



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

# TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Diferencias de sexo en los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante de la enfermedad tromboembólica diagnosticados en el Hospital General Universitario de Alicante.**

**Alumno: García Brotons, María Pilar**

(Firma alumno aquí)

**Tutor: Hernández Blasco, Luis Manuel**

(Firma tutor aquí)

Curso: 2014-2015

## RESUMEN

La Enfermedad Tromboembólica (ETE) es un diagnóstico común con importante morbilidad y mortalidad. Las guías de tratamiento actuales se basan en estudios que establecen cuál es el mejor tratamiento anticoagulante de inicio y la necesidad de un tratamiento de mantenimiento, pero no establecen la duración ideal del mismo. Las recomendaciones de duración están basadas en los efectos adversos del tratamiento observados en los ensayos clínicos, como hemorragia grave y mortalidad por otra causa, frente a ETE recurrente. Asimismo, se ha observado una mayor tasa de sangrado durante el tratamiento anticoagulante y menor tasa de recidivas de ETE tras suspender el tratamiento en las mujeres, lo que sugiere que la intensidad/duración del tratamiento podría ser diferente según el sexo.

Utilizaremos el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica para comprobar las diferencias entre sexo de la tasa de recurrencias de ETE, eventos de sangrado mayor, y su impacto en la mortalidad durante el tratamiento anticoagulante en los sujetos diagnosticados de ETE en el Hospital General Universitario de Alicante desde 1996 hasta 2015.

Palabras clave:

Enfermedad Tromboembólica, tromboembolismo pulmonar, género, tiempo de tratamiento, hemorragia y anticoagulantes.

## SUMMARY

Thromboembolic disease is a common diagnosis with significant morbidity and mortality. The current treatment guidelines are based on studies that establish how best anticoagulant therapy start and the need for maintenance treatment, but do not establish the ideal duration and the recommendations of duration are based on the adverse effects of observed treatment in clinical trials as major bleeding and mortality from other causes recurrent against thromboembolism. Also, there has been a higher rate of bleeding during anticoagulant therapy and lower rate of recurrence after stopping treatment venous thromboembolism (VTE) in women, suggesting that the intensity / duration of treatment may be different according to sex.

We use the computerized register of thromboembolic disease to test for differences between sex in the rate of recurrence of VTE, major bleeding events and their impact on mortality during anticoagulant therapy in subjects diagnosed of Thromboembolic disease in the General University Hospital of Alicante from 1996-2015.

Key words:

Thromboembolism, pulmonary embolism, gender, length of treatment, bleeding and anticoagulants.

## ABREVIATURAS

<b>ETE</b>	Enfermedad Tromboembólica
<b>TEP</b>	Tromboembolismo Pulmonar
<b>EP</b>	Embolismo pulmonar
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>ETV</b>	Enfermedad Tromboembólica Venosa
<b>VTE</b>	Venous thromboembolism
<b>RIETE</b>	Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica
<b>HGUA</b>	Hospital General Universitario de Alicante
<b>HBPM</b>	Heparina de Bajo peso molecular
<b>GRD</b>	Grupos Relacionados por le Diagnóstico
<b>sc</b>	Subcutánea
<b>iv</b>	Intravenosa



## ÍNDICE

Resumen	página 1
Summary	página 2
Abreviaturas	página 3
Introducción	página 5-6
Hipótesis y objetivos	página 7
Metodología	páginas 8-9
Aspectos éticos	página 10
Plan de trabajo	página 11-12
Marco estratégico	página 13
Medios disponibles	página 14
Resultados preliminares	páginas 15-19
Consideraciones finales y recomendaciones	página 20
Bibliografía	páginas 21-23
Anexo	páginas 24-25



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica (ETE) es un diagnóstico común con importante morbilidad y mortalidad. Las guías de tratamiento actuales recomiendan iniciar el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM), Fondaparinux o heparina no fraccionada, seguida de anticoagulación a largo plazo, que es por lo general realizada con antagonistas de la vitamina K [1]. La necesidad para la terapia a largo plazo y la intensidad de anticoagulación ha sido establecida por una serie de ensayos clínicos aleatorios, aunque la duración de la terapia no queda bien definida [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. La mayoría de los ensayos clínicos permiten evaluar los eventos mortales hemorrágicos o no y las recomendaciones se basan principalmente en las tasas de ETE recurrente frente a hemorragia grave y mortalidad por cualquier causa.

Después de interrumpir la anticoagulación, una serie de estudios informaron de una menor tasa de recidivas de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en mujeres que en hombres [9, 10, 11, 12, 13]. Diversos estudios han observado que las mujeres con ETE presentan aumento del riesgo de hemorragia grave en el curso de la terapia [14] y, al comparar la eficacia y la seguridad de los nuevos anticoagulantes con la anticoagulación estándar, también se observó un aumento de eventos hemorrágicos en mujeres [15, 16, 17, 18]. De esta forma, la menor tasa de recidivas y la tasa más alta de sangrado en las mujeres sugieren que una estrategia menos agresiva (o de menor duración del tratamiento anticoagulante) podría reducir el sangrado más de lo que aumentaría la ETE recurrente. Blanco Molina et al realizaron un estudio para demostrar esto y sus resultados no fueron concluyentes en relación con el sexo y el riesgo de padecer hemorragia o muerte ya que, aunque en las mujeres se presentaron menos recurrencias de trombosis venosa profunda (TVP) y más hemorragias que en los hombres durante el curso de la anticoagulación, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas teniendo en cuenta solo el género; pudiéndose explicar por otras características más comunes en el sexo femenino y las diferencias en la elección del tratamiento. Por este motivo, el objetivo de este estudio es evaluar la tasa de recurrencias de ETE, eventos de sangrado mayor, y su impacto en la mortalidad durante el curso de anticoagulación en función del

sexo en una muestra más homogénea sobre una población recogida en el Hospital Universitario General de Alicante (HGUA), dónde se sigue un protocolo estándar de tratamiento análogo entre sexos.

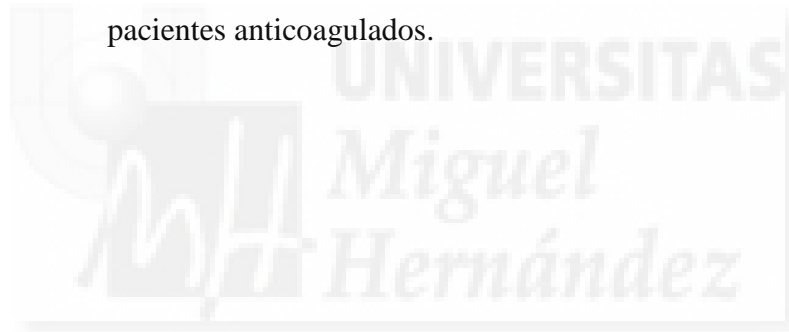


## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

El objetivo principal de este estudio es comparar en función del sexo la tasa de recurrencias de ETE, los eventos de sangrado mayor y su impacto en la mortalidad durante el tratamiento anticoagulante en la población del departamento de salud 19 (Hospital General de Alicante) de la Comunidad Valenciana.

Los objetivos secundarios son:

- Describir:
  - las características de los pacientes diagnosticados de ETE
  - el tratamiento agudo y crónico y la duración del mismo
- Comprobar la evolución de estos pacientes:
  - determinar las causas relacionadas con la mortalidad durante el curso de la anticoagulación (que no fuese sangrado mayor)
  - evaluar las zonas de sangrado más frecuentes en estos pacientes anticoagulados.





## METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional retrospectivo utilizando los pacientes diagnosticados de TEP en el HGUA desde 1996 hasta junio de 2015.

Para ello se utilizan las *fichas de registro* recogidas de forma retrospectiva a los pacientes con diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP) y/o TVP en cualquier servicio del HGUA desde 1996 (ver Anexo 1 y 2). Todos los pacientes han sido seguidos en la consulta externa y se han recogido las tasas de incidencia de ETE recurrente, hemorragia grave, mortalidad y causa de la misma durante al menos los primeros 12 meses.

Las variables recogidas son: sexo, edad, peso corporal y altura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, existencia o no de enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca crónica, otras enfermedades, niveles de creatinina anormales, método diagnóstico, factores de riesgo de ETE y ETE previa, hemorragia mayor reciente, tratamiento con heparina de bajo peso molecular (generalmente Clexane<sup>®</sup>) y dosis o heparina no fraccionada y dosis, terapia de mantenimiento y control, inserción de un filtro de vena cava inferior, complicaciones durante el tratamiento crónico, si hubo hemorragia, tipo de hemorragia, lugar, tratamiento, otras complicaciones y tratamiento de las mismas, y éxitos o no.

Posteriormente se asignó un número de identificación único a cada paciente para mantener la confidencialidad. Desde el 2003 estos datos son informatizados, introduciéndose en la base de datos del Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica (RIETE).

El RIETE es un registro observacional de pacientes con síntomas y diagnóstico de ETE constante, multicéntrico e internacional. Se inició en España en 2001, y 6 años más tarde la base de datos fue traducida al inglés con el objetivo de ampliar el Registro a otros países para que, en última instancia, los médicos en todo el mundo puedan utilizar la base de datos para seleccionar el tratamiento más adecuado para sus pacientes. Los datos de RIETE han sido utilizados para evaluar los resultados después de ETE aguda, frecuencia de ETE recurrente, hemorragia grave, la mortalidad y factores de riesgo para ETE [13, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Sin embargo, para conseguir una muestra más homogénea, en este estudio solo utilizaremos los

datos introducidos por el HGUA desde 2003 (cuando este hospital comenzó a participar en el proyecto RIETE) hasta junio 2015. Para su estudio, estos datos son exportados al programa informático SPSS, que permite realizar un análisis de la varianza o ANOVA y diferentes test no paramétricos para comparar medias y medianas en las variables continuas. Las variables categóricas serán comparadas utilizando el test de Chi-cuadrado. Se considerará estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ . Los resultados serán evaluados según la literatura publicada y la opinión de un experto.



## **ASPECTOS ÉTICOS**

Todos los pacientes recogidos figuran en la firma del consentimiento de conformidad de su participación, oral o por escrito, de acuerdo con la normativa del Comité de Ética del Hospital General de Alicante.

Cabe destacar que este proyecto consta con la conformidad del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de este hospital.



## PLAN DE TRABAJO Y PROYECTO DEL ESTUDIO

### 1) Recogida de datos:

Desde 1996 se han recogido de forma retrospectiva los pacientes diagnosticados de TEP en el HGUA a través de múltiples fuentes de información (ingresos hospitalarios, solicitud de pruebas diagnósticas – angioTAC torácicos, gammagrafía pulmonar, autopsias,...- y listados de altas codificados por GRD a través del servicio de Admisión). Al sujeto seleccionado se le informa tanto verbalmente como por escrito del uso que se va a realizar de sus datos y éste (o un familiar) firma el consentimiento informado para posteriormente realizar una *ficha de registro*. Las historias clínicas de todos estos pacientes fueron revisadas por 2 neumólogos con experiencia en el manejo de pacientes con TEP, siguiendo una hoja protocolizada con definición previa de las variables, recogiendo los datos más próximos al inicio de la sospecha de TEP, incluyendo aspectos de la anamnesis, los antecedentes consultados en su historia clínica (tanto digital como en papel), exploración física, analítica, coagulación, gasometría arterial, radiografías de tórax posteroanterior y lateral, electrocardiograma, así como las imágenes de las pruebas diagnósticas realizadas para confirmar/descartar el embolismo pulmonar, que también volvieron a ser estudiadas. Se completaron hasta la última fecha disponible los datos sobre la evolución de estos pacientes.

Posteriormente se mantiene un seguimiento durante al menos 12 meses, recogiendo los datos correspondientes a la evolución del paciente durante el tratamiento de mantenimiento.

2) A cada paciente se le asigna un número y aquellos recogidos desde 2003 son introducidos en la base de datos RIETE: las *fichas de registro* son informatizadas a través de la web [www.riete.org](http://www.riete.org). En este volcado de datos participan otros servicios como medicina interna, la unidad de cuidados intensivos y oncología, con lo que se engloba prácticamente todos los diagnósticos de ETE del HGUA.

3) Con la ayuda del Dr. Hernández, se solicita los datos del registro introducidos por el HGUA en RIETE desde 2003 hasta junio 2015 mediante la realización de un informe que explica el uso de los estos y se envía de

forma digital al coordinador de RIETE de España para su aceptación y consentimiento.

4) Volcado de datos al programa SPSS: Los datos facilitados por RIETE se filtran al programa SPSS, utilizando las variables con la nomenclatura y características adecuadas. Además, se genera una base de datos común junto con los datos de las *fichas de registro* realizadas desde 1996. Para ello se precisó del ordenador personal del investigador principal (P García).

5) Análisis estadístico: se realizaron los análisis necesarios utilizando el programa SPSS.

6) Escritura y publicación de los resultados obtenidos en el estudio.

Proyecto de participantes y duración del estudio:

RESPONSABLE:			MESES											
Objetivo	Actividades/Tareas	Participantes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Objetivo 1: recogida de datos	Recopilación de datos del sujeto en la ficha de recogida hasta junio 2015	Nacho Gayá García-Manso Irene Rodriguez Galan Mar García Rodenas *Realizado en HGUA	x	x	x	x								
	Pasar datos de las fichas a base RIETE de forma electrónica	Irene Rodriguez Galan Nacho Gayá García-Manso	x	x	x	x								
	Solicitud a RIETE de los datos de los sujetos incluidos por el HGUA	Luis Hernandez Blasco Pilar García Brotons				x								
	Pasar los datos al programa SPSS	Nacho Gayá García-Manso Pilar García Brotons Mar García Rodenas					x	x						
Objetivo 2	Analisis estadístico	Pilar García Brotons Luis Hernandez Blasco							x	x	x			
Objetivo 3	Escritura y publicación resultados del estudio	Pilar García Brotons Mar García Rodenas Luis Hernandez Blasco										x	x	x
Objetivo 4	Defensa de las publicaciones	Pilar García Brotons Mar García Rodenas												→

Los médicos Nacho Gayá García-Manso, Irene Rodriguez Galan y Mar García Rodenas son residentes del HGUA. Se trata de investigadores colaboradores que participan en éste proyecto.

## **MARCO ESTRATÉGICO**

Aunque existen Protocolos y Recomendaciones Nacionales e Internacionales sobre la duración de la profilaxis secundaria de la ETE, no se tienen datos de la práctica actual ni de la evolución de dicho tratamiento anticoagulante en nuestro Departamento de Salud. Ante la inexistencia de datos de duración en el tiempo de la anticoagulación en la enfermedad tromboembólica y la frecuencia de la misma, es prioritario valorar cuándo se puede disminuir el tiempo de tratamiento.

Si este estudio resulta estadísticamente significativo, debería valorarse que las mujeres con esta enfermedad pueden beneficiarse de la suspensión del tratamiento anticoagulante antes que los varones, disminuyendo los efectos adversos y el coste sanitario que esto supone.



## **MEDIOS DISPONIBLES**

Para la realización de este proyecto precisamos del acceso a los datos de los pacientes para completar y revisar los datos de las *fichas de registro* desde 1996. Además, la colaboración con el proyecto RIETE de este hospital es imprescindible para obtener los datos de esta base que recogen sujetos desde 2003 hasta junio 2015.

También es necesario un sistema informático con el programa SPSS instalado y vigente, junto con los conocimientos y la habilidad práctica para utilizarlo y realizar el análisis estadístico del estudio. De esta forma, se precisa del ordenador personal del investigador principal y los conocimientos adquiridos en el curso de éste Máster de medicina clínica de la UMH.

Otros medios imprescindibles para la realización de este proyecto son la colaboración de especialistas y residentes del HGUA en la realización de las *fichas de registro* que permiten la creación del registro RIETE.



## RESULTADOS PRELIMINARES

Disponemos de una muestra anterior a la descargada del registro RIETE de pacientes recogidos desde 1996 hasta 1999. En ésta se encuentran caracterizados 202 pacientes diagnosticados de TEP, 85 de ellos (42.1%) presentaron concomitantemente TVP. La edad media fue de 67 años, con una distribución por edades que no sigue la ley normal y que se representa en la Tabla 1.

<25 a	26 – 40 a	41 – 55 a	56 – 70 a	71 – 85 a	>85 a
3	10	30	62	82	15

**Tabla 1.** Distribución por edades de los sujetos diagnosticados de TEP entre 1996 y 1999.

Antecedentes	TEP (N=202)
PRESENTES	168 (83%)
Inmovilización	102 (51%)
Edad avanzada	101 (50%)
Cirugía previa	54 (27%)
Obesidad	52 (26%)
ETV previa	45 (22%)
Carcinoma	42 (21%)
Hemiplejía	17 (8%)
EPOC	16 (8%)
ICC	17 (8%)
Quemaduras	1 (0,5%)
Coagulopatía	5 (2,5%)
Shock/SDRA	2 (1%)
Anovulatorios	2 (1%)
Parto y Puerperio	1 (0,5%)
Policitemia	1 (0,5%)
Trombocitosis	1 (0,5%)

**Tabla 2.** Antecedentes personales en los sujetos diagnosticados de TEP entre 1996 y 1999.

De estos pacientes, 95 (47%) son varones y 107 (53%) mujeres; 55 fumadores y 112 no fumador. Entre los factores de riesgo es más frecuente la edad avanzada, la inmovilización, cirugía previa, obesidad y ETE previa [Tabla 2].

La forma de presentación predominante es la aguda y ambulatoria. Sobre todo se manifiesta con disnea y dolor pleurítico, menos frecuente es la aparición de tos, hemoptisis, dolor retroesternal y síncope. En la mitad de los casos se observó taquipnea y taquicardia. Fue menos frecuente la aparición de

hipotensión, sudoración, crepitantes, fiebre o signos de TVP [Tabla 3].



CLINICA	TEP (n=201)
INICIO	
Ambulante	149 (74%)
Hospitalizado	53 (26%)
DISNEA	165 (82%)
DOLOR PLEURITICO	96 (48%)
TOS	70 (35%)
HEMOPTISIS	30 (15%)
DOLOR RETROEST.	30 (15%)
SINCOPE	43 (21%)
TAQUIPNEA	101 (50%)*
TAQUICARDIA	71 (35%)**
HIPOTENSION	18 (20%)
SUDORACION	42 (21%)
CREPITANTES	109 (54%)
PIEBRE	35 (17%)
SIGNOS TVP	69 (34%)
CURSO CLINICO	
Agudo	107 (53%)
Subagudo	56 (28%)
Crónico	38 (19%)

**Tabla 3.** Características clínicas de los pacientes diagnosticados de TEP entre 1996 y 1999 .  
\*Frecuencia respiratoria:  $24 \pm 8$  ( $\geq 20$  rpm: 68/89, 76%), \*\*Frecuencia cardiaca:  $93 \pm 21$  ( $\geq 100$  lpm: 36/89, 40%).

Tratamiento	TEP (202)
Heparina I.V.	140 (69%)
HBPM S.C.	66 (33%)
Trombolíticos	9 (4,5 %)
Filtro de vena cava	9 (4,5 %)

**Tabla 4.** Tratamiento anticoagulante agudo de los sujetos diagnosticados entre 1996 y 1999.

Tras el diagnóstico el tratamiento utilizado en estos pacientes predominantemente es la Heparina no fraccionada iv, seguida de la HBPM, trombolíticos y filtro de vena cava [Tabla 4].

Solo se han registrado 6 hemorragias significativas durante el seguimiento con tratamiento anticoagulante y 5 hemorragias leves. Tras 1 año de evolución, 120 permanecen vivos, 58 fallecieron y se han perdido

los datos de 15 sujetos. Pese a que no disponemos de datos sobre el sexo de estos pacientes ni del tratamiento de mantenimiento, podemos

concluir que el tratamiento anticoagulante aporta más beneficio que complicaciones porque el número de hemorragias registradas es muy bajo, mientras que el 22% de los pacientes diagnosticados de TEP previamente habían presentado otra manifestación de ETE, por lo que la probabilidad de desarrollar un nuevo evento es mayor de que se produzca un sangrado grave por la anticoagulación, independientemente del sexo.

Por otro lado, se ha realizado otros análisis preliminares de los valores obtenidos con los datos recogidos por el registro RIETE del HGUA desde 2003 hasta diciembre 2014. De estos datos, solo se han analizado los pacientes que presentan datos de seguimiento de al menos 12 meses. En este segundo análisis en total se han recogido 431 pacientes, 216 varones y 215 mujeres. La distribución por edad no sigue una ley normal, con una mediana de 72 años y una distribución por edades que se muestra en la tabla 5.

<25 a	26 – 40 a	41 – 55 a	56 – 70 a	71 – 85 a	>85 a
3	39	57	101	191	40

**Tabla 5.** Distribución por edades de los sujetos seguidos durante 1 año recogidos entre 2003 y 2004.

Entre los antecedentes de esta población destaca que, pese a que solo tenían antecedentes de TVP o embolismo pulmonar (EP) el 12 %, en el momento del diagnóstico un 49% presenta TVP concomitante a TEP. Además, es más frecuente el antecedente de carcinoma que el de inmovilización y el de intervención quirúrgica [Tabla 6].

Antecedentes	TEP (N = 431)	Hombres	Mujeres
Diagnóstico TVP al mismo tiempo que TEP	211 (49%)	108	95
Carcinoma	121 (28%)	78	43
Inmovilización hace menos 2 meses	102 (24%)	40	62
EPOC	70 (16%)	47	23
Cirugía hace menos 2 meses	54 (13 %)	31	23
TVP o EP previo	51 (12%)	27	24
Insuficiencia cardíaca	47 (11%)	19	28
Inmovilización por demencia-depresión	22 (5%)	5	17
Tratamiento hormonal	16 (4%)	1	15
Coagulopatía	13 (3%)	9	4
Ictus agudo	6 (1%)	3	3
Embarazo	5 (1%)	0	5
Viaje $\geq$ 6 horas	3 (0.7%)	3	0
Síndrome antifosfolípido	3 (0.7%)	1	2
Puerperio	1 (0.2%)	0	1

**Tabla 6.** Antecedentes de los sujetos diagnosticados de TEP entre 2003 y 2014 en el HGUA.

La sintomatología más frecuente en esta población es la disnea, seguida del dolor torácico. Menos frecuente es la aparición de tos, síncope, estado mental alterado, fiebre o hemoptisis [Tabla 7]

CLINICA	TEP (N=429)
Disnea	346 (81%)
Dolor torácico	172 (40%)
Tos	112 (26%)
Síncope	89 (21%)
Estado mental alterado	44 (10%)
Fiebre	39 (9%)
Hemoptisis	36 (8%)

**Tabla 7.** Características clínicas de los pacientes diagnosticados de TEP entre 2003 y 2014.

Todos los pacientes fueron tratados en la fase aguda y crónica, aunque no se dispone de datos respecto al tipo de tratamiento. Se instauró el filtro de vena cava en 11 sujetos (3%).

Tras un año de evolución las complicaciones principales del tromboembolismo durante el tratamiento han sido la muerte, la hemorragia, la enfermedad tromboembólica y, menos frecuentemente, la aparición de fibrilación auricular y de hipertensión arterial pulmonar [Tabla 8].

Complicaciones	N (N total = 431)	Hombres	Mujeres
Defunción	121 (28%)	72	49
Hemorragia	27 (6%)	17	10
- Grave	18	14	4
- No grave	9	3	6
ETV repetición	22 (5%)	13	9
- Durante anticoagulación	15	8	7
- Tras el tratamiento	7	5	2
Fibrilación auricular	13 (3%)	4	9
Hipertensión arterial pulmonar	9 (2%)	4	5

**Tabla 8.** Complicaciones durante el tratamiento crónico de los sujetos recogidos entre 2003 y 2014.

El 6% de los pacientes padecieron una hemorragia, de las que el 66% fue grave. La localización hemorrágica más frecuente fue gastrointestinal (el 3.5%) seguida de la cerebral (0.9%) y del hematoma sin especificar localización (0.7%) [Tabla 9].

Localización	N	% sobre el total de hemorragias	Hombres	Mujeres
Gastrointestinal	12	3.5	11	4
Cerebral	4	0.9	3	1
Hematoma	3	0.7	0	3
Urinaria	2	0.5	2	0
Muscular	1	0.2	0	1
Epistaxis	1	0.2	1	0
Otras	1	0.2	0	1

**Tabla 9.** Localización de las hemorragias diagnosticadas durante el tratamiento crónico de los sujetos recogidos entre 2003 y 2014.

En el 5% de los casos se ha producido un nuevo evento tromboembólico, el 68% se produjeron durante el tratamiento anticoagulante y en el 32% de los casos el paciente ya no se encontraba anticoagulado.

El 28% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento, lo más frecuente por asociación con una neoplasia (el 10%) pero la segunda razón más frecuente es la embolia pulmonar (el 5%) y la quinta razón en frecuencia es

la hemorragia (a destacar que la tercera causa más frecuente de fallecimiento es desconocida y la cuarta la infección). En la siguiente tabla [Tabla 10] se especifica la causa de éxitus.

Motivo de defunción	Frecuencia	Porcentaje	Hombres	Mujeres
Neoplasia	45	10,4	36	9
Embolia pulmonar	20	4,6	10	10
Desconocido	12	2,8	3	9
Infección	8	1,9	3	5
Hemorragia	6	1,4	6	0
Muerte súbita sin un diagnóstico alternativo	5	1,2	3	2
Insuficiencia cardíaca	6	1,4	3	3
Broncoaspiración	4	0,9	2	2
Insuficiencia respiratoria	3	0,7	1	2
Insuficiencia renal terminal	3	0,7	1	2
Infarto de miocardio	1	0,2	0	1
Fallo multiorgánico	1	0,2	0	1
Insuficiencia hepática	1	0,2	1	0
Oclusión Intestinal	4	0,9	2	2
Otros	2	0,5	1	1
Total	121	28,1	72	49
SIN ESPECIFICAR	310	71,9		

**Tabla 10.** Motivo de defunción de los pacientes diagnosticados de ETE en el HGUA durante el tratamientos entre 2003 y 2014.

En cuanto a la asociación con el sexo, se ha realizado la prueba de Chi cuadrado sin hallar asociación significativa con la recidiva tromboembólica ( $p = 0.387$ ), de su aparición tras terminar el tratamiento anticoagulante ni con la hemorragia ( $p= 0.168$ ). Sin embargo, sí se objetivan más hemorragias graves en los varones ( $p=0.024$ ). En cuanto a la localización de la hemorragia, los varones padecen más gastrointestinales, cerebrales y en las vías urinarias. Llama la atención que las mujeres padecen más hematomas. Además, se ha observado asociación estadísticamente significativa entre el sexo y la mortalidad ( $p= 0.015$ ), encontrándose mayor tasa de éxitus en los varones. En cuanto a la causa de muerte, se observa mayor tasa de neoplasias y hemorragias en varones. Cabe destacar que la causa de mortalidad en las mujeres es desconocida más frecuentemente que en los hombres.

## **CONSIDERACIONES FINALES Y RECOMENDACIONES**

Primeramente destacar que con los datos analizados no se puede confirmar ni descartar la hipótesis formulada en este estudio, ya que se precisa revisar y completar ambas bases de datos, además de recoger los años que no han sido reflejados en este trabajo y crear una base de datos única para analizar todos los sujetos recogidos entre 1996 y 2015 del HGUA.

En cuanto a los datos obtenidos en los sujetos recogidos de 2003 a 2014, es importante la asociación del sexo masculino tanto con la neoplasia y con la mortalidad, lo que podría explicar los resultados obtenidos y por lo que necesitamos una muestra mayor y más representativa. Por otro lado, con este trabajo podemos comprobar la importancia de revisar los datos de los sujetos introducidos en el registro, ya que si se introduce la evolución solo de los fallecidos en el momento de la informatización de la *ficha de registro*, los sujetos que cumplan los criterios para valoración de más de 12 meses serán aquellos con enfermedades más mortales, como la neoplasia.

No obstante, los análisis preliminares contrastan de forma importante con los estudios realizados hasta ahora, sobre todo en comparación con el de Blanco et al., en el que se observa mayor mortalidad asociada al sexo femenino. Esto deja de manifiesto la necesidad de completar el estudio para poder contrastar los datos correctamente y replantear la posibilidad de disminuir la duración del tratamiento anticoagulante en las mujeres.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis (9th Edition): American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(suppl):e419S-e494S.
2. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139:19–25.
3. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001;345:165–169.
4. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:631–639.
5. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf vein thrombosis. *Circulation*. 2001;103:2453–2460.
6. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. PREVENT Investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;348:1425–1434.
7. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332:1661–1665.
8. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*. 1985;515–518.
9. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004;350:2558–2563.

10. McRae S, Tran H, Schulman S, et al. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet*. 2006;368:371–378
11. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2159–2168.
12. Poli D, Antonucci E, Testa S, et al. Gender differences of bleeding and stroke risk in very Old atrial fibrillation patients on VKA treatment: results of the EPICA study on the behalf of FCSA (Italian Federation of Anticoagulation Clinics). *Thromb Res*. 2013;131:12.
13. Blanco-Molina A, Enea I, Gadelha T, et al. Sex Differences in Patients Receiving Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism. *Medicine*. 2014;93:309-317.
14. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159:457–460.
15. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. For the AMPLIFY Investigators. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.
16. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–2510.
17. EINSTEIN–PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366: 1287–1297.
18. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–1415.
19. Nauffal D, Ballester M, Reyes RL, et al. Influence of recent immobilization and recent surgery on mortality in patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2012;10: 1752–1760.
20. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribo MD, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1216–1222.
21. Ruiz Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute

venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100:26–31.

22. Sanchez Munoz-Torrero JF, Bounameaux H, Pedrajas JM, et al. Effects of age on the risk of dying from pulmonary embolism or bleeding during treatment of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 2011;54:26S–32S.

23. Trujillo-Santos J, Schellong S, Falga C, et al. Low-molecular-weight or unfractionated heparin in venous thromboembolism: the influence of renal function. *Am J Med.* 2013;126:425–434.

24. Mahé I, Sterpu R, Bertolotti L, et al; RIETE investigators. Long-Term Anticoagulant Therapy of Patients with Venous Thromboembolism. What Are the Practices? *PLoS One.* 2015 Jun 15;10(6):e0128741. doi: 10.1371/journal.pone.0128741. eCollection 2015.





# Anexo 1

## SERVICIO DE \_\_\_\_\_

**HOJA DE RECOGIDA DATOS TROMBOEMBOLISMO PULMONAR 20**

N° base RIETE:

N° base OSIRIS:

### I. IDENTIFICACION (poner etiqueta si posible)

Apellidos nombre:

Edad:

Sexo: V F

Fecha ingreso:

Fecha Alta:

N° H°:

Servicio Ingreso:

Serv. Alta:

Tfno.:

Fecha Nac.:

Caso detectado por fuente rastreo:

### II. CLINICA (Referida al momento de sospecha del TEP)

Inicio clinica: 1. Ambulante 2. Hospitalizado 3. No aclarado

	Datos	Dolor pleur.	Ta	Hemoptis	Dolor otros	Disnea	Otros det.	Taquipnea	Taquicard.	Edema TA	Sudorosis	Cefaleas	Fiebr	Sig.TVP
80														
81														

F.R. (r.p.m.):

F.C. (l.p.m.):

TA: / mmHg

Peso (kg):

Talla (cm):

Curso clinico: Agudo Subagudo Crónico No referido o imposible de extraer

Fecha inicio clinica:

Clasificación sindromica Stein: 1) Infarto-hemorragia pulmonar 2) Disnea 3) Shock 4) Asintomático (Incidental)

### III. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

FECHAS:

	D. día.	Frecuencia T / grado	LDH	DOT/ DOT	DOT/ DOT	Bili. Tot.	TgE	LDLCOOL /TMB	Excrec. ur (g)	FGO	DuO	DuCO	DuCO	A-aO <sub>2</sub>	VO <sub>2</sub> / VO <sub>2</sub>
VALOR															

Plaquetas (N°/mm<sup>3</sup>):

T Protombina:

seg. ( %)

Creatinina:

FG:

ml/L/min

Marcadores tumorales: CEA

CYFRA

PSA

Otros:

Rx de Tórax : 1. Normal 2. Anormal 3. No valorable

	HEMOTO APO	CARDIOMEGALIA	EFUSION PLEURAS.	NEUMOMA PULMONAL	EDEMA PULMONAR	ALTERACIONES	ALTERACIONES	OTROS
80								
81								

Diámetro de la art. pulmonar descendente (mm):

Comentario de la Rx de tórax:

ERG: 1. Normal 2. Anormal 3. No realizado

Comentario ERG anormal:

### IV. FACTORES DE RIESGO

Factores riesgo: No Si No comentados en H° Clínica

Fumador habitual No Si Ex-fumador Fumador de pipa/puros

Años/paqueta:

Servicio Factor riesgo:

EPOC: SI NO FEV1 ml(%):

FEV1/FVC%:

Grado GOLD:

GESEPOC:

PESIA :

ESTIMATE: 30dayM = %

30dayCC %

## Anexo 2

	Q-ROD.	QX CABERA	RODILLO/ID	RTV DEPTA	QUINACINA	PROTACTICO M	Q+ REC	CANON	BRACK	BIENCOMAS
RO										
RI										

	QUERIDAD	DEPTA	QUINACINA ELC	QUIN	ARVOTL	ARVOTELA DELOD	EPAC	LOC	POLICIT DATA	TRAMITANT DETE	ARCIANO
RO											
RI											

PUNTUACION TOTAL FACTORES RIESGO: (Personales: + Desencad.: )  
 SCORE RIESGO TROMBOTICO:  
 PUNTUACION ESCALAS PROBAB. CLINICA: WELLS: GINEBRA:

### V. PRUEBAS DIAGNOSTICAS

SI/NO/No completado	ARMONIC	GRAMA. T/V	ARMONIC	ECO-DOPPLER	FLUJO ST	ECOCARDIO
SI						
NO						
Defectu						
FECHA						

COMENTARIOS TECNICAS DIAGNOSTICAS y/o Sospecha Clinica:

Servicio solicitante AngioTC:

Sospecha clinica inicial Urgencias:

Sospecha clinica inicial del médico de Guardia:

Diagnóstico clinico informe de alta: 1. TEP 2. TVP 3. TEP y TVP 4. Otro

Comentarios diagnósticos: (anotar otros diagnósticos del paciente)

### V. TRATAMIENTO

	INDICACION	INDICACION	INDICACION	PROFIL. INDICACION (Fecha)	TRAMITACION	FECHA CLINICA
SI/NO/No completado						
Fecha y hora						
INDICACION						
INDICACION						
COMPLICACION						

Fecha de la intervención quirúrgica ( si una QX es el factor riesgo TEP):

Complicaciones del tratamiento anticoag.:

### VI. EVOLUCION

Seguimiento: No Si Status clinico evolutivo: Vivo Muerto Perdido

Fecha último control:

Estudio hipercoagulabilidad: No Fecha: Normal Patológico No referido/Pendiente

Gammagrafia pulmonar evolutiva: No Si Fecha:

AngioTC evolutivo: No Si Fecha:

Otros diagnósticos evolutivos: No Carcinoma Recidiva del TEP Otros

Comentarios diagnósticos evolutivos

Buscar Historia Clinica: Si No Buscada Hª Clinica Buscado informe

Caso: No Si Sesión Clinica Publicable