Localización (orofaringe/laringe, esófago, pulmón, mama, estómago, páncreas, colorrectal, ovario, vejiga, próstata, cerebral (snc), hematológico, carcinoma de origen desconocido, útero, riñón, hepatocarcinoma, vía biliar, melanoma, vulva, otros) ▪ Fecha diagnóstico ▪ Estadío (con metástasis, sin metástasis) ▪ Tratamiento: Radioterapia, Quimioterapia, Tratamiento Hormonal, Ninguno • Cirugía en los 2 últimos meses <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipo de cirugía (fractura de fémur, prótesis de cadera, prótesis de rodilla, otra cirugía ortopédica, cirugía oncológica, abdominal, genitourinarias, neurocirugía, cirugía arterial, cirugía de varices, otras intervenciones quirúrgicas) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipo de cirugía abdominal (apendicectomía, cesárea, cirugía bariátrica, colecistectomía, eventración, herniorrafia, luposucción, oclusión intestinal, perforación interstinal, ulcus gastroduodenal, otras) ▪ Tipo de cirugía ortopédica (amputación, cirugía ligamentos, cirugía menisco, cirugía tendinosa, fractura extremidades inferiores, fractura extremidades superiores, hallux valgus, politraumatismo, otras) ▪ Método quirúrgico (cirugía convencional, cirugía endoscópica, no aplicable) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha intervención ▪ ¿Se realizó tromboprofilaxis? Principio, dosis, duración • En los 2 últimos meses, ¿el paciente ha estado inmovilizado durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motivo de la inmovilización (demencia-depresión, infección aguda, déficit motor permanente, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, ictus agudo, trauma sin intervención, neoplasia, broncopatía crónica, artropatía, hepatopatía, pancreatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, otros) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipo de trauma sin intervención ▪ Fecha trauma ▪ Tipo de Infección ▪ Tiempo de inmovilización (menos de 1 semana, 1-4 semanas, 5-8 semanas, más de 2 meses) ▪ Lugar donde se realizó la inmovilización (hospital, centro de larga estancia, domicilio) ▪ Se realizó tromboprofilaxis: principio activo, dosis/día, duración

	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de TVP o EP <ul style="list-style-type: none"> ▪ Indique el número de episodios ▪ Tiempo desde el último evento ▪ Motivo del anterior episodio (post quirúrgica, inmovilización, otros) ▪ Dicho antecedente, ¿fue recogido en este Registro? • Antecedentes familiares de ETV (grado de parentesco) • Antecedente de TVS • ¿En las últimas 3 semanas el paciente ha realizado algún viaje de una duración superior a 6 horas? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipo de transporte, Tiempo, Pasajero /Conductor • ¿Ha estado con tratamiento hormonal (estrógenos, progestágenos, moduladores de receptores de estrógenos...) en los últimos 2 meses? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motivo del tratamiento (sustitución, anticoncepción, aborto, tratamiento metrorragia, anticoncepción de emergencia, Fertilización in vitro (FIV), tratamiento del cáncer, otros) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipo de FIV: óvulos propios o de donante ▪ Inicio del tratamiento, fármaco, vía de administración ▪ ¿Suspendió este tratamiento al detectarse la ETV? <ul style="list-style-type: none"> FIV con estimulación ovárica ▪ ¿Mediante tratamiento con estimulación ovárica? <p>Fase de preestimulación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Ha recibido anticonceptivos hormonales los meses antes de la estimulación ovárica? <ul style="list-style-type: none"> ❖ Fármaco (principio activo o nombre comercial) ❖ Inicio tratamiento <p>Fase de estimulación ovárica. Señale el compuesto utilizado, dosis y duración: Gonal F, Fostimon, Fostipur, Puregon, Meropur, Pergoveris, Elonva, Orgalutran, Cetrotide 0.25 mg, Otros</p> <p>Fase de inducción de ovulación y retirada de óvulos. Señale uso de hCG y dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hCG (OvitrelleR) 6500 UI: inyec./día - hCG (GONASIR) 5000 UI: inyec./día <p>Fase de transferencia de embriones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Se realizó transferencia de embriones?: fecha, n° embriones transferidos, tratamiento con progestágenos o estrógenos (tipo y duración) - ¿Desarrolló síndrome de hiperestimulación ovárica? <p>En caso de haber seleccionado Motivo del tratamiento – Fertilización in vitro con óvulos de donante, rellenar tipo, dosis y duración: Estrógenos, Progestágenos</p> <p>Información adicional:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Recibió profilaxis de ETV durante el tratamiento para la fertilización in vitro?: fecha inicio, fase, duración, principio activo y dosis <ul style="list-style-type: none"> • ¿Está la paciente embarazada? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trimestre de gestación ▪ Tromboprofilaxis durante el embarazo <ul style="list-style-type: none"> ▪ Principio activo, dosis, fecha inicial y final ▪ Motivo de la profilaxis: ETV en embarazo previo o relacionado con anticonceptivo, ETV previa idiopática, trombofilia, otros factores de riesgo (Sobrepeso, Embarazo gemelar, Edad, Varices, Enfermedad médica asociada) ▪ ¿Sigue la paciente embarazada? (Sí, No. Interrupción prematura, No, dio a luz) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Semana de interrupción y motivo • ¿Presenta varices en extremidades inferiores?
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Se ha realizado algún tipo de cirugía venosa previo al episodio actual? • ¿Tiene la paciente antecedente de parto en los 2 últimos meses?
LABORATORIO	
ANALÍTICA EN EL DIAGNÓSTICO	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha analítica • Hemoglobina (g/dl) • Leucocitos (x 1000/mm³) • Plaquetas (x 1000/mm³) <ul style="list-style-type: none"> ▪ En caso de trombopenia (menor de 80x1000 mm³) (transitoria, mantenida) ▪ Fibrinógeno (normal, anormal), valor (mg/dl) • Tiempo de protrombina (normal, alterada) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si es alterada: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unidad de medida de la protrombina, %, INR, duración de la alteración, tratamiento con AO • D-Dímero (positivo, negativo, no practicado): valor en ng/ml y mcg/ml • Creatinina (normal, elevada): valor en mg/dl y μmol/L, duración (transitoria, mantenida) • Pruebas hepáticas: GPT, GOT, GGT, Fosfatasas alcalinas • Troponina (normal, elevada): valor • Péptido natriurético (BNP) (ng/l) • Pro-BNP (ng/L) • Colesterol total • Colesterol HDL • Colesterol LDL • Triglicéridos • Homocisteína • En el momento del diagnóstico se conoce si es portador de alguna trombofilia: Déficit de proteína C, Déficit de proteína S, Déficit antitrombina, Factor V Leiden, Resistencia a la proteína C activada, Hiperhomocisteinemia, Síndrome Antifosfolípido, PT 20210 A, JAK2, Otras (tipo)
ANALÍTICA EN EL SEGUIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • D-Dímero 1, 2 y 3 en la suspensión del tratamiento anticoagulante (positivo, negativo, no practicado): Fecha, valor • Creatinina 1, 2 y 3 (Sin especificar/SI/NO): fecha, valor • Pruebas hepáticas 1, 2 y 3 (Sin especificar/SI/NO): GPT, GOT, GGT, Fosfatasas alcalinas • ¿Se ha diagnosticado posteriormente de trombofilia?: Déficit de proteína C, Déficit de proteína S, Déficit antitrombina, Factor V Leiden, Resistencia a la proteína C activada, Hiperhomocisteinemia, Síndrome Antifosfolípido, PT 20210 A, JAK2, Otras (tipo)
TRATAMIENTO	
TRATAMIENTO AGUDO	<ul style="list-style-type: none"> • Principio activo genérico: dosis/día, fecha inicio/fin • Reposo en los 3 primeros días (absoluto, relativo, ninguno) • Tromboembolectomía pulmonar, fecha • Cirugía venosa: tipo, fecha • En caso de TVP de extremidad superior, ¿se realizó descompresión quirúrgica? fecha • Otros tratamientos para la trombosis • ¿Trombolisis mecánica? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mecánica sin trombolisis local: Fragmentación del trombo, Trombectomía reolítica, Embolectomía de succión, Trombectomía rotacional, Técnicas combinadas

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO	<ul style="list-style-type: none"> • Principio activo genérico: dosis, fecha inicio, fecha fin • Vendas o medias elásticas • Tromboembolización pulmonar, fecha • Cirugía venosa: tipo, fecha • Otros tratamientos para la trombosis
TRATAMIENTO TRAS COMPLICACIONES	<ul style="list-style-type: none"> • Principio activo genérico: dosis, fecha inicio, fecha fin
FILTRO DE CAVA	<ul style="list-style-type: none"> • Inserción de Filtro de cava <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha (día/mes/año) ▪ Motivo (hemorragia durante el tratamiento, riesgo de sangrado, recidiva a pesar del tratamiento, necesidad de intervención quirúrgica, otros) ▪ Modelo de filtro (Günther Tulip, Celect, ALN, Optease, Recovery Filter, Trapease, Greenfield, otros) ▪ Tipo de filtro (recuperable, permanente) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si es recuperable: si, no, problemas en la recuperación, fecha retirada ▪ Complicación debido al Filtro, tipo de complicación, fecha de la complicación
CONTROL INR	<ul style="list-style-type: none"> • N° Control INR, fecha, resultado
SIN TRATAMIENTO. ANTICOAGULANTE	Si el paciente no recibe tratamiento anticoagulante, indique el motivo
TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE	<p>En caso de uso simultáneo de más de un fármaco antiagregante, se deben consignar ambos tratamientos, primero uno y luego el otro.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principio activo genérico, dosis, fecha inicio, fecha fin
SEGUIMIENTO	
SEGUIMIENTO	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de último seguimiento • Motivo/s por los que el tratamiento anticoagulante se ha mantenido más allá de los 3 meses: ETV repetición, Persistencia de trombosis, Hipertensión arterial pulmonar, Trombofilia, Fibrilación auricular, Neoplasia activa, Decisión del paciente, Otros • ¿Requirió ingreso, con relación a alguno de los eventos aquí indicados? • Defunción • Recidiva tromboembólica • Hemorragia • Trombocitopenia • Fracturas óseas durante el tratamiento • ¿Presentó alguna reacción adversa? • Isquemia arterial
DEFUNCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> • Defunción • Fecha • Motivo de defunción (broncoaspiración, coma diabético, embolia pulmonar confirmada por métodos objetivos, fallo multiorgánico, hemorragia, infarto de miocardio, infección, insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepática, insuficiencia renal terminal, insuficiencia

	<p>respiratoria, isquemia cerebral, isquemia crítica en EEII, isquemia mesentérica, muerte súbita sin un diagnóstico alternativo, neoplasia, oclusión intestinal, otros, desconocido)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autopsia
<p>RECIDIVA TROMBOEMBÓLICA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Recidiva tromboembólica 1, 2, 3 y 4 (Confirmada por métodos objetivos) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha (día/mes/año) ▪ Tipo de recidiva (TVP, EP, TVP/EP, TVS, Otras localizaciones) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si es TVP o TVS: Localización de la recidiva (contralateral, ipsilateral, bilateral), Extremidades superiores, Extremidades inferiores, Método de confirmación (ecografía, resonancia magnética, venografía, TAC (TVP)) ▪ Si es EP: Método de confirmación (arteriografía, ecocardiograma, gammagrafía, TAC) ▪ Si es TVS: Extensión de la TVS ▪ Si es Otras localizaciones: Venas de la retina, Vena porta, Vena mesentérica, Vena esplénica, Venas renales, Senos venosos cerebrales, Otras venas ▪ ¿Había finalizado el tratamiento anticoagulante en el momento de la recidiva tromboembólica? ▪ ¿La recidiva apareció en relación a? (una intervención quirúrgica, inmovilización durante más de tres días, otras)
<p>HEMORRAGIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia 1, 2, 3 y 4 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha ▪ Gravedad de la hemorragia ▪ Tratamiento: Transfusión de sangre, Complejo protrombínico a, Transfusión de plaquetas, Factor VII recombinante, Complejo protrombínico activado (FEIBA-NF), Vitamina K, Plasma fresco, Sulfato de protamina, Ácido tranexámico, Andexanet, Idarucizumab, Cirugía, Embolización, Ninguno de los anteriores, Otros ▪ Localización de la hemorragia (articular, cerebral, epistaxis, gastrointestinal, hematoma, hemopericardio, hemoptisis, hemotórax, menorragias, muscular, retiniana, retroperitoneal, urinaria, otras) ▪ ¿Había finalizado el tratamiento anticoagulante en el momento de la hemorragia? ▪ Creatinina ▪ TTPa ▪ INR ▪ Tratamiento con AINES o antiagregantes ▪ Resuelto con / sin secuelas ▪ ¿Defunción por hemorragia?
<p>TROMBOCITOPENIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha ▪ Plaquetas ▪ ¿Comportó la suspensión o cambios en el tratamiento anticoagulante? ▪ ¿Se reinició el tratamiento con anticoagulantes al resolver la trombocitopenia?: Fecha reinicio, Plaquetas ▪ ¿Trombocitopenia con manifestaciones clínicas?
<p>FRACTURAS OSEAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fracturas óseas durante el seguimiento <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha fractura ▪ Localización de la fractura (Extremidades inferiores, Extremidades superiores, Cadera, Costillas, Múltiple, Pelvis, Vertebral, Otras) ▪ ¿Se cambió el tratamiento anticoagulante? ▪ Tipo fractura: espontánea, traumática, no conoce

REACCIONES ADVERSAS	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción adversa <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipo: prurito, urticaria, asma, rinitis, reacción anafilactoide, reacción vasoespásmica, reacción en lugar de aplicación, alteraciones gastrointestinales, reacciones cutáneas, Hepatitis aguda, Insuficiencia renal aguda, otras ▪ Fecha ▪ Principio Activo ▪ Suspensión tratamiento ▪ Intensidad (leve, moderada, importante) ▪ Resolución (resuelto con tratamiento, resuelto sin tratamiento, persistente) ▪ Descripción de la reacción cutánea ▪ Confirmación del diagnóstico por un dermatólogo
ISQUEMIA ARTERIAL	<ul style="list-style-type: none"> • Isquemia arterial <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infarto de miocardio. Fecha ▪ Angina inestable. Fecha ▪ Isquemia cerebral Confirmada por TAC. Fecha ▪ Isquemia aguda en extremidades inferiores con amputación. Fecha ▪ Otra localización. Fecha
EMBARAZO	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha del parto • Características del parto: Sin especificar, Natural, Cesárea • ¿Se presentó alguna anomalía durante el parto con posible relación con el tratamiento? • ¿Se detectó alguna anomalía en el recién nacido? • Después del diagnóstico de la trombosis, ¿ha vuelto a quedarse embarazada su paciente? <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Se realizó tromboprofilaxis? Principio activo usado en profilaxis, Dosis/día, Fecha inicio, Fecha final • ¿Embarazada durante el seguimiento? <ul style="list-style-type: none"> ▪ ¿Se realizó tromboprofilaxis? Principio activo usado en profilaxis, Dosis/día, Fecha inicio, Fecha final
SECUELAS	
ECOCARDIOGRAMA Y TC EN SEGUIMIENTOS	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma durante el seguimiento. A los 6, 12, 24 y 36 meses: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha, Presión arterial pulmonar, Valor ▪ Visualización de trombo endocavitario ▪ Persistencia del foramen oval ▪ Dilatación de aurícula derecha ▪ Diámetro de aurícula derecha. Valor ▪ Hipokinesia ventricular derecha ▪ Diámetro diastólico del ventrículo derecho (parasternal eje largo). Valor ▪ Hipertrofia del ventrículo derecho ▪ Cociente entre DDVD y DDVI ▪ Diámetro anteroposterior aurícula izquierda (plano paraesternal longitudinal). Valor ▪ Área de aurícula derecha. Valor ▪ Presión de la aurícula derecha estimada. Valor ▪ Derrame pericárdico ▪ Índice de excentricidad del ventrículo izquierdo diástole. ▪ Tamaño de vena cava inferior. ▪ Colapsabilidad (>50%) de vena cava inferior ▪ Velocidad pico del jet tricuspídeo ▪ TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion). Valor ▪ Notch mesosistólico flujo arteria pulmonar (si/no) ▪ Flujo transvalvular mitral-Doppler pulsado (onda E, onda A) ▪ Velocidad pico protodiastolica anillo mitral lateral (onda E´). Valor • TAC de control a los 3, 6, 12 y 24 meses

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha y Resultado (persistencia de material trombótico, normalización)
TROMBOSIS RESIDUAL	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía durante el seguimiento <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primera, Segunda y Tercera Ecografía <ul style="list-style-type: none"> • Fecha y Resultado (presencia/ ausencia de trombo)
SÍNDROME POSTROMBÓTICO	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración de síndrome postrombótico a los 12, 24 y 36 meses <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha ▪ Dolor ▪ Calambres ▪ Pesadez ▪ Prurito ▪ Parestesias ▪ Edema ▪ Induración cutánea ▪ Hiperpigmentación ▪ Circulación venosa colateral ▪ Eritema ▪ Dolor en pantorrilla a la presión ▪ Úlcera venosa (abierta o cicatrizada)
DATOS HPTEC	<ul style="list-style-type: none"> • Sospecha clínica de Hipertensión Pulmonar Postrombótica Crónica? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha de aparición • Confirmación de la Hipertensión Pulmonar Postrombótica Crónica <ul style="list-style-type: none"> ▪ Procedimiento Diagnóstico de la Hipertensión Pulmonar Postrombótica Crónica (Gammagrafía de perfusión, AngioTAC, Angiografía, RNM, Autopsia) ▪ Fecha de confirmación de HPTEC ▪ Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar Postrombótica Crónica <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipo (Sin Especificar, Cirugía, Médico, Cirugía y médico)
PRUEBAS	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio hemodinámico <p>Fecha. Presión arterial sistólica. Presión arterial diastólica. Frecuencia cardiaca. Presión Venosa central (PVC). Presión Aurícula Derecha (PAD) arterial sistólica. Presión Aurícula Derecha (PAD) arterial diastólica. Presión Aurícula Derecha (PAD) arterial media. Presión ventricular al final de la diástole. Presión arterial pulmonar sistólica. Presión arterial pulmonar diastólica. Presión arterial pulmonar media. Presión capilar pulmonar. Resistencia vascular pulmonar. Resistencia pulmonares totales. Gradiente transpulmonar. Gasto cardíaco. Índice cardíaco</p> • Clase funcional NYHA: (I: Sin limitación de la actividad física ni síntomas, II: Ligera limitación de la actividad física con síntomas asociados, III: Marcada limitación de la actividad física con sínt. asociados, IV: Signos de insuficiencia cardiaca derecha. Disnea incluso en reposo) • Gammagrafía de perfusión de seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gammagrafía de ventilación ▪ Fecha gammagrafía P o V/P ▪ Valoración cualitativa defectos gammagráficos: (Sin Especificar, 0-Nada,1-Alguno (menor de 2), 2- Más de dos defectos segmentarios, 3 - Múltiples y bilaterales defectos segmentarios) ▪ Valoración cuantitativa defectos gammagráficos • Prueba de marcha de 6 minutos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha. Oxígeno. Distancia recorrida (metros). SaO2 basal. SaO2 Final

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interrupción. Causa de interrupción: (Sin Especificar, Caída de la satO2 mayor a 5%, Síncope, Angina, Disnea, Dolor de piernas) • Prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental en cicloergómetro <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha Trabajo: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carga máxima. Escala de Borg final. ▪ Cansancio de piernas por escala de Borg Variables aeróbicas: <ul style="list-style-type: none"> ▪ VO2 máximo. VO2máximo/Kg/min. VO2 máximo en AT (consumo máximo en umbral aeróbico) Variables ventilatorias: <ul style="list-style-type: none"> ▪ VE/VCO2 ratio o EqCO2 (basal).VE/VCO2 ratio o Eq CO2 (en AT) Variables Cardíacas: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FC máxima. FC a los minutos de terminar. TAS basal. TAS final. TAD basal. TAD final. Pulso O2 Variables de intercambio de gases: <ul style="list-style-type: none"> ▪ SpO2basal (saturación medida por pulsioxímetro): SpO2final ▪ PetCO2 basal (final de la espiración). PetCO2 en AT. PECO2 basal (espirado). PECO2 final. PAO2 basal. PAO2 final.
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> • Principio Activo Genérico <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis. Fecha inicio. Fecha final. Efectos secundarios. Suspensión del tratamiento por ES
TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolectomía pulmonar. Fecha • Tromboendarterectomía (Sin Especificar, Sí, No, Rechazada por el paciente, Rechazada por comorbilidades, Inoperabilidad según Centro de Referencia Quirúrgica) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha. Valoración del paciente. Resultado (Sin Especificar, Curación, HP residual, PAPS postcirugía, Fallecimiento atribuido a cirugía) • Angioplastia con balón: (Sin Especificar, Rechazada por el paciente, Rechazada por comorbilidades, Inoperabilidad según Centro de Referencia Quirúrgica). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha (de la primera sesión). Valoración del paciente. Resultado (Sin Especificar, Curación, HP residual, PAPS postcirugía, Fallecimiento atribuido a cirugía) • Trasplante <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fecha. Resultado: (Sin Especificar, Curación, Mejoría, Complicaciones, Fallecimiento atribuido al trasplante). Valoración del paciente

Anexo II: Centros e investigadores participantes en RIETE

(marzo 2021)

- **Hospital Germans Trias i Pujol** - Badalona (Barcelona)
 - M. Monreal (Medicina Interna)
 - J. López (Medicina Interna)
 - M. López (Urgencias)
 - P. Sigüenza (Medicina interna)
- **Hospital Universitario de La Princesa** - Madrid (Madrid)
 - N. Ruiz-Giménez (Medicina Interna)
- **Hospital de la Axarquía** - Vélez-Málaga (Málaga)
 - A. López (Medicina Interna)
- **Fundación Hospital Alcorcón** - Alcorcón (Madrid)
 - R. Barba (Medicina Interna)
 - C. Garmendia (Medicina Interna)
- **Hospital General Univ. Gregorio Marañón** - Madrid (Madrid)
 - J. del Toro (Medicina Interna)
 - J. de Miguel (Neumología)
- **Hospital de Mataró** - Mataró (Barcelona)
 - C. Falgá (Medicina Interna)
- **Hospital Lluís Alcanyís de Xàtiva** - Xàtiva (Valencia)
 - E. Grau (Hematología)
 - I. Arroyo (Neumología)
- **Hospital Monográfico ASEPEYO** - Coslada (Madrid)
 - J. Gutiérrez (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Reina Sofía** - Córdoba (Córdoba)
 - L. López (Medicina Interna)
 - M. Blanco (Medicina Interna)
- **Hospital General Univ. de Alicante** - Alicante (Alicante)
 - B. Valero (Medicina Interna)
 - L. Hernández (Neumología)
- **Hospital Olot i Comarcal de la Garrotxa** - Olot (Gerona)
 - S. Soler (Medicina Interna)
- **Hospital Virgen del Camino** - Pamplona (Navarra)
 - G. Tiberio (Medicina Interna)
- **Hospital Reina Sofía de Tudela** - Tudela (Navarra)
 - P. Ruiz (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario de Salamanca** - Salamanca (Salamanca)
 - M. Fidalgo (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Virgen del Rocío** - Sevilla (Sevilla)
 - R. Otero (Neumología)
- **Hospital Universitario de Gerona Dr. Josep Trueta** - Gerona (Gerona)
 - I. Francisco (Medicina Interna)

- **Hospital Universitario de Bellvitge- Idibell** - L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)
 - A. Riera (Medicina Interna)
- **Hospital Municipal de Badalona** - Badalona (Barcelona)
 - J. Sahuquillo (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario La Paz** - Madrid (Madrid)
 - C. Fernández (Medicina Interna)
 - A. Lorenzo (Medicina Interna)
 - M. Rivera (Urgencias)
- **Hospital Sierrallana** - Torrelavega (Cantabria)
 - R. Valle (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Puerto Real** - Puerto Real (Cádiz)
 - J. López (Medicina Interna)
- **Clínica Universidad de Navarra** - Pamplona (Navarra)
 - R. Lecumberri (Hematología)
 - P. Ruiz (Medicina Interna)
- **Fundació Hospital de L'Esperit Sant** - Sta. Coloma de Gramenet (Barcelona)
 - G. De la Red (Medicina Interna)
- **Hospital General Virgen de la Luz** - Cuenca (Cuenca)
 - J. Nieto (Medicina Interna)
- **Corporación Sanitaria Universitaria Parc Taulí** - Sabadell (Barcelona)
 - G. Vidal (Medicina Interna)
- **Hospital del Alto Guadalquivir Andújar** - Andújar (Jaén)
 - C. Rubio (Medicina Interna)
- **Hospital San Pedro de Alcántara** - Cáceres (Cáceres)
 - J. Sánchez (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Araba** - Vitoria (Álava)
 - J. Lobo (Neumología)
- **Hospital Jerez de la Frontera** - Jerez de la Frontera (Cádiz)
 - S. Alcaraz (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Santa Lucía** - Cartagena (Murcia)
 - F. Martín (Medicina Interna)
 - J. Trujillo (Medicina Interna)
- **Hospital Infanta Margarita** - Cabra (Córdoba)
 - R. Tirado (Medicina Interna)
- **Hospital Regional Universitario de Málaga** - Málaga (Málaga)
 - A. Villalobos (Medicina Interna)
 - V. Buonaiuto (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Ramón y Cajal** - Madrid (Madrid)
 - D. Jiménez (Neumología)
- **Hospital General de Granollers** - Granollers (Barcelona)
 - I. Cañas (Medicina Interna)
 - F. del Molino (Medicina Interna)
- **Hospital de Palamós** - Palamos (Gerona)

- M. Toda (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Virgen de las Nieves - Granada (Granada)**
 - J. Arcelus (Cirugía General)
 - I. Casado (Neumología)
- **Hospital Universitario Virgen Macarena - Sevilla (Sevilla)**
 - M. Portillo (Urgencias)
- **Hospital San Pedro - Logroño (La Rioja)**
 - M. Barrón (Neumología)
 - E. Hernando (Neumología)
 - L. Hurtado (Medicina Interna)
- **Hospital Universitari i Politècnic La Fe - Valencia (Valencia)**
 - R. López (Neumología)
 - M. Miralles (Angiología y Cirugía Vasculard)
- **Hospital de Tortosa Verge de la Cinta - Tortosa (Tarragona)**
 - L. Font (Hematología)
- **Hospital de Galdakao - Galdakao (Vizcaya)**
 - A. Ballaz (Neumología)
- **Hospital Universitario de Fuenlabrada - Fuenlabrada (Madrid)**
 - J. Ruiz (Medicina Interna)
- **Hospital Clínico San Carlos - Madrid (Madrid)**
 - J. Pedrajas (Medicina Interna)
- **Complejo Hospitalario de Ciudad Real - Ciudad Real (Ciudad Real)**
 - J. Portillo (Medicina Interna)
- **Hospital Vega Baja de Orihuela - Orihuela (Alicante)**
 - M. Lorente (Medicina Interna)
- **Complejo Hospitalario de Jaén - Jaén (Jaén)**
 - J. Fernández (Medicina Interna)
- **Hospital General Universitario de Albacete - Albacete (Albacete)**
 - M. Melero (Medicina Interna)
 - A. Núñez (Neumología)
 - P. López (Neumología)
- **Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Fundació Althaia - Manresa (Barcelona)**
 - J. González (Medicina Interna)
- **Hospital Univ. Joan XXIII de Tarragona - Tarragona (Tarragona)**
 - J. Porras (Medicina Interna)
- **Parc Sanitari Sant Joan de Déu - Hospital General - Sant Boi de Llobregat (Barcelona)**
 - P. Marchena (Medicina Interna y Urgencias)
- **Hospital Universitario Vall d'Hebron - Barcelona (Barcelona)**
 - J. Suriñach (Medicina Interna)
 - M. López (Neumología)
- **Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca - Murcia (Murcia)**
 - V. Salazar (Medicina Interna)

- **Hospital Universitario Infanta Sofía** - San Sebastián de los Reyes (Madrid)
 - O. Madridano (Medicina Interna)
 - M. Martín (Medicina Interna)
- **Hospital de Cantoblanco** - Madrid (Madrid)
 - M. Jaras (Medicina Interna)
- **Hospital del Tajo** - Aranjuez (Madrid)
 - M. Morales (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario de Vinalopó** - Elche (Alicante)
 - A. Maestre (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Infanta Leonor** - Madrid (Madrid)
 - B. Mestre (Medicina Interna)
 - N. Muñoz (Medicina Interna)
- **Complejo Hospitalario de Pontevedra** - Pontevedra (Pontevedra)
 - M. Núñez (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Miguel Servet** - Zaragoza (Zaragoza)
 - J. Vela (Medicina Interna)
 - S. Gómara (Neumología)
- **Consortio Hospitalario Provincial de Castellón** - Castellón de la Plana (Castellón)
 - M. Peris (Medicina Interna)
- **Hospital Sant Joan Despí-Moisés Broggi** - Sant Joan Despí (Barcelona)
 - E. Usandizaga (Medicina Interna)
- **Complejo Hospitalario Insular-Materno Infantil** - Las Palmas (Gran Canaria)
 - S. Moreno (Medicina Interna)
- **Hospital del Mar** - Barcelona (Barcelona)
 - M. Mellado (Angiología y Cirugía Vasculard)
 - D. Rodríguez (Neumología)
- **Hospital de Can Misses** - Ibiza (Islas Baleares)
 - P. Baños (Medicina Interna)
- **Hospital Rey Juan Carlos** - Móstoles (Madrid)
 - R. Barba (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín** - Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas de Gran Canaria)
 - A. Gil (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Madrid Sanchinarro** - Madrid (Madrid)
 - P. Villares (Medicina Interna)
- **Hospital Clínico Universitario de Santiago** - Santiago de Compostela (A Coruña)
 - J. Díaz (Medicina Interna)
- **Hospital Universitari Arnau de Vilanova** - Lleida (Lleida)
 - M. Lumbierres (Neumología)
- **Hospital Virgen del Castillo** - Yecla (Murcia)
 - A. Verdú (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Doctor Peset** - Valencia (Valencia)

- C. Pérez (Urgencias)
- C. De Juana (Neumología)
- **Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Santander (Cantabria)**
 - A. Martínez (Neumología)
- **Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa - Zaragoza (Zaragoza)**
 - M. Aibar (Medicina Interna)
 - O. Gavín (Hematología)
 - J. Orcastegui (Neumología)
- **Hospital Universitario Clínic de Barcelona - Barcelona (Barcelona)**
 - C. Font (Oncología Médica)
 - S. Jiménez (Urgencias)
 - J. Aibar (Medicina Interna)
 - J. Moisés (Neumología)
- **Hospital Universitario 12 de Octubre - Madrid (Madrid)**
 - C. Gómez (Medicina Interna)
 - M. Díaz (Medicina Interna)
- **Hospital Comarcal de Alcañiz - Teruel (Teruel)**
 - O. Gavín (Medicina Interna)
- **Pius Hospital de Valls - Valls (Tarragona)**
 - J. Fernández (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz - Madrid (Madrid)**
 - P. Llamas (Hematología)
- **Hospital Universitario Lucus Augusti - Lugo (Lugo)**
 - L. Pérez (Neumología)
- **Hospital Universitario de Valme - Sevilla (Sevilla)**
 - J. Lima (Neumología)
- **Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol - Ferrol (A Coruña)**
 - C. Mella (Medicina Interna)
- **Hospital Comarcal de Barbanza - Ribeira (A Coruña)**
 - M. Gayol (Medicina Interna)
- **Hospital Santa Bárbara - Puertollano (Ciudad Real)**
 - J. Castro (Medicina Interna)
- **Hospital de Figueres - Figueres (Gerona)**
 - I. Jou (Medicina Interna)
- **Hospital Clínico Universitario de Valladolid - Valladolid (Valladolid)**
 - J. Martín (Medicina Interna)
- **Hospital General Universitario de Elda - Elda (Alicante)**
 - M. Pesce (Medicina Interna)
- **Hospital Arnau de Vilanova - Valencia (Valencia)**
 - B. Serra (Medicina Interna)
- **Hospital Ernest Lluch Martín - Calatayud (Zaragoza)**
 - D. Morillo (Neumología)
- **Hospital Universitario A Coruña - A Coruña (A Coruña)**
 - C. Barbagelata (Medicina Interna)

- **Hospital Universitari Sagrat Cor** - Barcelona (Barcelona)
 - P. Olivera (Hematología)
- **Hospital Universitario General de Cataluña** - Barcelona (Barcelona)
 - K. Flores (Hematología)
- **Hospital Comarcal de L'Alt Penedés** - Vilafranca del Penedés (Barcelona)
 - M. Roca (Medicina Interna)
- **Hospital Valle del Nalón** - Langreo (Asturias)
 - J. Alfonso (Medicina Interna)
- **Hospital de Poniente** - El Ejido (Almería)
 - F. Rivera (Medicina Interna)
- **Hospital General Universitario de Elche** - Elche (Alicante)
 - C. Baeza (Neumología)
- **Hospital de Manacor** - Manacor (Palma de Mallorca)
 - A. González (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario de Guadalajara** - Guadalajara (Guadalajara)
 - A. Díaz (Medicina Interna)
- **Hospital General Universitario Morales Meseguer** - Murcia (Murcia)
 - E. Sánchez (Medicina Interna)
- **Hospital San Juan de Dios** - Córdoba (Córdoba)
 - R. Giménez (Medicina Interna)
- **Hospital Doctor José Molina Orosa** - Arrecife - Lanzarote (Las Palmas)
 - B. Loureiro (Medicina Interna)
- **Complejo Hospitalario Universitario de Ourense** - Ourense (Ourense)
 - B. Suárez (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario de Burgos** - Burgos (Burgos)
 - C. García (Hematología)
- **Hospital Universitario Virgen de la Victoria** - Málaga (Málaga)
 - R. Ivanova (Medicina Interna)
- **Hospital Álvaro Cunqueiro** - Vigo (Pontevedra)
 - A. Rivera (Medicina Interna)
- **Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla** - Madrid (Madrid)
 - N. García (Hematología y Hemoterapia)
- **Hospital de la Cruz Roja de Córdoba** - Córdoba (Córdoba)
 - C. Hidalgo (Medicina Interna)
- **Hospital Clínico Universitario de Valencia** - Valencia (Valencia)
 - E. Martí (Hematología)
- **Hospital General Universitari de Castelló** - Castellón de la Plana (Castellón)
 - A. Torrents (Neumología)
- **Hospital Universitario HM Montepríncipe** - Boadilla del Monte (Madrid)
 - J. Varona (Medicina Interna)
- **Hospital Universitario Mutua Terrassa** - Terrassa (Barcelona)
 - G. Muñoz (Urgencias)
 - M. López (Hematología)
- **Clínica San Camilo** - Buenos Aires (Buenos Aires)

- A. Vilaseca (Hematología y Hemostasia)
- **Hospital Italiano de Buenos Aires** - Buenos Aires (Buenos Aires)
 - F. Vázquez (Medicina Interna)
- **Clínica Privada Pueyrredón** - Mar del Plata (Mar del Plata)
 - B. Ramos (Clínica Médica)
- **Medical University of Vienna** - Vienna (Vienna)
 - C. Ay (Division of Haematology and Haemostaseology)
- **UZ Gasthuisberg** - Leuven (Leuven)
 - P. Verhamme (Vascular Medicine and Haemostasis)
- **Botucatu Medical School - São Paulo State University (UNESP)** - Botucatu (São Paulo)
 - H. Yoo (Pulmonary Division)
- **Hospital Jorge Valente** - Salvador de Bahía (Bahía)
 - A. Rocha (Pulmonary and Emergency Medicine)
- **Hospital/ Clínica La Merced** - Quito (Quito)
 - E. Salgado (Unidad de Cuidados Intensivos)
- **Solón Espinosa Ayala, SOLCA Núcleo de Quito** - Quito (Quito)
 - D. Rosero (Emergencia oncológica)
- **Hospital Luis Vernaza** - Guayaquil (Guayas)
 - B. Sabando (Hematología)
- **Peking University Cancer Hospital and Institute** - Peking (Peking)
 - X. Jia-xuan (Carcinogenesis and Translational Research)
- **University Hospital Hradec Kralove** - Hradec Králové (Hradec Králové)
 - R. Malý (Cardiovascular Medicine I)
- **University Hospital Plzen** - Plzen (Plzen)
 - J. Hirmerova (Internal Medicine)
- **Ain Shams University Specialized Hospital** - Cairo (Cairo)
 - E. Hussein (Vascular surgery)
- **Hôpital Nord - CHU St-Etienne** - Saint-Etienne (Saint-Etienne)
 - A. Merah (Médecine et Thérapeutique)
 - L. Bertolotti (Vascular Medicine and Therapeutics)
- **Centre Hospitalier Universitaire Hôpital de Dijon** - Dijon (Dijon)
 - N. Falvo (Internal Medicine)
- **Hôpital Européen Georges Pompidou** - Paris (Paris)
 - O. Sanchez (Pneumology)
- **Hôpital de Rangueil** - Toulouse (Toulouse)
 - A. Bura-Riviere (Medecine Vasculaire)
- **Centre Hospitalier Lyon Sud** - Pierre Benite (Pierre Benite)
 - C. Grange (Medecine Interne)
- **Hôpital Lariboisiere** - Paris (Paris)
 - B. Amador (Internal Medicine)
- **Hôpital Saint Eloi** - Montpellier (Montpellier)
 - I. Quere (Vacular Medicine)
- **Hôpital Louis Mourier** - Colombes (Colombes)

- I. Mahé (Internal Medicine)
- **Hôpital Saint-Louis** - Paris (Paris)
 - D. Farge-Bancel (Internal Medicine and Pathology)
- **Clermont-Ferrand University Hospital** - Clermont Ferrand (Clermont Ferrand)
 - F. Moustafa (Emergency)
- **Institut Sainte Catherine** - Avignon (Avignon)
 - P. Debourdeau (Supportive Care)
- **Hospital Center of Avignon** - Avignon (Avignon)
 - C. Cossou-Gbeto (Onco-hematology Department)
- **Hôpital de la Timone** - Marseille (Marseille)
 - G. Sarlon-Bartoli (Vascular Medicine and Arterial Hypertension)
- **CHU Nantes** - Nantes (Nantes)
 - O. Espitia (Internal Medicine)
- **Hôpital Édouard Herriot** - Lyon (Lyon)
 - J. Catella (Internal Medicine)
- **CHRU Brest** - Brest (Brest)
 - R. Le Mao (Internal Medicine)
- **Hôpital Paris Saint-Joseph** - Paris (Paris)
 - J. Emmerich (Vascular Medicine)
- **Municipal Hospital of Dresden Friedrichstadt** - Dresden (Dresden)
 - S. Schellong (Medical Clinic II)
- **Papageorgiou Hospital** - Saloniki (Saloniki)
 - E. Papadakis (Hematology / Hemostasis Unit)
- **Hospital Escuela Universitario** - Tegucigalpa (Tegucigalpa)
 - L. Díaz (Medicina Interna)
- **Mater Misericordiae University Hospital** - Dublin (Dublin)
 - T. Breslin (Emergency Medicine)
- **Rambam Healthcare Campus** - Haifa (Haifa)
 - B. Brenner (Hematology)
- **Galilee Medical Center** - Nahariya (Mehoz HaZafon)
 - A. Braester (Haematology)
- **Sheba Medical Center** - Ramat Gan (Tel Aviv)
 - G. Kenet (Pediatric Hemato-Oncology)
- **Hematology Institute of ZIV Medical Center** - Safed (Safed)
 - D. Najib (Haematology)
- **Masih-Daneshvari Hospital** - Tehran (Tehran)
 - B. Sharif-Kashani (Cardiology and Heart Transplant)
- **Abu-Ali- Sina Organ Transplant Center (OTC)** - Sadra (Fars)
 - R. Nikandish (Organ Transplant)
- **Shahid Chamran Hospital** - Fars (Fars)
 - R. Nikandish (Intensive Care)
- **Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli** - Naples (Naples)
 - P. Di Micco (Internal Medicine and Emergency Room)

- **University of Padua** - Padua (Padua)
 - P. Prandoni (Cardiovascular Sciences. Vascular Medicine Unit)
- **Ospedale Galliera** - Genova (Genova)
 - R. Duce (Laboratory of Analysis)
- **Ospedale Infermi** - Rimini (Rimini)
 - E. Tiraferri (Haemostasis and Thrombosis)
- **Azienda Ospedaliera Universitaria** - Parma (Parma)
 - C. Siniscalchi (Angiology)
- **Casa Sollievo Della Sofferenza** - San Giovanni Rotondo (Foggia)
 - E. Grandone (Atherosclerosis and Thrombosis Unit)
- **AORN San Giuseppe Moscati Avellino** - Avellino (Avellino)
 - M. Amitrano (Internal Medicine)
- **Ospedale Castelfranco Veneto** - Castel Franco (Castelfranco Veneto)
 - A. Visonà (Vascular Medicine)
- **Istituto Clinico Humanitas IRCCS** - Rozzano (Milan)
 - P. Ferrazzi (Centro Trombosi)
- **Ospedale St. John** - Rome (Rome)
 - M. Ciammaichella (Emergency Internal Medicine)
- **Centro Studi FADOI** - Milan (Milan)
 - G. Gussoni (Clinical Pharmacology)
- **Azienda U.S.L. Di Ravenna - O.C. Di Faenza** - Ravenna (Ravenna)
 - E. Bucherini (Vascular Medicine)
- **Federico II University Hospital** - Naples (Naples)
 - A. Tufano (Clinical Medicine and Surgery)
- **Università dell'Insubra. University of Varese** - Varese (Varese)
 - F. Dentali (Clinical Medicine)
- **Ospedale San Camillo** - Rome (Rome)
 - F. Pace (Medicina d' Urgenza)
- **Ospedale SS. Filippo e Nicola** - Avezzano (Avezzano)
 - D. Mastroiacovo (UOSD Angiologia e Diagnostica Vascolare)
- **Ospedale SS Giovanni e Paolo di Venezia** - Venice (Venice)
 - C. Bortoluzzi (Internal Medicine - Unit of Angiology)
- **A. Gemelli Hospital** - Rome (Rome)
 - R. Landolfi (Medicine)
- **AOU Policlinico** - Messina (Messina)
 - E. Imbalzano (Clinical and Experimental Medicine)
- **Istituti Ospitalieri di Cremona** - Cremona (Cremona)
 - M. Giorgi-Pierfranceschi (Internal Medicine)
- **Hospital Rieti** - Rieti (Rieti)
 - G. Rossini (Internal Medicine)
- **Hospital of Marcianise** - Marcianise (Caserta)
 - T. Ciarambino (Internal Medicine)
- **Nagasaki University Hospital.** - Nagasaki (Nagasaki)
 - K. Maemura (Cardiovascular Medicine)

- **Kyoto University Hospital** - Kyoto (Kyoto)
 - Y. Yamashita (Cardiovascular Medicine)
- **Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center** - Amagasaki (Hyogo)
 - Y. Sato (Cardiology)
- **Kokura Memorial Hospital** - Kitakyushu (Fukuoka)
 - S. Hiramori (Cardiology)
- **Japanese Red Cross Wakayama Medical Center** - Wakayama (Wakayama)
 - T. (Cardiology)
- **Gunma University Hospital** - Maebashi (Gunma)
 - N. Koitabashi (Cardiovascular Medicine)
- **Kumamoto University Hospital** - Kumamoto (Kumamoto)
 - K. Tsujita (Cardiovascular Medicine)
- **Osaka Saiseikai Noe Hospital** - Osaka (Osaka)
 - T. Izumi (Cardiology)
- **Mie University Hospital** - Tsu (Mie)
 - Y. Ogihara (Cardiology)
- **Pauls Stradins University Hospital** - Riga (Riga)
 - A. Skride (Cardiology)
- **University Cardiology Clinic, Faculty of Medicine** - Skopje (Skopje)
 - M. Bosevski (Institute for Cardiovascular Diseases)
- **PHI University Clinic of Pulmology and Allergy Skopje** - Skopje (Skopje)
 - M. Zdraveska (Asthma)
- **Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga** - Santa María da Feira (Santa María da Feira)
 - J. Meireles (Internal Medicine)
- **Hospital General de Santo Antonio Porto** - Porto (Porto)
 - F. Gonçalves (Internal Medicine)
- **Centro Hospitalar Gaia/Espinho, EPE** - Vila Nova de Gaia (Vila Nova de Gaia)
 - M. de Sousa (Internal Medicine)
- **Hospital Garcia de Orta** - Almada (Setúbal)
 - M. Ferreira (Internal Medicine)
- **Hospital Pedro Hispano** - Senhora da Hora (Matosinhos)
 - C. Guedes (Medicine)
- **University Hospital of Geneva** - Geneva (Geneva)
 - H. Bounameaux (Angiology and Haemostasis)
- **Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)** - Lausanne (Lausanne)
 - L. Mazzolai (Angiology)
- **Evanston NorthShore University HealthSystem** - Evanston (Illinois)
 - A. Tafur (Medicine and Vascular Medicine)
- **NewYork-Presbyterian / Columbia University Medical Center** - New York (New York)
 - B. Bikdeli (Cardiology)

- **Yale University School of Medicine** - New Haven (Connecticut)
 - C. Ochoa (Vascular Surgery)
 - A. Lee (Internal Medicine)
- **Massachusetts General Hospital** - Boston (Boston)
 - I. Weinberg (Cardiology)
- **Northwell Health System** - Manhasset (New York)
 - A. Galmer (Cardiology)
- **Medical College of Wisconsin** - Milwaukee (Wisconsin)
 - K. Cohoon (Cardiovascular Medicine)
- **Hanoi Medical University Hospital** - Hanoi (Hanoi)
 - H. Bui (Scientific Research Management)
- **Bach Mai Hospital** - Hanoi (Dong Da)
 - K. Pham (Cardiology)
- **Viet Duc Hospital** - Hanoi (Hoan Kiem)
 - G. Tran (General Surgery)
- **Cho Ray Hospital** - Ho Chi Minh (Ho Chi Minh)
 - S. Nguyen (Hematology)
- **Huu Nghi Hospital** - Ha Noi City (Ha Noi)
 - A. Nguyen (Intensive Care and Poisoning Control Department)

Anexo III: Hoja de información al paciente y consentimiento informado

Información al paciente para un estudio sin ningún procedimiento invasivo.

Proyecto de investigación titulado: REGISTRO INFORMATIZADO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA (RIETE).

Investigador principal: Dr. Manuel Monreal Bosch. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

Auspicios: Fundación para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España (FUENTE), Fundación Española de Medicina Interna (FEMI) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es proporcionar información en Internet que ayude a los médicos a evaluar las diversas opciones para el tratamiento de sus pacientes. Concretamente, disminuir la mortalidad, disminuir la frecuencia de recidivas tromboembólicas y también las complicaciones hemorrágicas.

Como objetivo adicional se pretende también incrementar nuestro conocimiento de la enfermedad, incluyendo información sobre la epidemiología, diagnóstico, profilaxis y tratamiento.

Beneficios:

Es posible que usted no obtenga un beneficio directo a corto plazo de su participación en este estudio. Sin embargo, puede permitir la identificación de factores relacionados con la evolución clínica de su enfermedad de la que, usted y otras personas que la padecen, podrían beneficiarse en un futuro al contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

Procedimientos del estudio:

Se trata de un estudio observacional y no intervencionista, en la que participan pacientes diagnosticados de una trombosis venosa profunda (TVP), una embolia pulmonar (EP) y/o una trombosis venosa superficial (TVS) confirmada por diagnóstico objetivo (ecografía, venografía, pletismografía o resonancia magnética para TVP), (gammagrafía pulmonar,

TAC, arteriografía o ecocardiograma para EP) y (ecografía para TVS) de cada uno de los centros hospitalarios colaboradores y que tengan un seguimiento clínico y analítico adecuado.

El estudio está promovido por la Fundación para el Estudio de la Enfermedad Tromboembólica en España (FUENTE), cuyo Presidente es el Dr. Manuel Monreal Bosch.

Se pretende incluir el máximo número de pacientes con TVP, EP y/o TVS que serán seguidos periódicamente, según la práctica clínica habitual. El estudio es independiente de la industria farmacéutica, no cuenta con financiación externa para su realización y, únicamente pretende recoger datos clínicos y analíticos habituales en el seguimiento de su enfermedad.

Usted podrá participar en el estudio si ha sido diagnosticado/a de TVP, EP y/o TVS, y da su consentimiento para que sus datos sean incluidos en una base de datos diseñada a tal efecto.

Se recogerán datos de filiación, fecha de diagnóstico de la enfermedad, características clínicas de la enfermedad al comienzo y durante su evolución, fecha de la aparición de los distintos signos y síntomas, parámetros analíticos generales, tratamientos realizados y la respuesta a los mismos, así como la aparición de posibles complicaciones clínicas. Todos los parámetros se recogerán durante los primeros 3 meses del tratamiento antitrombótico.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el Centro Coordinador del Registro, S&H Medical Science Service. El acceso a dicha información quedará restringido al personal del propio estudio, designado al efecto, o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, Dr. Teléfono :

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Desde el pasado 25 de mayo de 2018 es de plena aplicación la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD). Por ello, es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.
- Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).
- El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.
- Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con el promotor a través de la siguiente dirección de correo electrónico: riete@shmedical.es

**MODELO CONSENTIMIENTO INFORMADO REGISTRO
INFORMATIZADO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA.**

REGISTRO RIETE

He sido informado por mi médico sobre la existencia de una base de datos denominada: "Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembolica" (Registro RIETE), que pretende contribuir a ayudar a los médicos a evaluar las opciones de tratamiento para mi enfermedad, así como mejorar el conocimiento de la enfermedad.

Por la presente autorizo que toda la información relacionada con mi enfermedad (pruebas de diagnóstico, datos de laboratorio, tratamientos administrados y la evolución clínica) pueda ser introducida en esta base de datos (Registro RIETE).

Cualquier información que se obtiene en relación con esta base de datos y que se pueda identificar conmigo, tendrá carácter confidencial y conforme con la ley en vigor.

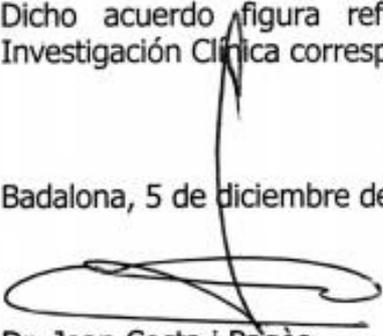
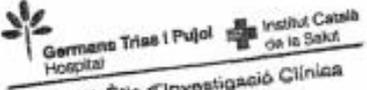
Yo conozco la naturaleza y el propósito de esta base de datos y me han explicado todo lo necesario y he tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Nombre:.....

Firma:.....

Fecha:.....

Anexo IV: Autorización del Comité Ético de Investigación Clínica

 <p>Germans Trias i Pujol Hospital</p>	 <p>Institut Català de la Salut</p>
AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	
<p>Dr. Joan Costa i Pagès, como Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol</p>	
CERTIFICO:	
<p>Que ha sido sometido a este Comité para su aceptación el Protocolo de Investigación: "REGISTRO INFORMATIZADO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA (RIETE)."</p>	
<p>Que una vez estudiado dicho Protocolo, así como la capacidad del equipo investigador y medios disponibles del Centro, este Comité acepta el mismo y su conducción en nuestro centro por el Dr. Manuel MONREAL como Investigador Principal.</p>	
<p>Dicho acuerdo figura referenciado en el Acta del Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente a la reunión celebrada el 5.12.2006.</p>	
<p>Badalona, 5 de diciembre de 2006.</p>	
 <p>Dr. Joan Costa i Pagès VICEPRESIDENTE DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA</p>	 <p>Comité Ético d'Investigació Clínica</p>

Anexo V: Clasificación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a MAYRA HAWKINS CARRANZA

Vista la solicitud formulada con fecha **3 de octubre de 2013**, por **D^a MAYRA HAWKINS CARRANZA**, en representación de **S&H MEDICAL SCIENCE SERVICE (CENTRO COORDINADOR DEL REGISTRO)** para la clasificación del estudio titulado "**Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE)**" y cuyo promotor es **DR. MANUEL MONREAL BOSCH**, se emite resolución a tenor de los siguientes antecedentes.

Con fecha **10 de octubre de 2013**, se emite propuesta de resolución, otorgando un plazo de quince días al solicitante para presentar alegaciones. Con fecha **21 de octubre de 2013**, el solicitante ha presentado escrito de alegaciones en el que en resumen manifiesta:

Se aclaran aspectos relacionados con los objetivos y variables del estudio y se acepta la justificación por la que se esclarece que no es necesario estudiar los medicamentos como factor de exposición fundamental para llevarlo a cabo.

Por todo ello, el Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Observacional No Posautorización**" (abreviado como No-EPA).

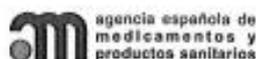
Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA) ⁽²⁾, pero sí es necesario presentarlo a un CEIC acreditado en nuestro país y obtener su dictamen favorable.

El promotor tendrá que informar a los responsables de las entidades proveedoras de servicios sanitarios donde se lleve a cabo el estudio y les entregará copia del protocolo y de los documentos que acrediten la aprobación por parte del CEIC y, en su caso, la clasificación de la AEMPS. Asimismo estos documentos se entregarán a los órganos competentes de las CC.AA., cuando sea requerido. La gestión y formalización del contrato estará sujeta a los requisitos específicos de cada Comunidad Autónoma.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽³⁾

Madrid, a 5 de noviembre de 2013

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacepi@amemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Anexo VI: Índice de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1.	Factores de riesgo de ETV identificados por la ACCP 2008.....	30
Tabla 2.	Factores de riesgo para hemorragia postoperatoria.....	45
Tabla 3.	Modelo de estratificación del riesgo propuesto por Caprini en 2.005	51
Tabla 4.	Modelo de Kucher para la evaluación del riesgo de ETV.....	52
Tabla 5.	Modelo de Iannuzzi para la evaluación del riesgo de ETV.....	53
Tabla 6.	Distribución de los pacientes por tipo de cirugía	100
Tabla 7.	Descripción de los pacientes intervenidos por cirugía no oncológica	101
Tabla 8.	Tiempo y forma de presentación de la ETV por tipo de cirugía.....	103
Tabla 9.	Análisis de supervivencia global.....	104
Tabla 10.	Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV antes y después de 7 días. Resultados del análisis bivalente	106
Tabla 11.	Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV antes y después de 28 días. Resultados del análisis bivalente	109
Tabla 12.	Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV. Resultados de la regresión logística multinomial	110
Tabla 13.	Forma de presentación de la ETV por tipo de cirugía.....	111
Tabla 14.	Tablas de supervivencia	114
Tabla 15.	Variables relacionadas con la forma de presentación.	117
Tabla 16.	Variables relacionadas con la forma de presentación. Resultados del análisis multivariante.....	118
Tabla 17.	Tromboprofilaxis y su duración por tipo de cirugía.....	119
Tabla 18.	Tablas de supervivencia	120
Tabla 19.	Tablas de supervivencia	124
Tabla 20.	Variables relacionadas con la administración de tromboprofilaxis en la cirugía. Resultados del análisis bivalente.....	127
Tabla 21.	Variables relacionadas con la administración de tromboprofilaxis en la cirugía. Resultados del análisis multivariante	128
Tabla 22.	Eventos durante el seguimiento.....	129
Tabla 23.	Distribución de los pacientes por localización del cáncer.....	130
Tabla 24.	Descripción de los pacientes intervenidos por cirugía oncológica	131
Tabla 25.	Momento de presentación de la ETV por localización del cáncer	133
Tabla 26.	Análisis de supervivencia global	134
Tabla 27.	Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV antes y después de 7 días. Resultados del análisis bivalente	136
Tabla 28.	Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV antes y después de 28 días. Resultados del análisis bivalente	139
Tabla 29.	Variables relacionadas con el tiempo de aparición de la ETV. Resultados de la regresión logística multinomial	140

Anexos

Tabla 30. Forma de presentación de la ETV por localización del cáncer	141
Tabla 31. Tablas de supervivencia	144
Tabla 32. Variables relacionadas con la forma de presentación. Resultados del análisis bivalente	147
Tabla 33. Variables relacionadas con la forma de presentación. Resultados del análisis multivalente.....	148
Tabla 34. Tromboprofilaxis y su duración por localización del cáncer	148
Tabla 35. Tablas de supervivencia	149
Tabla 36. Tablas de supervivencia	153
Tabla 37. Variables relacionadas on la administración de tromboprofilaxis en la cirugía oncológica. Resultados del análisis bivalente	156
Tabla 38. Variables relacionadas on la administración de tromboprofilaxis en la cirugía oncológica. Resultados del análisis multivalente.....	157
Tabla 39. Eventos durante el seguimiento.....	157
Tabla 40. Comparativa principales características entre grupo de cirugía oncológica y no oncológica.....	158
Tabla 41. Tablas de supervivencia	161

Figuras

Figura 1. Etiopatogenia de la ETV. Triada de Virchow	28
Figura 2.Trombosis venosa profunda. Formación de un trombo.	35
Figura 3.Trombosis venosa profunda.	36
Figura 4.Embolismo pulmonar.	36
Figura 5.Web del registro RIETE	88
Figura 6. Diagrama de flujo.....	99
Figura 7. N° de casos de ETV detectados tras la cirugía	102
Figura 8. N° de casos acumulados de ETV tras la cirugía.....	102
Figura 9. Función de supervivencia y de riesgo acumulado.....	104
Figura 10. Porcentaje de casos detectados antes y después de 7 días por tipo de cirugía	105
Figura 11. Porcentaje de casos detectados antes y después de 28 días por tipo de cirugía	107
Figura 12. N° de casos de ETV tras la cirugía y forma de presentación	112
Figura 13. N° de casos acumulados de ETV tras la cirugía y forma de presentación ..	112
Figura 14. N° de casos de ETV tras la cirugía según la forma de presentación	113
Figura 15. Función de supervivencia y riesgo acumulado según la forma de presentación	115
Figura 16. Función de riesgo acumulada, según forma de presentación.....	115
Figura 17. Funciones de Supervivencia por administración de tromboprofilaxis en la cirugía.....	121
Figura 18. Función de riesgo acumulada, por administración de tromboprofilaxis.....	122
Figura 19. Casos de ETV desde la intervención y administración según el momento de presentación.....	123

Figura 20. Casos de ETV acumulados desde la intervención según el momento de presentación	123
Figura 21. Función de supervivencia por duración de la tromboprofilaxis.....	125
Figura 22. Función de riesgo acumulada, por duración de la tromboprofilaxis	126
Figura 23. N° de casos de ETV tras cirugía oncológica	132
Figura 24. N° de casos acumulados de ETV tras cirugía oncológica	132
Figura 25. Función de supervivencia y de riesgo acumulado.....	134
Figura 26. Porcentaje de casos detectados antes y después de 7 días por localización del cáncer.....	135
Figura 27. Porcentaje de casos detectados antes y después de 28 días según la localización del cáncer.....	138
Figura 28. N° de casos de ETV tras cirugía oncológica por forma de presentación	142
Figura 29. N° de casos acumulados de ETV tras cirugía oncológica	142
Figura 30. N° de casos de ETV tras cirugía oncológica	143
Figura 31. Función de supervivencia y riesgo acumulado por forma de presentación de la ETV	145
Figura 32. Función de riesgo acumulada, según forma de presentación.....	145
Figura 33. Funciones de Supervivencia por administración de tromboprofilaxis en la cirugía	150
Figura 34. Función de riesgo acumulada, por administración de tromboprofilaxis	151
Figura 35. Casos de ETV desde la intervención y administración de tromboprofilaxis	152
Figura 36. Casos acumulados de ETV desde la intervención y administración de tromboprofilaxis	152
Figura 37. Función de supervivencia por duración de la tromboprofilaxis.....	154
Figura 38. Función de riesgo acumulada, por duración de la tromboprofilaxis.....	154
Figura 39. Porcentaje de casos de ETV por momento de presentación (≤ 7 , > 7 días) y grupo quirúrgico	159
Figura 40. Porcentaje de casos de ETV por momento de presentación (≤ 28 , >28 días) y grupo quirúrgico	159
Figura 41. Comparativa del momento de presentación de ETV por semana y grupo quirúrgico	160
Figura 42. Función de supervivencia por tipo de cirugía	162
Figura 43. Función de riesgo acumulado por tipo de cirugía	162
Figura 44. Caso de EP o TVP+EP por semanas desde la cirugía y grupo quirúrgico...	163
Figura 45. Caso de TVP por semanas desde la cirugía y grupo quirúrgico	164