

Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía y sus Especialidades



PROGRAMA MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

TESIS DOCTORAL

**HISTORIA NATURAL, FORMA DE
PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA
EN PACIENTES OPERADOS CON CÁNCER.**

Ana Belén Bustos Merlo
Granada, 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: Ana Belén Bustos Merlo
ISBN: 978-84-9163-657-1
URI: <http://hdl.handle.net/10481/48760>

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1) INTRODUCCIÓN | 8 |
| 1.1) CONCEPTO, ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ETV | 9 |
| 1.1.1) GENERAL..... | 9 |
| 1.1.1.1) CONCEPTO..... | 9 |
| 1.1.1.2) ETIOPATOGENIA | 11 |
| 1.1.1.3) FISIOPATOLOGÍA..... | 19 |
| 1.1.2) ETV Y CÁNCER..... | 20 |
| 1.2) EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETV | 24 |
| 1.2.1) GENERAL Y POSTOPERATORIA | 24 |
| 1.2.1.1) ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE SCREENING CON MÉTODOS DIAGNÓSTICOS OBJETIVOS..... | 25 |
| 1.2.1.2) ESTUDIOS AUTÓPSICOS..... | 27 |
| 1.2.1.3) ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS POBLACIONALES, BASES DE DATOS ADMINISTRATIVAS Y REGISTROS | 28 |
| 1.2.1.4) ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO DE COHORTES DE PACIENTES CON ETV A LARGO PLAZO | 29 |
| 1.2.2) CIRUGÍA ONCOLÓGICA..... | 33 |
| 1.3) ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ETV POSTOPERATORIA | 34 |
| 1.4) HISTORIA NATURAL DE LA ETV POSTOPERATORIA | 41 |
| 1.4.1) GENERAL..... | 41 |

| | |
|---|----|
| 1.4.2) CIRUGÍA ONCOLÓGICA..... | 43 |
| 1.5) PREVENCIÓN DE LA ETV POSTOPERATORIA..... | 46 |
| 1.5.1) MÉTODOS PROFILÁCTICOS | 47 |
| 1.5.1.1) MÉTODOS FARMACOLÓGICOS | 48 |
| 1.5.1.2) MÉTODOS MECÁNICOS..... | 51 |
| 1.5.1.3)COMBINACIÓN DE MÉTODOS MECÁNICOS Y FARMACOLÓGICOS..... | 53 |
| 1.5.2) INICIO DE LA PROFILAXIS..... | 54 |
| 1.5.3) DURACIÓN DE LA PROFILAXIS..... | 56 |
| 1.5.3.1) CIRUGÍA NO ONCOLÓGICA..... | 56 |
| 1.5.3.2) CIRUGÍA ONCOLÓGICA | 58 |
| 1.5.4) RECOMENDACIONES DE LAS PRINCIPALES GUÍAS CLÍNICAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA ETV EN PACIENTES CON CÁNCER | 60 |
| 1.5.4.1) RECOMENDACIONES GENERALES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUIRÚRGICOS | 70 |
| 1.6) DIAGNÓSTICO DE LA ETV | 72 |
| 1.6.1) TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA..... | 72 |
| 1.6.2) EMBOLISMO PULMONAR | 74 |
| 1.7) TRATAMIENTO DE LA ETV..... | 76 |
| 1.7.1) GENERAL..... | 76 |
| 1.7.1.1) TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES EN LA FASE AGUDA | 76 |

| | |
|--|----|
| 1.7.1.2) TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE A LARGO PLAZO | 78 |
| 1.7.1.3) OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS..... | 79 |
| 1.7.1.4) CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON ETV | 81 |
| 1.7.2) TRATAMIENTO DE LA ETV EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO | 82 |
| 2) JUSTIFICACIÓN | 84 |
| 3) OBJETIVOS | 86 |
| 3.1) GENERAL | 87 |
| 3.2) ESPECÍFICOS | 87 |
| 4) MATERIAL Y MÉTODOS..... | 88 |
| 4.1) DISEÑO DEL ESTUDIO | 89 |
| 4.1.1) FUENTE DOCUMENTAL: REGISTRO RIETE | 89 |
| 4.1.1.1) CARACTERÍSTICAS | 89 |
| 4.1.1.2) PROPÓSITOS | 89 |
| 4.1.1.3) USO DE LA BASE DE DATOS | 90 |
| 4.1.1.4) MANEJO DE DATOS Y CONFIDENCIALIDAD | 90 |
| 4.1.1.5) MIEMBROS DEL PROYECTO | 91 |
| 4.2) POBLACIÓN ESTUDIADA..... | 91 |
| 4.2.1) CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 91 |
| 4.2.2) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 92 |
| 4.3) SEGUIMIENTO | 92 |

| | |
|---|-----|
| 4.4) VARIABLES ANALIZADAS | 92 |
| 4.4.1) DEFICIONES DE VARIABLES | 93 |
| 4.5) RECOGIDA DE DATOS | 94 |
| 4.6) ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 95 |
| 5) RESULTADOS | 97 |
| 5.1) RESULTADOS | 98 |
| 5.1.1) CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA | 98 |
| 5.1.1.1) GÉNERO Y EDAD | 98 |
| 5.1.1.2) FACTORES DE RIESGO | 99 |
| 5.1.1.3) COMORBILIDADES | 100 |
| 5.1.1.4) TIPO DE CIRUGÍA | 100 |
| 5.1.1.5) LOCALIZACIÓN DE LA PATOLOGÍA | 100 |
| 5.1.1.6) ESTADIO DEL CÁNCER | 102 |
| 5.1.1.7) QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA | 102 |
| 5.1.1.8) INSERCIÓN FILTRO CAVA | 103 |
| 5.1.2) FORMA DE PRESENTACIÓN | 103 |
| 5.1.2.1) FORMA DE PRESENTACIÓN Y LOCALIZACIÓN TVP | 104 |
| 5.1.2.2) FORMA DE PRESENTACIÓN E ÍNDICE DE MASA CORPORAL .. | 104 |
| 5.1.2.3) FORMA DE PRESENTACIÓN E INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS | 105 |
| 5.1.2.4) FORMA DE PRESENTACIÓN Y TIPO DE CIRUGÍA AGRUPADA.. | 106 |

| | |
|---|-----|
| 5.1.3) SÍNTOMAS | 107 |
| 5.1.4) PRUEBAS DIAGNÓSTICAS | 107 |
| 5.1.5) PROCEDENCIA | 108 |
| 5.1.6) MOMENTO DE PRESENTACIÓN | 108 |
| 5.1.7) FORMA DE PRESENTACIÓN Y MOMENTO DE PRESENTACIÓN RESPECTO AL ALTA HOSPITALARIA | 111 |
| 5.1.8) PROFILAXIS | 112 |
| 5.1.9) RESULTADOS ANALÍTICOS | 114 |
| 5.1.9.1) ETV GLOBAL | 114 |
| 5.1.9.2) TVP Y EP ± TVP | 115 |
| 5.1.9.3) ANÁLISIS DÍMERO D | 115 |
| 5.1.10) TRATAMIENTO RECIBIDO | 116 |
| 5.1.10.1) FASE AGUDA | 116 |
| 5.1.10.2) FASE CRÓNICA | 117 |
| 5.1.11) EVOLUCIÓN SEGUIDA | 119 |
| 5.1.11.1) EXITUS | 119 |
| 5.1.11.2) RECIDIVA | 121 |
| 5.1.11.3) HEMORRAGIA | 121 |
| 5.1.11.4) CASE FATALITY RATE | 123 |
| 5.1.12) VARIABLES PREDICTORAS FORMA DE PRESENTACIÓN DE ETV | 125 |

| | |
|---|-----|
| 5.1.13) VARIABLES PREDICTORAS MOMENTO DE PRESENTACIÓN ETV | 127 |
| 5.1.13.1) VARIABLES PREDICTORAS DE PRESENTACIÓN PASADA LA PRIMERA SEMANA DEL POSTOPERATORIO | 127 |
| 5.1.13.2) VARIABLES PREDICTORAS DE PRESENTACIÓN PASADOS LOS 30 PRIMEROS DÍAS DEL POSTOPERATORIO | 131 |
| 5.1.13.3) VARIABLES PREDICTORAS DE ETV TRAS EL ALTA HOSPITALARIA | 134 |
| 5.1.14) VARIABLES PREDICTORAS DE MALA EVOLUCIÓN DE ETV | 138 |
| 5.1.14.1) VARIABLES RELACIONADAS CON EL EXITUS | 138 |
| 5.1.14.2) VARIABLES RELACIONADAS CON LA RECIDIVA | 143 |
| 5.1.14.3) VARIABLES RELACIONADAS CON LA HEMORRAGIA | 146 |
| 6) DISCUSIÓN | 149 |
| 7) CONCLUSIONES | 155 |
| 8) ANEXOS | 157 |
| 9) ABREVIATURAS | 192 |
| 10) BIBLIOGRAFÍA | 195 |

INTRODUCCIÓN

1.1) CONCEPTO, ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ETV

1.1.1) GENERAL

1.1.1.1) CONCEPTO

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el embolismo pulmonar (EP), representa una grave complicación que afecta a un porcentaje considerable de pacientes, tanto médicos como quirúrgicos (Ilustración 1). La mayoría de los casos se producen en relación con un ingreso hospitalario, si bien un número creciente de pacientes desarrollan esta enfermedad en su domicilio.

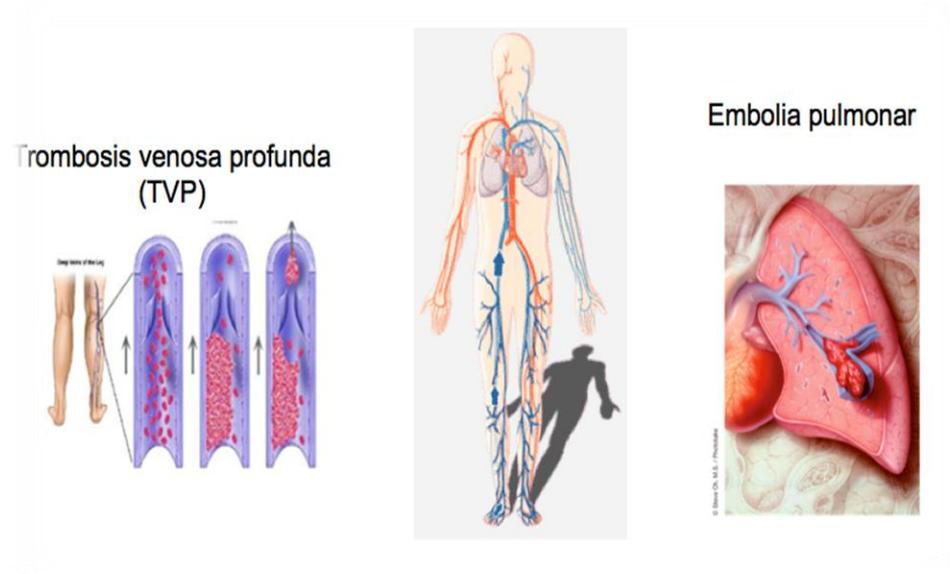


Ilustración 1

La trascendencia clínica de la ETV radica en su elevada prevalencia y morbimortalidad en fase aguda, así como por sus secuelas a largo plazo. Así, en la actualidad, se considera la tercera causa de muerte en los países occidentales, después de las trombosis y embolias arteriales y el cáncer. Asimismo, esta enfermedad representa una de las principales causas de muerte evitable entre los pacientes ingresados en un hospital.¹

Este proceso se suele iniciar con la formación de trombos en las venas profundas de los miembros inferiores y la pelvis, y con menor frecuencia en las venas de los miembros superiores o el cuello. Los trombos venosos se forman predominantemente a partir de hematíes y fibrina, con una menor participación de las plaquetas que en el sector arterial, formando una masa sólida en el interior de un sistema venoso habitualmente intacto (Ilustración 2). En casi la mitad de los pacientes, estos trombos pueden desprenderse parcial o totalmente desde su ubicación original y el flujo centrípeto de retorno venoso los transporta al ventrículo derecho, desde donde son impulsados al árbol arterial pulmonar, donde quedan atrapados, provocando el cuadro de tromboembolismo pulmonar (TEP). Esta situación puede llegar a tener repercusiones muy graves, dada la existencia de un sector del pulmón que no recibe flujo, comprometiéndose la oxigenación de la sangre de la zona irrigada por las ramas de las arterias pulmonares que han quedado ocluidas por el émbolo.² Incluso, si se trata de un émbolo de gran tamaño, puede llegar a ocasionar graves trastornos hemodinámicos, que pueden resultar en la muerte súbita del paciente.

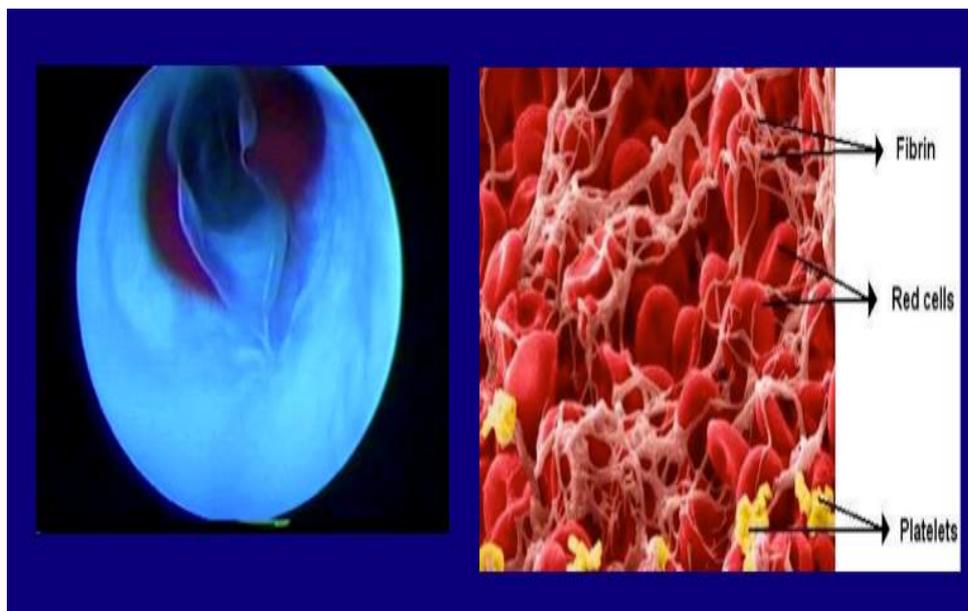


Ilustración 2

Por lo tanto, podemos diferenciar dos formas clínicas de presentación de la misma enfermedad: trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) o tromboembolismo pulmonar (TEP).

El primer caso de TVP registrado en la literatura médica lo encontramos en el tratado médico hindú *Sushruta Samhita*, escrito en el siglo VI a.C.; donde se describe el caso de un paciente con “una pierna hinchada y dolorosa difícil de tratar”.³ Sin embargo, la primera descripción médica no se realizó hasta el año 1676 cuando Richard Wiseman detalló el caso de una paciente que, tras un parto dificultoso, desarrolló dolor y edema en la pierna derecha, que fue progresando hasta la cadera. Con él se establecieron dos nociones fundamentales en la fisiopatología de la TVP: la formación del trombo debido a una alteración sistémica de la sangre circulante y el concepto de su propagación proximal. Sin embargo, no sería hasta la segunda mitad del siglo XIX cuando se darían los principales avances en el conocimiento de esta enfermedad con los trabajos de Carl von Rokitansky (1852) y, sobre todo, de Rudolf Virchow.⁴

1.1.1.2) ETIOPATOGENIA

En 1856, Rudolf Virchow describió los tres factores determinantes de la triada etiopatogénica de esta enfermedad (Ilustración 3):

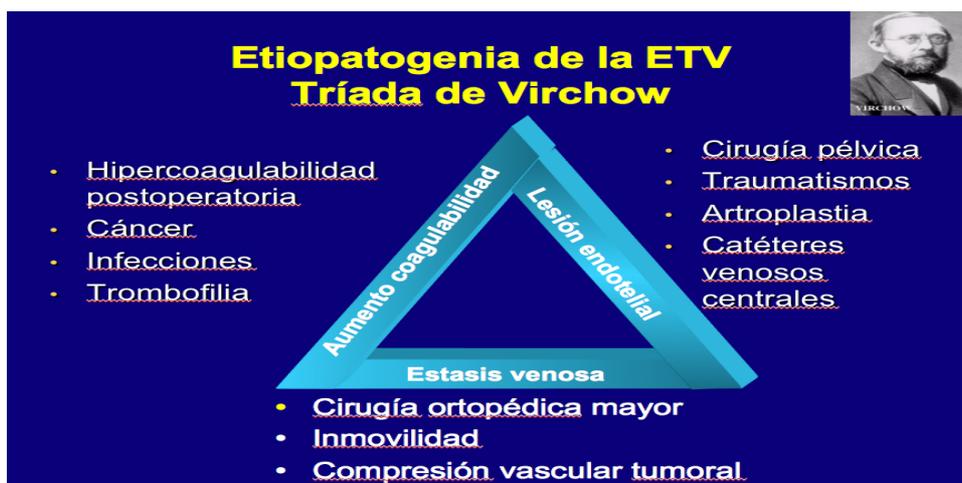


Ilustración 3

- *Alteraciones de la composición de la sangre que condicionan una hipercoagulabilidad.*

Existen estados hipercoagulables, también llamados trombofilias, en los que puede existir un déficit congénito de los inhibidores fisiológicos de la coagulación (proteína C y S, antitrombina) o una mutación genética, como el factor V Leiden, resistente a la acción proteolítica de la proteína C activada o una protrombina anómala (G20210A). Por otra parte, podemos encontrar trombofilias adquiridas relacionadas, por ejemplo, con la presencia de anticuerpos antifosfolípido o hiperhomocisteinemia.⁵ Todas estas situaciones pueden aumentar en distinta medida el riesgo de sufrir ETV. Además, existen diversas situaciones clínicas en las que se produce una situación de hipercoagulabilidad adquirida, temporal, como tras traumatismos, cirugía e infecciones graves, o permanente, como en el cáncer.

- *Enlentecimiento del flujo sanguíneo venoso.*

La estasis en el sistema venoso profundo predispone a la aparición de trombos, al permitir el acúmulo local de factores de la coagulación activados, no diluidos adecuadamente por la sangre circulante. Además, los inhibidores fisiológicos de la coagulación no llegan en condiciones normales al estar el flujo muy enlentecido. Por otra parte, cuando se reduce el flujo venoso, la sangre aumenta su viscosidad, empeorando aún más la estasis, por lo que se produce hipoxia local y disfunción endotelial a nivel de las válvulas venosas.⁶

En situaciones de inmovilización (pacientes hospitalizados) o cuando existe obstrucción al flujo venoso por compresión tumoral de sectores venosos proximales, se puede favorecer la aparición de una trombosis venosa.

- *Lesión de la pared venosa.*

Durante la cirugía ortopédica y traumatológica de cadera y rodilla, las venas femorales y poplíteas, respectivamente, pueden sufrir traumatismos y lesionarse el endotelio venoso durante las maniobras de disección. También en el transcurso de la cirugía pélvica oncológica se pueden traumatizar las venas ilíacas durante la linfadenectomía.

Cuando una vena se dilata y su pared sufre distensión (Ilustración 4), pueden ocasionarse desgarros microscópicos con separación de las células endoteliales y exposición a la sangre circulante de la matriz subendotelial, altamente trombogénica.⁷

**DESGARROS ENDOTELIALES SECUNDARIOS A
DISTENSIÓN VENOSA**

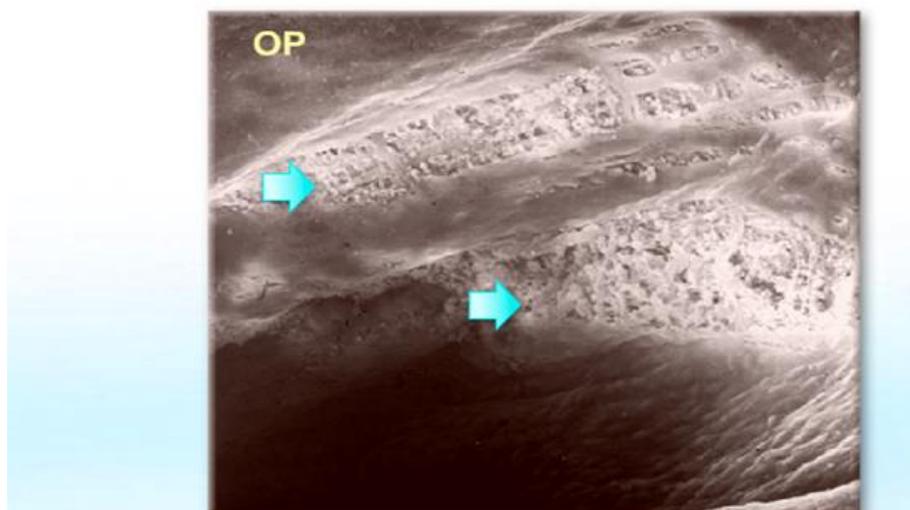


Ilustración 4

También se puede producir inflamación en la pared venosa en situaciones de enfermedades sistémicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, enfermedad inflamatoria intestinal...), sepsis o durante ciertos

tratamientos quimioterápicos en pacientes con cáncer, debido a la activación local de las células endoteliales y leucocitos.

Investigaciones recientes, sugieren que, al producirse pequeñas lesiones a nivel endotelial o en las válvulas venosas, los neutrófilos y las plaquetas se adhieren al trombo y se activan liberando mediadores procoagulantes y proinflamatorios (trombina, factor de necrosis tisular (TNF), interleucinas 6 y 8). El balance entre las citoquinas pro y antiinflamatorias determina la respuesta de la pared venosa y la evolución posterior del trombo.⁷

Varios estudios experimentales han confirmado la presentación de trombos cuando se obstruye el flujo en una vena y se activa localmente la coagulación, o cuando se genera estasis del flujo y se lesiona la pared venosa. A nivel clínico suele ser necesario la coexistencia de al menos dos factores de esta tríada para la aparición de una trombosis venosa profunda.

Los **factores clínicos de riesgo** de ETV son numerosos y poseen diferente peso en su etiopatogenia (Tabla 1). En general, se suelen clasificar en:

- *Predisponentes o intrínsecos* al paciente, como la edad avanzada, historia de ETV previa, cáncer, varices en los miembros inferiores, sobrepeso u obesidad y trombofilias.
- *Desencadenantes o extrínsecos*, como la inmovilización, intervenciones quirúrgicas, infecciones graves, traumatismos, canalización de vías centrales y embarazo y puerperio, entre otros.

Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa

- Cirugía mayor reciente
- Fracturas o inmovilizaciones recientes con escayola de extremidades inferiores
- Inmovilización reciente por enfermedades médicas (insuficiencia cardíaca grado funcional III-IV de la New York Association, exacerbaciones de EPOC, sepsis, accidente vascular cerebral agudo)
- Trombofilia congénita
- Enfermedad tromboembólica venosa previa, especialmente en las idiopáticas
- Cáncer, especialmente con metástasis
- Síndrome antifosfolípídico
- Edad avanzada
- Embarazo, puerperio
- Obesidad
- Trombosis venosa superficial, varices
- Anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, tamoxifeno
- Miscelánea: policitemia vera, trombocitosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Behçet, lupus eritematoso, antipsicóticos

Tabla 1. Factores de riesgo de ETV

La *edad avanzada*, es uno de lo más importantes. Hasta los 40 años, la incidencia es baja, comenzando a aumentar paulatinamente a partir de entonces, siendo particularmente importante por encima de la séptima década de la vida.⁸

La incidencia en función del *género* es un tanto desigual. En las mujeres en edad fértil, es algo más elevada respecto a los varones, mientras que en edades superiores se invierte a favor de estos. La incidencia ajustada por edad tiene una relación hombre:mujer de 1,2:1.

Una *historia familiar* de ETV sugiere alguna trombofilia hereditaria subyacente, sobre todo, si los familiares son de primer grado. Este factor es causante del 16 al 30% de los casos de TVP en la comunidad. Los *antecedentes personales* de ETV se asocian a un incremento del riesgo de 1,7 a 6,8 veces, sobre todo, durante el primer año tras el evento inicial.⁹

Las *trombofilias* son responsables del 24 al 37% de los episodios de TVP.¹⁰ La presencia de anticuerpos antifosfolípido supone un aumento del riesgo de 1,5 a 9 veces. Se ha descrito un incremento del riesgo trombótico en

pacientes con valores elevados de determinados factores de la coagulación, tales como el factor VII, factor VIII, factor IX, factor XI y en los portadores homocigotos del polimorfismo C46T del factor XII. El descenso de los niveles plasmáticos de los anticoagulantes naturales (antitrombina, proteína C y proteína S) representan sólo un 2% de los casos de ETV, aunque pueden incrementar el riesgo relativo hasta 20 veces. La resistencia a la acción de la proteína C activada también se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer una TVP. Más del 90 % de los casos se deben a la presencia del factor V Leiden, que es la trombofilia hereditaria más frecuente en la población caucásica.¹¹ Por su parte, la mutación G20210A de la protrombina es responsable del 2 al 6 % de los casos de ETV. El riesgo atribuible al aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína oscila entre 1,3 y 7,5, siendo responsable del 5,4 % de los eventos tromboembólicos venosos de la población. El aumento de los valores de fibrinógeno se asocia a un aumento del riesgo de 2 a 4,3 veces, siendo responsable del 7,4 % del total de casos de ETV.

La *obesidad* es un factor de riesgo de trombosis importante. Se define como un índice de masa corporal mayor de 30 Kg/m². El riesgo aumenta con la obesidad mórbida (IMC > 40 Kg/m²). Se desconocen con exactitud los mecanismos que median en este proceso, aunque el empeoramiento del retorno venoso y otros parámetros bioquímicos relacionados con mediadores proinflamatorios y la hipercoagulabilidad podrían desempeñar un papel relevante.¹²

El *embarazo y el puerperio* se han detectado hasta en el 4 % de los episodios de ETV de la comunidad. Se estima un riesgo de 2,3 a 6,1 veces mayor en las mujeres embarazadas respecto a las mujeres no embarazadas de la misma edad.¹³ La incidencia de TVP es mayor en el embarazo, mientras que el riesgo de TEP es mayor en el puerperio.

El consumo habitual de algunos *fármacos* también se ha relacionado con el aumento del riesgo de presentar ETV, como el uso de anticonceptivos

orales (responsables del 16,1% de los casos de ETV). El riesgo de sufrir una TVP en mujeres con tratamiento hormonal sustitutivo es de 1,4 a 4 veces superior respecto a mujeres de la misma edad que no lo toman.¹⁴ La toma de otros esteroides¹⁵ y algunos antipsicóticos¹⁶ también se han asociado a un aumento del riesgo de padecer esta enfermedad.

La *hospitalización* en los 6 meses previos, aumenta el riesgo de padecer una ETV entre 2,6 y 21,7 veces; dependiendo de las medidas profilácticas usadas y la concurrencia con otros factores de riesgo.¹⁷

El antecedente de *cirugía* mayor en las 12 semanas previas se encuentra presente en más del 20 % de los casos de ETV y conlleva un aumento del riesgo relativo de 4 a 22.¹⁸ Diversos factores influyen en su aparición, unos relacionados con el paciente, como la edad avanzada, antecedentes de ETV, obesidad, comorbilidades; y otros van a depender de la intervención quirúrgica, localización, duración, uso de prótesis, técnica anestésica o de la tromboprofilaxis aplicada.

En general, en la mayoría de pacientes quirúrgicos, la ETV se produce en relación con una situación de inmovilización y activación de la coagulación, por cáncer, sepsis o trombofilia. En los pacientes sometidos a cirugía ortopédica y traumatológica también suele producirse una lesión directa en las venas próximas a la zona operatoria o que han sufrido un traumatismo directo. Esto puede también ocurrir durante la cirugía pélvica, sobre todo oncológica, en la que se pueden traumatizar las venas ilíacas.

A su vez, estudios llevados a cabo en la última década han puesto de manifiesto que las *complicaciones perioperatorias* aumentan el riesgo trombótico, particularmente infecciones del tracto urinario, neumonías, uso de transfusiones e insuficiencia renal aguda.

Cada *tipo de cirugía* presenta, asimismo, diferentes porcentajes de ETV.¹⁹ La Cirugía General en su conjunto se considera de riesgo trombótico

moderado; siendo la incidencia mínima en la cirugía de la hernia inguinal y máxima en cirugía oncológica abdominopélvica.

- *Cirugía Mayor Ambulatoria (CMA) y de corta estancia:* se considera de bajo riesgo trombótico debido a las características de la misma (fundamentalmente pacientes ASA I y II).^{20,21} Sin embargo, dependiendo de la edad y otras características del paciente, hay casos de riesgo más elevado donde hay que considerar la adopción de medidas profilácticas.
- *Cirugía Laparoscópica:* la agresión quirúrgica es menor y la movilización postoperatoria es más precoz que en cirugía abierta; por el contrario, el tiempo operatorio puede ser mayor, y la posición del paciente, en muchos casos, con la cabeza a nivel mayor que los miembros inferiores (Trendelenburg inverso), y la presión intraabdominal ocasionada por el neumoperitoneo dificultan el retorno venoso, entrañando un riesgo mayor.²²
- *Cirugía Bariátrica:* pueden concurrir un buen número de factores de riesgo adicionales y comorbilidades (apnea obstructiva del sueño, varices, elevación plasmática de factores protrombóticos, infección postoperatoria...).^{23,24} La incidencia de TVP (1,2-1,6%), EP (0,8-3,2%), EP fatal (0,03-0,3%) y mortalidad global (0,1-2%) oscila en esos intervalos después de esta cirugía. Dichos porcentajes varían en las distintas series y según si la cirugía es abierta o laparoscópica.
- *Cirugía Oncológica:* casi duplica el riesgo en comparación con la cirugía por procesos benignos. La prevalencia referida de ETV postoperatoria en la literatura en pacientes con neoplasias es de 40-80% embolismo distal y de 10-20% para trombosis venosa

proximal, mientras que los pacientes sin malignidad presentan unas cifras de 10-20% y de 2-4%, respectivamente.²⁵

- *Cirugía Colorrectal*: un elevado número de factores pueden concurrir incrementando el riesgo de ETV, como la propia agresión anestésico-quirúrgica, la patología maligna o inflamatoria que motiva la intervención, la edad generalmente avanzada de los pacientes y otros factores de riesgo adicionales más frecuentes en este tipo de pacientes (infección postoperatoria, inmovilización prolongada, obesidad...).²⁶

1.1.1.3) FISIOPATOLOGÍA

Muchas TVP postoperatorias se inician durante la intervención quirúrgica o en el postoperatorio inmediato, habitualmente en las venas profundas de la pantorrilla. Aunque, casi tres de cada cuatro de estos trombos distales se lisan espontáneamente, entre un 20-30% se extienden a sectores venosos proximales (venas poplítea, femoral superficial, femoral común e ilíacas). Estos trombos de mayor tamaño son los que suelen ocasionar síntomas, así como mayor riesgo de producir cuadros de TEP grave. Además, la presencia de trombos a nivel de las venas proximales puede destruir el mecanismo valvular venoso u obstruir la luz de la vena afecta, condicionando la aparición de reflujo e hipertensión venosa.

Los fragmentos de trombo de gran tamaño que embolizan el árbol vascular de la arteria pulmonar pueden obstruir la bifurcación de dicha arteria (émbolo en silla de montar) provocando la muerte súbita del paciente.²⁷ Los émbolos de menor tamaño se alojan en sectores arteriales pulmonares distales y suelen ser mejor tolerados, dependiendo del estado cardiorrespiratorio previo del paciente. La presencia de un émbolo en el sector arterial pulmonar ocasiona una alteración del intercambio gaseoso al existir: un sector pulmonar ventilado pero no perfundido (“espacio muerto”), un aumento de *shunt* intrapulmonar, que se acompaña de broncoconstricción

y, dependiendo del caso, hipertensión pulmonar que provoca una disfunción del ventrículo derecho, con potencial repercusión hemodinámica grave.

1.1.2) ETV Y CÁNCER

La presencia de una neoplasia es un factor de riesgo ampliamente conocido para el desarrollo de ETV; de hecho, la primera referencia al respecto fue formulada por Trousseau en 1865. Al menos el 20 % de los casos de ETV en la población general presenta concomitantemente una neoplasia activa; siendo la ETV directamente responsable de la muerte en pacientes con cáncer en aproximadamente un 9% de los casos, lo que supone la segunda causa tras la propia extensión tumoral.²⁸

El riesgo de presentación de ETV en los pacientes con cáncer es de 1,7 a 6,7 veces superior que en la población general, dependiendo del tipo de tumor, de las comorbilidades asociadas, del grado de extensión de la enfermedad, del tiempo tras su diagnóstico (mayor riesgo en los seis primeros meses) y de las distintas circunstancias que rodean al paciente oncológico (quimioterapia, cirugía, hospitalizaciones repetidas, terapias coadyuvantes, catéteres intravenosos, etc.).

En aquellos pacientes que desarrollan ETV, la mortalidad puede aumentar hasta 6 veces al compararlos con los pacientes sin ETV.²⁹ Asimismo, durante el tratamiento quimioterápico, los pacientes oncológicos que presentan ETV tienen un elevado riesgo de mortalidad temprana, así como un riesgo incrementado de progresión tumoral y disminución de la supervivencia a largo plazo. Un estudio reciente, realizado en pacientes con cáncer en seguimiento ambulatorio que inician tratamiento con quimioterapia, ha demostrado que el tromboembolismo (incluyendo eventos arteriales) fue la principal causa de muerte en estos pacientes.³⁰

Ya en el 1999, Levitan³¹ publicó los resultados del análisis del registro *Medicare*, estableciendo que la incidencia de TVP en pacientes con cáncer era de 16-120/10.000 pacientes. Además, consiguió establecer una relación entre

TVP/EP distintos tipos de tumor, observando que los tumores más trombogénicos eran los de riñón (84/10.000 pacientes), los gástricos (85/10.000), los linfomas (98/10.000), los tumores pancreáticos (110/10.000), los cerebrales (117/10.000) y los de ovario (120/10.000). También objetivó que la evolución era distinta en las TVP asociadas a cáncer a las de las TVP que padecían pacientes sin neoplasia activa. Cuando las TVP se encontraban asociadas a cáncer, la frecuencia de los reingresos hospitalarios era mayor que en los enfermos sin neoplasia, así como la mortalidad; y ambas circunstancias se encontraban asociadas a las características más graves de las TVP en estos casos.

En el estudio de Paneesha y colaboradores, basándose en el registro de ETV (VERITY) de los hospitales de Reino Unido, de 10.015 pacientes ambulatorios con ETV registrados, 1.361 (13.6%) fueron diagnosticados de cáncer. Se evidenció que la ETV era más frecuente en aquellos pacientes con cáncer en comparación con aquellos pacientes sin cáncer; siendo los pacientes con neoplasias pancreáticas, de cabeza y cuello, SNC y tumores gastrointestinales del tracto superior los que poseían la incidencia más alta de ETV.³²

Del mismo modo, las neoplasias avanzadas y los cánceres metastásicos se asociaron con un riesgo incrementado de ETV respecto a tumores localizados en un estudio posterior realizado por Falanga y colaboradores.³³

En otro análisis de Henrik y colaboradores³⁴ sobre más de 34.000 pacientes con cáncer, aquellos en los que se diagnosticó cáncer dentro del plazo de un año después de un episodio de ETV, eran más propensos a tener enfermedad avanzada y peor pronóstico, en comparación con los pacientes con cáncer sin ETV. La supervivencia, además, fue especialmente pobre cuando el diagnóstico de cáncer era simultáneo al evento tromboembólico. Como conclusión de este estudio, el tromboembolismo venoso en un paciente con cáncer sugiere la presencia de enfermedad avanzada y agresiva.

Asimismo, varios estudios de cohortes sugieren que la incidencia de cáncer entre los pacientes que presentan una ETV incidental o idiopática es más de tres veces superior en comparación con los pacientes con ETV no incidental, siendo más de un 40% de las neoplasias metastásicas en el momento del diagnóstico. Un 10% de los pacientes con ETV idiopática son diagnosticados de neoplasia en un plazo menor de un año desde el diagnóstico de la ETV.³⁵

Los hallazgos anteriores no justifican el hecho de que los casos de ETV idiopática deban someterse a una evaluación diagnóstica exhaustiva para la detección temprana de un posible cáncer. Sin embargo, dado que los pacientes con leucemia mielocítica, linfoma no Hodgkin, tumores renales, pancreáticos, de ovario, estómago y cáncer de pulmón, poseen una incidencia superior de ETV, podrían beneficiarse de estos conocimientos y a la vez, servir de ayuda a la hora de valorar síntomas o hallazgos no específicos que sugieran la presencia de una neoplasia subyacente.³⁶

Existe, por lo tanto, una estrecha relación entre enfermedad neoplásica, presencia de alteraciones de la coagulación y trombosis; basada en la evidencia de que el cáncer induce un estado protrombótico, y viceversa, que la activación de la cascada de la coagulación, estimula positivamente el crecimiento y diseminación del tumor.³⁷ El principal mecanismo de trombosis se basa en la capacidad de las células tumorales de activar el sistema de hemostasia, así como de expresar diversos tipos de proteínas procoagulantes (factor tisular (FT), factor VII...)³⁸, citoquinas inflamatorias, factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF...) y moléculas de adhesión (Ilustración 5).

- *El factor tisular o hístico*, expresado en la superficie de las células tumorales, juega un papel fundamental en la formación de trombina, así como contribuye a la progresión tumoral al inducir directamente la expresión de VEGF. Numerosos estudios de inmunohistoquímica, en muestras de tumores primarios, sugieren

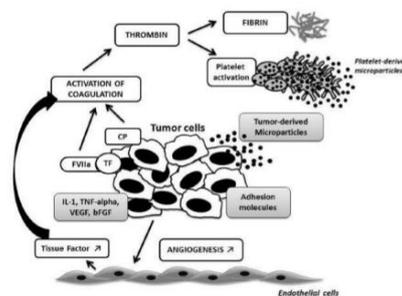
que una mayor expresión de FT se asocia con una pobre diferenciación histológica, una alta frecuencia de metástasis hematógenas y un pronóstico más desfavorable para el paciente.³⁸

- La expresión en la superficie de las células tumorales de moléculas de adhesión o de sus receptores permite una interacción directa de estas células con las células huésped, incluyendo las células endoteliales, las plaquetas y los leucocitos.

El principal suceso, que promueve la activación local de la coagulación en la pared del vaso e inicia la formación del trombo, es la capacidad de las células tumorales para adherirse a las células endoteliales vasculares, mediada por las moléculas de adhesión. Estudios recientes apoyan el papel de las plaquetas en el mantenimiento de la integridad vascular dentro de los tumores; pudiendo ser éstas un objetivo para la desestabilización específica de los vasos tumorales.³⁹

- Las células tumorales también segregan micropartículas (MP), vesículas pequeñas de membrana compuestas por lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, que están relacionadas con el estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con cáncer; que contribuyen a la formación de trombina intravascular y procoagulantes.⁴⁰

MECANISMOS DE TROMBOSIS



Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, and Anna Falanga. Thrombosis and Cancer: Emerging Data for the Practicing Oncologist. 2013 ASCO EDUCATIONAL BOOK

Ilustración 5

La activación de los mecanismos de coagulación sanguínea es compleja e involucra tanto factores clínicos como biológicos. Las propiedades protrombóticas específicas de las células tumorales y la respuesta inflamatoria de la célula huésped contribuyen considerablemente a la trombosis en estos pacientes. El riesgo trombotico varía en función del tipo y del estadio de la neoplasia maligna, incrementándose con los factores de riesgo trombotico concomitantes relacionados con el paciente y las terapias contra el cáncer.

Actualmente, se están tratando de identificar marcadores biológicos capaces de predecir la supervivencia en pacientes con cáncer. En un estudio de una gran cohorte de individuos, se evidenció que niveles elevados de dímero D en plasma se asociaban independientemente con un riesgo mayor de muerte por cáncer.⁴¹ Asimismo, en otro estudio de pacientes con tumores ováricos, los niveles de dímero D perioperatorios, predecían de manera significativa la malignidad frente a la benignidad de estas lesiones ováricas.⁴²

El estudio de la regulación de estos mecanismos podría conducir a la definición de tratamientos específicos para combatir el cáncer y la trombosis. Por el momento, el desarrollo de modelos de evaluación de riesgo para predecir trombosis en pacientes con cáncer es de especial relevancia para identificar pacientes de alto riesgo e instaurar las medidas preventivas adecuadas.

1.2) EPIDEMIOLOGÍA DE LA ETV

1.2.1) GENERAL Y POSTOPERATORIA

La información sobre la incidencia y la prevalencia de la ETV procede de diversas fuentes, como los estudios clínicos de *screening* o cribado en pacientes médicos y quirúrgicos hospitalizados en los que se buscó la TVP sistemáticamente mediante pruebas diagnósticas objetivas, los estudios autópsicos, estudios epidemiológicos en los que se analizan bases de datos hospitalarias y administrativas, así como registros prospectivos. Por su parte,

los estudios de seguimiento durante años de cohortes de enfermos con TVP y EP son imprescindibles para determinar la incidencia real, sobre todo de las complicaciones y secuelas a largo plazo de esta enfermedad.

1.2.1.1) ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE SCREENING CON MÉTODOS DIAGNÓSTICOS OBJETIVOS

La mayoría de estos estudios se llevaron a cabo en los años setenta y ochenta en pacientes quirúrgicos y en el transcurso de ensayos clínicos en los que se evaluaban diversos métodos para la prevención de ETV.

Los métodos diagnósticos objetivos utilizados poseían una elevada sensibilidad diagnóstica:

- *La prueba de captación del fibrinógeno marcado con I^{125}* , muy usada en las mencionadas décadas, demostró una elevada sensibilidad en la detección de trombos de las venas profundas de pantorrillas, hueco poplíteo y tercio distal del muslo; pero carecía de sensibilidad a nivel de vena femoral superficial proximal, vena femoral común y venas ilíacas. A finales de los años ochenta fue prácticamente abandonada por el riesgo de transmisión de enfermedades virales.
- *La flebografía ascendente con contraste*, a pesar de ser más fiable que la anterior, poseía una serie de inconvenientes: molestias para el paciente, no siempre se podía completar en condiciones óptimas y dependiendo del contraste usado podía llegar a producir una trombosis hasta en un 2-4% de los pacientes. Sin embargo, esta es la técnica más fiable, considerada como el *gold-standard* en estudios llevados a cabo en cirugía.
- *La ultrasonografía, con o sin Doppler asociado*, está siendo cada vez más usada debido a su carácter no invasivo y la posibilidad de repetirse en varias ocasiones. Como inconvenientes, carece de suficiente sensibilidad para la detección de trombos distales, y es

muy dependiente de la experiencia de la persona que realiza la prueba y del ecógrafo usado.

El porcentaje de pacientes con TVP con síntomas y signos clínicos es muy bajo, permaneciendo la mayoría de las trombosis postoperatorias sin detectar. El 80-90% de las TVP detectadas con los métodos anteriores no habían provocado manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico, o cuando lo hacían, se habían atribuido a otras causas. Según estos estudios, la mayoría de las trombosis se originan en las venas de los músculos de las pantorrillas, donde suelen permanecer, sin apenas causar síntomas, y desapareciendo la mayoría por la actividad fibrinolítica endógena del organismo. Sin embargo, un 20-30% de estos trombos, si no se instaura un tratamiento anticoagulante, siguen creciendo y se extienden a sectores venosos proximales pudiendo ocasionar obstrucción completa de la luz venosa o peor aún, desprenderse parcial o totalmente y desencadenar un EP.

En el caso de pacientes quirúrgicos, es de destacar que en aquellos sometidos a cirugía ortopédica, en particular cirugía artroplástica de cadera o rodilla, el porcentaje de trombos originados en venas proximales podría superar el 30%. Algo similar ocurre en los pacientes politraumatizados y en los operados por cáncer en pelvis, ya sea de origen colorrectal, urológico o ginecológico. La incidencia de EP sintomática en estos estudios prospectivos llevados a cabo en pacientes quirúrgicos de alto riesgo que no recibieron profilaxis es de un 1,6% aproximadamente, siendo la tasa de EP mortal de un 0.9%.

Si nos referimos a pacientes hospitalizados no quirúrgicos, la incidencia de TVP sin profilaxis detectada es de un 14-15% con flebografía, 10-46% con prueba de captación de fibrinógeno marcado y de un 5-7% con ultrasonografía. La incidencia es especialmente elevada en pacientes con parálisis aguda de miembros inferiores y politraumatizados.

1.2.1.2) ESTUDIOS AUTÓPSICOS

Las manifestaciones clínicas de un TEP grave pueden asemejarse a otras enfermedades, como crisis coronarias, arritmias, accidentes cerebrovasculares y procesos neumónicos. Así, en un estudio norteamericano, la causa de muerte se atribuyó erróneamente a un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular o una neumonía en el 30%, 15% y 14% de los casos con TEP confirmado en necropsia, respectivamente (Ilustración 6).

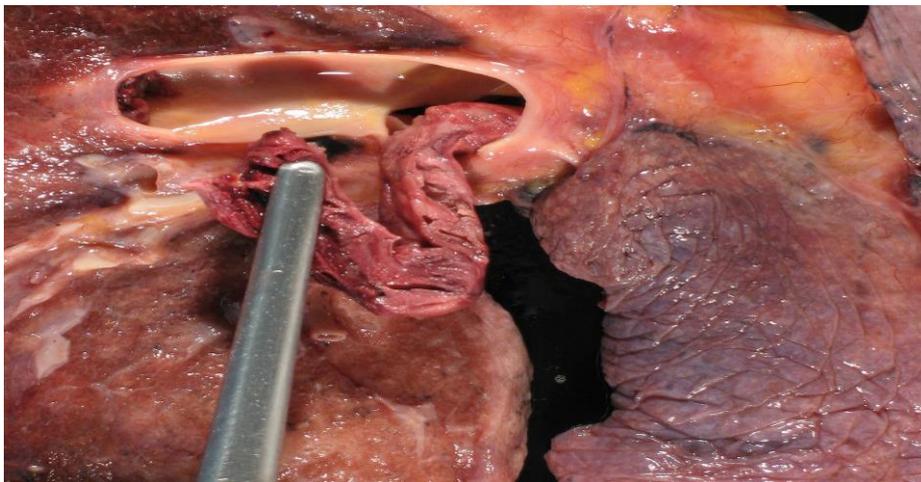


Ilustración 6

Los estudios autopsícos revelan que en la mayoría de los pacientes que murieron por un TEP, los médicos responsables del caso no habían sospechado la posibilidad de que la muerte fuese debida a esa causa. Por este motivo, esta fuente de información sobre la incidencia real de la ETV es muy valiosa, ya que incluyen los casos de muerte súbita o con diagnósticos dudosos. Varios de ellos demuestran que sólo se sospecha la posibilidad de que exista una ETV en el 10-20% de los pacientes que fallecen durante su ingreso hospitalario por un EP fatal confirmado en la autopsia. Además, el 65% de los pacientes que fallecen por EP lo hacen en la primera hora tras sufrir los primeros síntomas, sin dar tiempo a instaurar un diagnóstico y tratamiento adecuados. En cuanto a los pacientes quirúrgicos que fallecen en los primeros 30 días del postoperatorio, un estudio escandinavo encontró EP

en el 31% de las autopsias, estimándose que el 9,3% de los pacientes habían fallecido por esta causa.⁴³

1.2.1.3) ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS POBLACIONALES, BASES DE DATOS ADMINISTRATIVAS Y REGISTROS

En la actualidad, se considera la ETV como la tercera causa de muerte en los países occidentales; así como la principal causa de muerte evitable entre los pacientes ingresados en un hospital.

A nivel de la población general de los países occidentales, se estima que se producen al año entre 70 y 180 nuevos casos de ETV sintomática por cada 100.000 habitantes. Entre el 10 y 30% de los pacientes que sufren ETV fallecen en el primer mes tras su presentación. A su vez, el 20-25% de las EP causan una muerte súbita.⁵

Anualmente se presentan en la Unión Europea más de 465.000 nuevos casos de TVP y más de 370.000 fallecimientos relacionados con la ETV. El coste directo estimado del diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en Europa asciende a más de 450 millones de euros.⁴⁴ En España, se estiman unos 60.000 nuevos casos al año (aproximadamente 154 nuevos casos por 100.000 habitantes); suponiendo un coste superior a 50 millones de euros.⁴⁵

Los datos del Registro Informatizado sobre la Enfermedad Tromboembólica (RIETE) -iniciado en España en 2001, y ampliado posteriormente a numerosos países- que incluye en la actualidad, más de 60.000 casos consecutivos de ETV sintomática, revelan que el 11% de todos los pacientes con ETV sintomática diagnosticados en nuestro país han sido intervenidos en las ocho semanas previas a la aparición de la misma. Aproximadamente, la mitad de estos casos con ETV sintomática postoperatoria representa pacientes sometidos a cirugía abdominal o por cáncer. El tiempo medio transcurrido entre la intervención y el momento de presentación de la ETV osciló entre los 21 y 24 días tras cirugía ortopédica mayor y oncológica, respectivamente. Más de la mitad de los casos se

diagnosticaron tras haber suspendido la profilaxis, lo que pone de manifiesto que el riesgo trombótico se prolonga durante varias semanas tras el alta hospitalaria.⁴⁶

En otro registro, llevado a cabo en Estados Unidos, que incluyó 5.451 pacientes con TVP sintomática, se observó que el 38% de los mismos se habían intervenido en los tres meses previos a sufrir la trombosis, y el 65% estaban ingresados en el hospital en el momento del diagnóstico.⁴⁷

En España, Guijarro y colaboradores han realizado un excelente análisis de las bases de datos de altas hospitalarias CMBDA que se completan de forma obligatoria en la mayoría de los hospitales de nuestro país, estimando que en el año 2005, se produjeron más de 67.000 nuevos casos de ETV sintomática, es decir, una incidencia media de 154/100.000 habitantes. La edad media de presentación fue de 67 años. La forma de presentación clínica fue como EP en el 53% de los casos y como TVP en el 47% restante.⁴⁵ Es de destacar que casi la mitad de los casos aparecían como diagnóstico secundario, es decir que se produjeron a raíz de la estancia en el hospital por otro motivo, incluida la cirugía.

1.2.1.4) ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO DE COHORTES DE PACIENTES CON ETV A LARGO PLAZO

La ETV puede considerarse una enfermedad crónica, debido a la elevada incidencia de secuelas a largo plazo que ocasiona, entre las que caben destacar:

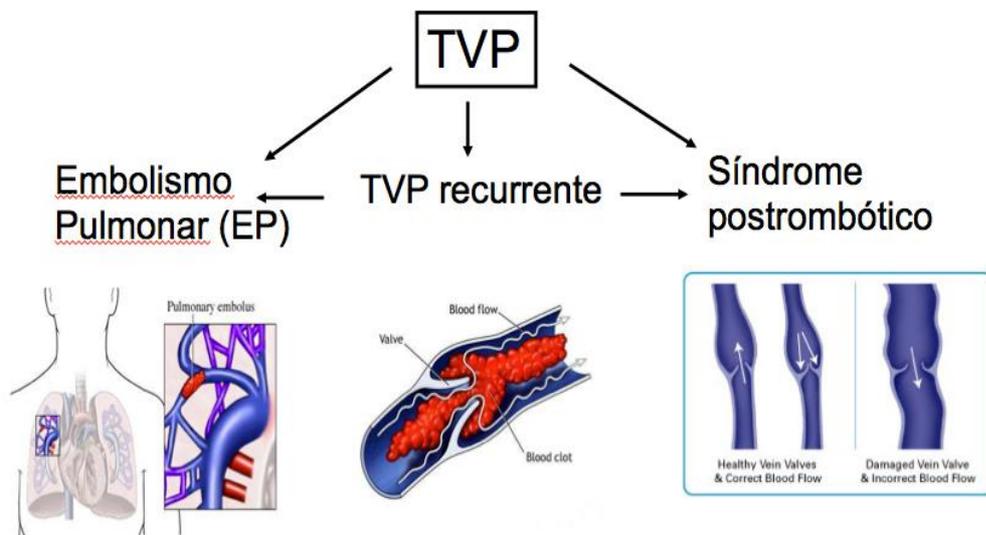
RECIDIVAS

Todo paciente que ha sufrido una ETV queda predisuesto a un riesgo alrededor de un 30% de padecer un nuevo episodio a los 10 años, siendo especialmente elevada en los primeros 6-12 meses. La aparición de retrombosis está condicionada tanto por la presencia de una situación favorecedora de trombosis como son los factores trombofílicos⁴⁸, así como la

etiología inicial de la ETV. Es de destacar que el riesgo de recidivas es especialmente elevado en los pacientes con ETV y cáncer.

SÍNDROME POSTROMBÓTICO

Es la secuela tardía más frecuente. Aparece en el 30-50% de los pacientes que han sufrido una TVP sintomática.⁴⁹ Se trata de un conjunto de alteraciones en la circulación venosa de uno o ambos miembros inferiores producido por una TVP previa y que se manifiesta como una insuficiencia venosa crónica, de diverso grado clínico, ya sea por insuficiencia valvular (la trombosis destruye las válvulas del tramo en el que asienta y más tarde, cuando esa vena se repermeabiliza, se queda total o parcialmente avalvulada) o por oclusión del sistema venoso profundo (Ilustración 7). Entre las manifestaciones clínicas, destaca la aparición de edema y varices, y en casos avanzados, pigmentación a nivel del tobillo, lipodermatoesclerosis y posteriormente, aparición de úlceras en su cara interna.



TVP: trombosis venosa profunda

Ilustración 7

Estudios de seguimiento a 20 años han encontrado una incidencia acumulada de hasta un 40%, con aparición de úlceras venosas como expresión de un SPT grave en el 3,8%.

HIPERTENSIÓN PULMONAR CRÓNICA

Actualmente se estima una incidencia de un 1% a los 6 meses de un episodio agudo de EP; elevándose a los 2 años a un 3,8%.

Ocasiona una disnea a mínimos esfuerzos, sumamente incapacitante y de difícil tratamiento. El diagnóstico se realiza por la clínica y la medición de presiones pulmonares mediante ecocardiografía.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Otro aspecto importante es la aparición de complicaciones hemorrágicas como consecuencia del tratamiento anticoagulante de la ETV. En el estudio de Worcester, alcanzó el 12% de los casos, presentándose el 60% en los primeros 30 días tras el diagnóstico. Destacar que la aparición de complicaciones hemorrágicas resultó ser un factor predictivo independiente de recurrencia trombótica y de mortalidad.⁵⁰

En la última edición de la ACCP se recomienda incluso el empleo de escalas de riesgo de hemorragia en pacientes sometidos a anticoagulación (Bleeding Risk Index, BRI). Valoran este riesgo de forma individual y permiten estratificar el mismo en tres categorías: riesgo bajo, moderado y alto.

Existen además dos propuestas para la estratificación de riesgo hemorrágico en los pacientes en tratamiento antitrombótico. En una de ellas, la estratificación del riesgo hemorrágico perioperatorio se basa en cuatro factores predictivos: antecedentes de sangrado del paciente, ser portador de válvula mitral mecánica, poseer una neoplasia activa y recuento bajo de plaquetas, denominándose genéricamente "BleedMap". La otra propuesta se denomina puntuación "HASBLED", habitualmente utilizada en pacientes que reciben anticoagulantes orales como prevención primaria por alto riesgo trombótico o secundaria tras una ETV o ictus, e incluye como predictores de sangrado la hipertensión, la función renal y/o hepática alterada, los

antecedentes de ictus o de sangrado previo, un INR lábil, edad superior a 65 años e historia de consumo de drogas o alcohol.

A su vez, algunos estudios han identificado varios factores de riesgo hemorrágico relacionados con las características generales de los pacientes y con diferentes intervenciones quirúrgicas (Tabla 2).

| Factores de riesgo general que contraindican el uso de anticoagulantes |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sangrado activo • Antecedentes de sangrado grave • Trastornos de la coagulación conocidos, no tratados • Insuficiencia hepática o renal grave • Trombocitopenia • Ictus agudo • Hipertensión arterial no controlada • Punción lumbar, anestesia espinal o epidural en las primeras 12 horas tras la administración de HBPM, o si se administra la HBPM en las primeras 6 horas tras la técnica neuroaxial • Uso concomitante de anticoagulantes, antiplaquetarios o trombolíticos |
| Factores dependientes del procedimiento/intervención que aumentan el riesgo hemorrágico |
| <p>Cirugía abdominal</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Varón, hemoglobina <13 g/dl, cáncer y cirugía complicada definida por dos o más procedimientos, disección difícil o más de una anastomosis <p>Pancreatoduodenectomía</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sepsis, fuga pancreática o sangrado centinela <p>Resección hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Número de segmentos, resección extrahepática concomitante, hepatocarcinoma, anemia y plaquetopenia <p>Cirugía cardíaca</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Uso de ácido acetilsalicílico ✓ Uso de clopidogrel en los 3 días previos a la cirugía ✓ IMC >25kg/m². cirugía urgente, colocación de 5 o más <i>bypass</i> ✓ Edad avanzada, insuficiencia renal, cirugía distinta a la revascularización, mayor duración de circulación extracorpórea <p>Cirugía torácica</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Neumonectomía o resección extendida <p>Procedimientos en los que las complicaciones hemorrágicas pueden tener consecuencias graves</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cirugía ocular ✓ Cirugía espinal ✓ Trauma espinal ✓ Procedimientos reconstructivos con colgajo libre |

Tabla 2. Factores de riesgo hemorrágico según la 9ª edición de las guías del ACCP.

1.2.2) CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Los pacientes con cáncer representan el 15 a 20% de los enfermos diagnosticados de tromboembolismo venoso. Los pacientes sometidos a Cirugía Oncológica presentan un elevado riesgo de ETV postoperatoria, que se sitúa en torno al 30% si no se adoptan medidas preventivas; siendo la ETV la causa más frecuente de mortalidad a los 30 días después de la cirugía.

Es sin duda, la hipercoagulabilidad la causa que con más frecuencia se asocia al cáncer, si bien la estasis venosa producida por compresión tumoral proximal y la lesión endotelial causada por la infiltración neoplásica juegan también un papel importante. A su vez, la mayoría de pacientes con neoplasias requieren de intervenciones complejas y en muchos casos prolongadas, constituyendo otro factor de riesgo para la aparición de ETV.

El estudio prospectivo observacional @RISTOS,⁵¹ realizado en 31 departamentos quirúrgicos de Italia, evaluó la incidencia de ETV clínicas en un amplio grupo de pacientes sometidos a cirugía oncológica (2.373) (intervenciones de Cirugía General (52%), Urología (29%) y Ginecología (19%)) e identificó algunos factores de riesgo de ETV en estos pacientes. El seguimiento de los pacientes fue realizado durante 30 +/- 5 días o mayor si la estancia hospitalaria fue superior a 35 días. Se realizó profilaxis intrahospitalaria en el 81.6% de los casos y profilaxis al alta en el 30,7% de los pacientes. Se detectaron 50 pacientes con ETV clínica (2.1%), con una mayor incidencia en los intervenidos de Cirugía General (2.83%). El 40% de los eventos tuvieron lugar después de los 21 días tras la cirugía. Sólo recibieron profilaxis posterior a esos 21 días, el 23.3% de los pacientes. La tasa global de mortalidad fue de un 1.72%; siendo en un 46,3% de los casos, la ETV la responsable del fallecimiento. Identificaron cinco factores de riesgo: edad superior a 60 años, ETV previa, cáncer avanzado, duración de anestesia superior a 2 horas, así como inmovilización en cama superior a 3 días.

La asociación de cirugía y cáncer significa, pues, una combinación de factores de riesgo que hacen que, en ausencia de profilaxis, la incidencia de TVP y EP puede alcanzar el 40 y 5%, respectivamente. El riesgo de ETV varía ampliamente dependiendo de la localización del tumor primario y del estadio de la enfermedad. Los pacientes con neoplasias pancreáticas, gástricas, cáncer de pulmón y neoplasias hematológicas, incluyendo linfomas y mielomas, poseen la asociación más fuerte con la ETV.

En el caso de cirugía de cáncer colorrectal, cuyo riesgo de ETV es muy superior a otras intervenciones de Cirugía General, la incidencia de embolismo pulmonar es cuatro veces mayor respecto a otros procedimientos. La incidencia de TVP en este tipo de cirugía, sin el uso de profilaxis, es de un 30% y el riesgo de EP fatal de aproximadamente un 1%. Además, el riesgo de fallecer en el postoperatorio tras cirugía oncológica, aumenta más de cinco veces con la aparición de la ETV durante el mismo.²⁹

Además, diversos estudios han demostrado que los pacientes con cáncer y ETV poseen un riesgo incrementado de recurrencias y de complicaciones hemorrágicas en comparación que aquellos pacientes sin cáncer, así como mayor número de episodios de EP fatal y sangrado mayor.⁵²

Existen varios factores (criterios clínicos, biomarcadores o incluso modelos predictivos) propuestos como parámetros para cuantificar de forma individual el riesgo de tromboembolismo en pacientes neoplásicos. Sin embargo, ninguno de estos se ha estandarizado como uso clínico rutinario y están todavía en estudio con el fin de poder individualizar el tratamiento o la profilaxis de estos pacientes.

1.3) ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ETV POSTOPERATORIA

La ETV es una enfermedad multifactorial y muchos pacientes presentan varios factores de riesgo simultáneamente, sin que conozcamos en la actualidad como interactúan entre ellos (Tabla 3).

| Relacionados con el cáncer | Biomarcadores |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Localización del cáncer primario ➤ Estadío tumoral avanzado ➤ Histología ➤ Tiempo transcurrido desde el diagnóstico (mayor riesgo en los primeros 3.6 meses) | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Recuento plaquetario $\geq 350 \times 10^9/L$ ➤ Recuento leucocitario $> 11 \times 10^9/L$ ➤ Hemoglobina $< 100g/L$ |
| Relacionados con el paciente | Relacionados con el tratamiento |
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Edad avanzada ➤ Raza afroamericana ➤ Comorbilidades (infección, enfermedad renal o pulmonar, tromboembolismo arterial, historia de ETV, mutaciones protrombóticas hereditarias) ➤ Obesidad ➤ Estado funcional | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Quimioterapia, hormonoterapia, inhibidores de angiogénesis ➤ Radioterapia ➤ Cirugía (> 60 minutos) ➤ Factores estimulantes de la eritropoyesis ➤ Transfusiones ➤ Catéteres centrales, reservorios |

Tabla 3. Factores de riesgo en los pacientes oncológicos (Adaptado de Lyman1086)

Cada individuo tiene un riesgo protrombótico “basal”, establecido sobre la base de unos factores genéticos no del todo conocidos. La conjunción de los mismos con uno o varios factores de aparición nueva, puede tener un carácter aditivo o sinérgico provocando que el riesgo basal aumente. No obstante, a pesar de un estudio exhaustivo, en un 25 al 40,3% de los pacientes que sufren una TVP no se consigue demostrar ningún factor de riesgo.

Para determinar el riesgo trombótico de un paciente quirúrgico, se ha propuesto evaluar la presencia de factores de riesgo predisponentes y desencadenantes, y en función de su número e importancia, obtener una puntuación que sitúe al paciente en la categoría de riesgo correspondiente.

En la 9ª edición de las guías de manejo antitrombótico del ACCP (American College of Chest Physicians), se ha adaptado el modelo propuesto por Caprini y colaboradores,⁵³ en el que se obtiene una puntuación en función de la presencia de diversos factores de riesgo y se suministran recomendaciones para cada categoría de riesgo para los pacientes sometidos a cirugía no ortopédica: muy bajo, bajo, moderado y alto (Tabla 4).⁵⁴

Estratificación de riesgo según la puntuación obtenida:

Riesgo muy bajo: 0 puntos
 Riesgo bajo: 1-2 puntos
 Riesgo moderado: 3-4 puntos
 Riesgo alto: ≥ 5 puntos

| 1 PUNTO | 2 PUNTOS | 3 PUNTOS | 5 PUNTOS |
|--|--------------------------------------|--|---|
| Edad 41-60 años | 61-74 años | ≥ 75 años | Ictus (< 1 mes) |
| Cirugía menor | Cirugía artroscópica | Historia ETV | Artroplastia programada de cadera o rodilla |
| IMC > 25 Kg/m ² | Cirugía abierta mayor (> 45 minutos) | Historia familiar ETV | Fractura de pelvis y múltiples en miembros inferiores |
| Tumefacción MMII | Cirugía laparoscópica (> 45 minutos) | Factor V Leiden | Daño espinal agudo (< 1 mes) |
| Varices | Cáncer | Gen de la protrombina 20210A | |
| Embarazo o puerperio | Encamamiento (> 72 horas) | Anticoagulante lúpico | |
| Historia de abortos espontáneos inexplicados o recurrentes | Escayola en miembros inferiores | Anticuerpos anticardiolipina | |
| Anticonceptivos, hormonoterapia | Acceso venoso central | Aumento niveles homocisteína | |
| Sepsis (< 1 mes) | | Trombopenia inducida por heparina | |
| Enfermedad pulmonar grave, incluida neumonía (< 1 mes) | | Otras trombofilias hereditarias o adquiridas | |
| Función pulmonar disminuida | | | |
| Infarto agudo de miocardio | | | |
| Insuficiencia cardíaca congestiva (< 1 mes) | | | |
| Enfermedad inflamatoria intestinal | | | |
| Paciente inmovilizado por enfermedad médica > 3 días | | | |

Tabla 4. Adaptación del Modelo de Caprini (9ª edición de la ACCP).

De esta forma, este modelo contempla la mayoría de los factores de riesgo conocidos y es relativamente sencillo de utilizar, habiendo sido adoptado en numerosos hospitales de varios países. Su principal ventaja es que ha sido validado externamente en varios estudios, destacando el de Bahl y colaboradores⁵⁵, que revisan de forma retrospectiva más de 8.000 pacientes quirúrgicos generales a los que se había aplicado este modelo y evalúan la incidencia de ETV sintomática en función de la categoría de riesgo. Destacar que ninguno de los pacientes considerados de bajo riesgo, según este modelo, sufrieron ETV sintomática postoperatoria, mientras que en aquellos con varios factores de riesgo, la incidencia aumentó al 6,6%. El principal inconveniente radica en la necesidad de evaluar la presencia de una amplia lista de factores, lo que conlleva cierto tiempo.

Asimismo, existen otros estudios que validan el propuesto por Caprini, como el de Pannucci, quien demostró que este modelo era una herramienta útil y eficaz para predecir la probabilidad de un paciente de desarrollar ETV tras cirugía plástica y reconstructora.^{56,57} Los pacientes con una puntuación superior a 8, se encontraban con un mayor riesgo de presentar ETV tardía.

También se ha validado en otorrinolaringología y cirugía ginecológica oncológica. Stroud y colaboradores⁵⁸ analizaron 1123 pacientes con intervenciones ginecológicas oncológicas, siendo el cáncer de ovario el diagnóstico más frecuente (39%). La incidencia global de ETV fue de 3.3% tras recibir todos los pacientes sistemas de compresión secuencial y un 40% de ellos, profilaxis doble. El modelo de Caprini predijo con exactitud los 37 casos de ETV, obteniendo todos ellos una calificación de “riesgo mayor” tras aplicar dicho modelo.

Más recientemente, Lobastov y colaboradores⁵⁹ han correlacionado la puntuación con la incidencia de ETV detectada de forma prospectiva, mediante ecodoppler seriado de las venas profundas de las extremidades inferiores, en un grupo de 140 pacientes sometidos a cirugía abdominal y neurocirugía. Destacar que la incidencia global de TVP ascendió al 28%; de

acuerdo con el modelo de Caprini, esta fue del 2% en pacientes con 5-8 puntos, 26% en aquellos con 9-11 puntos y 65% si la puntuación era superior a 11. Las diferencias entre estas tasas tan elevadas de ETV y las obtenidas en los otros estudios radican en que en el estudio de Lobastov, se llevó a cabo una detección prospectiva de ETV mediante cribado sistemático, mientras que en el resto solo se incluyeron casos sintomáticos, que suelen representar un 10-20% del total.

En una revisión sobre estratificación de riesgo de ETV, Kumar y colaboradores evalúan varios de estos modelos,⁶⁰ incluyendo el modelo propuesto por Ianuzzi y colaboradores para intentar predecir el riesgo de presentación de la ETV tras el alta hospitalaria.⁶¹ El estudio se realizó en una serie de más de 560.000 pacientes quirúrgicos incluidos en la base NSQIP del American College of Surgeons. Evalúa, además de variables predisponentes, como la edad avanzada, obesidad, estado funcional del paciente y uso de esteroides, otros factores desencadenantes como la duración de la cirugía, número de días de estancia hospitalaria y aparición de complicaciones postoperatorias. Una vez identificadas las variables predictivas independientes, relacionadas con la aparición de ETV tras el alta hospitalaria y durante el primer mes postoperatorio, mediante un análisis de regresión logística crearon un modelo de estratificación que validaron internamente en otros 28.000 pacientes procedentes de dicha base de datos. Variables como edad superior a 57 años, duración de la cirugía mayor de 100 minutos, la obesidad, ingresos prolongados, entre otros, representan factores determinantes para la aparición de ETV tras el alta. Los resultados de este estudio, que carece de validación externa independiente, plantean la necesidad de una estimación preoperatoria del riesgo global de ETV postoperatoria y una revaloración en el momento del alta para predecir qué pacientes presentan un riesgo trombótico prolongado y adaptar la duración de la profilaxis a dicho riesgo.

Existen alternativas para la estimación del riesgo en pacientes quirúrgicos que, con objetivo de simplificar el proceso, basan la decisión del riesgo en el tipo de cirugía a practicar. El principal problema de este enfoque, es que se podría infravalorar el riesgo en pacientes con factores predisponentes que se sometan a intervenciones consideradas de bajo riesgo. Así por ejemplo, un paciente de edad avanzada, con varices en miembros inferiores y antecedentes de ETV que se fuese a operar de una hernia inguinal sería de alto riesgo. Por otra parte, un paciente que se vaya a someter a una intervención de elevado riesgo, como una artroplastia de cadera o cirugía oncológica abdominopélvica sería de alto riesgo, con independencia de la presencia de factores predisponentes. Basándose en esta alternativa, un estudio epidemiológico (ENDORSE) en el que se han revisado más de 68.000 historias clínicas de pacientes hospitalizados en más de 30 países, ha puesto de manifiesto que el 64% de todos los pacientes quirúrgicos encamados estaban considerados de alto riesgo, aunque solo recibieron profilaxis adecuada el 59%.⁶²

La mayoría de los modelos de estratificación de riesgo trombótico se han diseñado para pacientes quirúrgicos. No obstante, en los últimos años se han propuesto modelos para la estratificación de riesgo en pacientes médicos ingresados en el hospital, como el modelo propuesto por Cohen o el modelo originado en la Universidad de Padua.⁶³ Por su parte, Khorana y colaboradores⁶⁴ han publicado un modelo de valoración del riesgo de ETV en pacientes ambulatorios con quimioterapia, basado en cinco variables predictivas: localización del cáncer, recuento de plaquetas, cifra de hemoglobina (o uso de agentes eritropoyéticos), recuento de leucocitos e índice de masa corporal. Según este modelo, las neoplasias pancreáticas, tumores gástricos y tumores cerebrales primarios, se consideran de muy alto riesgo; siendo de alto riesgo el cáncer de pulmón, linfomas, tumores ginecológicos, tumores de vejiga, testículo y renales. Los pacientes con riesgo alto (≥ 3), un 13% de la población, presentaban un 7,1% de ETV sintomática en 2,5 meses; si el riesgo era intermedio (1-2) o bajo (0), lo cual se observaba

en un 87% de la población, la tasa de ETV era del 1,8% y del 0,8%, respectivamente. Este modelo se ha validado en diferentes estudios prospectivos, como el estudio CATS, con 819 pacientes, que halló una probabilidad acumulada a 6 meses de desarrollar ETV del 17,7% en los pacientes de alto riesgo (≥ 3). Los porcentajes de riesgo varían según los estudios por la diferente selección de los pacientes y los periodos de seguimiento.⁶⁵

Con el fin de mejorar la utilización de la profilaxis en pacientes hospitalizados se han realizado estudios que evalúan la utilidad de sistemas de alerta electrónica basados en modelos simplificados de estratificación de riesgo. Uno de los primeros estudios, fue realizado por Kucher y colaboradores,⁶⁶ que evaluaron mediante asignación aleatoria la aplicación de un sistema informático que requería que los clínicos, antes de realizar la prescripción electrónica, realizasen una sencilla estimación de riesgo de ETV basada en la presencia de ocho factores de riesgo. Si el programa consideraba al paciente de alto riesgo, el clínico recibía un aviso. En otro grupo, no se realizaron dichas alertas. Con este método, en los pacientes del grupo que recibían el aviso, se redujo la incidencia de ETV en los 3 primeros meses, desde el ingreso, del 8.2% al 4.9%.

En nuestro país, Lecumberri y colaboradores,⁶⁷ han analizado el impacto de un sistema similar de alertas. Los médicos de la Clínica Universitaria de Navarra recibieron una alerta electrónica si el programa identificaba un paciente de alto riesgo trombótico sin profilaxis. La incidencia de ETV sintomática durante el ingreso se redujo del 2,2% al 1.3% en el primer año tras dicha intervención.

También el modelo de estratificación de Caprini ha sido vinculado a sistemas de alerta electrónica, con muy buenos resultados. Un estudio reciente en la Universidad de Boston, requiere la realización en el ordenador de la estimación del riesgo con este modelo como paso previo a la prescripción, recibiendo el clínico un informe sobre el riesgo potencial de

ETV y la profilaxis recomendada.⁶⁸ Este sistema ha reducido la incidencia de TVP y EP postoperatorias en un 85% y 55%, respectivamente.

1.4) HISTORIA NATURAL DE LA ETV POSTOPERATORIA

1.4.1) GENERAL

Los estudios iniciales sobre la historia natural del tromboembolismo venoso se realizaron en el contexto de la cirugía ortopédica durante los años sesenta. Un estudio clásico demostró que el tromboembolismo venoso se iniciaba como TVP durante la cirugía de la pantorrilla en aproximadamente un 30% de los pacientes. Aproximadamente en un tercio de los casos, la TVP se resolvía espontáneamente a los pocos días, no se extendía en el 40%, mientras en el 25% de los pacientes evolucionaba hacia TVP proximal y TEP. Desde que se publicó ese primer estudio, el conocimiento de la historia natural del tromboembolismo venoso ha mejorado sustancialmente.

La TVP es una enfermedad dinámica en la cual el trombo evoluciona de forma diferente. En la mayoría de los casos, se produce una resolución espontánea con repermeabilización total de la vena sin consecuencias clínicas. En ocasiones, la resolución es parcial, en cuyo caso sobreviene una organización y endotelización con integración en la pared venosa si el trombo no era oclusivo. En ese caso, puede acontecer una destrucción localizada de una o más válvulas venosas, con la consiguiente insuficiencia venosa crónica (síndrome posttrombótico). Si el trombo era totalmente oclusivo, tiene lugar una licuefacción central con recanalización y organización periférica. Durante estos procesos, pueden desprenderse émbolos que podrían ocluir la luz vascular de un vaso pulmonar, originando un TEP.

La mayoría de veces, la TVP se inicia y limita al sistema venoso profundo distal, pero en un 20-30% de las ocasiones, este trombo progresa hacia venas proximales para originar la TVP proximal, de consecuencias graves si no se diagnostica, ya que se asocia, sin tratamiento, a un riesgo del

30-50% de TEP subclínica o TVP recurrente y 30% de TEP sintomática, con un 10% de TEP mortal.

Si bien la historia natural de la mayoría de TEP va hacia la resolución total o con mínimos residuos, en ocasiones (1-2%), los émbolos se organizan, endotelizan y ocluyen la luz vascular desarrollando hipertensión pulmonar crónica.

Con el objetivo de determinar la duración y la magnitud del riesgo de ETV después de diferentes tipos de cirugía, Sweetland y colaboradores,⁶⁹ diseñaron un estudio de cohortes prospectivo, en el cual incluyeron aproximadamente un millón de mujeres de mediana edad vinculadas con ingresos hospitalarios y registro de fallecimientos en Reino Unido desde el año 1996 al 2001. Durante este periodo, 239.614 mujeres fueron intervenidas, 5.419 ingresaron en el hospital con diagnóstico de TVP o EP y 270 fallecieron a consecuencia de ETV. En comparación con los porcentajes de incidencia de ETV en mujeres no intervenidas, aquellas con cirugía eran 40 veces más propensas de desarrollar ETV durante la semana después de la intervención, incrementándose el riesgo 110 veces durante la tercera semana postoperatoria, y después decreciendo, aunque permanecía sustancialmente incrementado en las primeras 12 semanas después de la cirugía. Se detectaron variaciones considerables dependiendo del tipo de intervención, siendo el riesgo postoperatorio más elevado en las 6 semanas después de una prótesis de cadera o rodilla y en las 6 semanas tras cirugía oncológica.

Spyropoulos y colaboradores,⁷⁰ con el fin de reducir la aparición de ETV en pacientes quirúrgicos e identificar factores de riesgo de ETV específicos de estos pacientes, realizaron un estudio retrospectivo incluyendo 172.320 pacientes quirúrgicos dados de alta. 41.139 habían sido intervenidos de cirugía ortopédica y 131.181 de cirugía abdominal; objetivando que uno de cada 29 pacientes quirúrgicos al alta padecía una ETV sintomática, siendo el riesgo mayor tras cirugía ortopédica. El tiempo medio de aparición de ETV al alta fue de 51 días; siendo más precoz su aparición en los pacientes

intervenidos de cirugía ortopédica. La trombopprofilaxis se prolongó durante más de 30 días en el 18,9% de los pacientes de cirugía ortopédica y en un 1,4% en los pacientes de cirugía abdominal. Una historia previa de ETV demostró ser el factor predictor independiente más fuerte para el desarrollo de ETV.

1.4.2) CIRUGÍA ONCOLÓGICA

El riesgo de ETV después de cirugía general aumenta en pacientes oncológicos comparado con pacientes no oncológicos sometidos a procedimientos similares. Los pacientes oncológicos sometidos a cirugía poseen el doble de riesgo de TVP postquirúrgica, el triple de riesgo de EP fatal y 2.5 veces aumentado el riesgo de sangrado mayor.

Kerkez y colaboradores,⁷¹ en un estudio de 78 pacientes que fallecieron como consecuencia de un EP después de cirugía mayor abdominal, objetivaron que los pacientes que habían recibido profilaxis poseían una menor incidencia de EP (0,09%) respecto a aquellos que no la habían recibido (0,27%). La incidencia de EP después de cirugía oncológica colorrectal fue significativamente mayor en comparación con otros procedimientos, así como en los pacientes mayores de 60 años.

El riesgo de tromboembolismo venoso después de la cirugía es mayor durante las primeras 2 semanas tras la intervención, permaneciendo elevado durante 2-3 meses. El EP asintomático es común en la fase postoperatoria, sobre todo en pacientes con TVP asintomática que no reciben trombopprofilaxis. Según datos del registro de RIETE, el tiempo medio transcurrido entre la intervención quirúrgica y el momento del diagnóstico de la ETV sintomática es de 24 +/- 16 tras cirugía oncológica.⁴⁶

Fleming y colaboradores,⁷² con el fin de determinar la incidencia a los 30 días de ETV temprana al alta y sus factores de riesgo, analizaron un total de 52.555 pacientes intervenidos de cirugía mayor colorrectal. De esos pacientes, 21.426 (41%) correspondían a cirugía oncológica. Un total de 240

TVP se diagnosticaron posteriores al alta, con una incidencia de 0,47%. 130 casos de EP se detectaron y 30 pacientes con TVP y EP simultáneo. Aproximadamente, el 49% de los pacientes habían recibido menos de 7 días de profilaxis farmacológica o mecánica antes del alta. La incidencia acumulada de ETV temprana al alta a los 30 días fue de 0,67%. El tiempo medio de aparición desde la intervención fue de 17 días en el caso de TVP y de 16 días en el caso de EP. La obesidad, el uso preoperatorio de esteroides, trastornos de sangrado, una clasificación de ASA III (escala de riesgo anestésico de la Sociedad Americana de Anestesiología), y aparición de complicaciones postoperatorias se asociaron de forma independiente con un riesgo incrementado de ETV temprana al alta.

Asimismo, Hammond y colaboradores,⁷³ con el propósito de determinar el porcentaje de ETV en pacientes con cáncer después de una intervención quirúrgica, en un periodo de 30 días, analizaron 20.762 pacientes con una edad media de 58.3 años. El tipo de cirugía fue abdominal en el 42% de los casos, 38% pélvica, 16% a nivel retroperitoneal y un 4% cirugía torácica. El porcentaje de ETV a los 30 días de la intervención fue de un 3,5%. Analizaron según el tipo de cirugía, observando por ejemplo, un 13,2% en el caso de esofagectomías, mientras obtuvieron un 1,8% en el caso de prostatectomías. Del 3,5% de los pacientes con ETV diagnosticados antes o a los 30 días de la intervención, el 73% de ellos poseían un diagnóstico de ETV posterior a los 14 días postoperatorios.

En el estudio prospectivo italiano anteriormente comentado (@RISTOS) que ha seguido cerca de 2400 pacientes operados por cáncer intraabdominal y pélvico, el intervalo medio entre la cirugía y la aparición de ETV postoperatoria ascendió a 17,2 días, diagnosticándose el 40% pasadas tres semanas de la misma.⁵¹ Por su parte, Peedicayil y colaboradores,⁷⁴ en un grupo de 4.158 mujeres intervenidas por cáncer ginecológico en la Clínica Mayo de Rochester, Minnesota, , detectaron 126 casos de ETV sintomática en un periodo de 90 días desde la cirugía (incidencia de un 4%), detectándose

aproximadamente un 75% de los casos posteriores a los 7 días de la intervención. De igual modo, en otro estudio realizado en pacientes con cáncer de vejiga sometidos a cistectomía radical, se evidenció que más de la mitad de los eventos tromboembólicos tuvieron lugar después del alta y el tiempo medio de diagnóstico de ETV era de 15,2 días postoperatorios; siendo razonable considerar extender la duración de la profilaxis farmacológica en estos casos.⁷⁵

La profilaxis antitrombótica, como luego discutiremos, reduce significativamente el riesgo de tromboembolismo venoso perioperatorio en un 45-68% en comparación con placebo. En este sentido, uno de los grandes retos actuales en el campo de la oncología es identificar a los pacientes de alto riesgo de ETV que se beneficiarían de tromboprofilaxis, y aquellos en los que estaría indicada su prolongación.

Kucher y colaboradores,⁷⁶ analizaron 257 pacientes con cáncer diagnosticados de ETV con hospitalización previa, bien por causa médica o cirugía, dentro de un período de 30 días, recogidos en el Swiss Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER). 153 pacientes recibieron profilaxis (49% farmacológica y 21% mecánica) antes del inicio de la ETV. 102 (40%) fueron diagnosticados de TVP, 99 (38%) de EP y 58 (22%) de TVP-EP. El ingreso en UCI, TVP previa, cirugía dentro de los 30 días, reposo en cama superior a 3 días, y estado al alta del paciente en el momento del diagnóstico de ETV fueron factores clínicos predictores independientes del uso de profilaxis. Un 40% no recibieron profilaxis, a pesar de que la mayoría de los pacientes oncológicos hospitalizados eran de alto riesgo.

Basándose en la hipótesis de que la prolongación de la tromboprofilaxis después del alta en pacientes intervenidos por cáncer reduce la incidencia de ETV, Alsubaie y colaboradores,⁷⁷ identificaron 6612 pacientes intervenidos de cirugía mayor oncológica abdominopélvica en un registro del estado canadiense de Manitoba. 106 (1,60%) pacientes se diagnosticaron de ETV durante la estancia hospitalaria y 96 (1,45%)

presentaron ETV después del alta. Entre los pacientes diagnosticados tras el alta, 33,3% sufrieron un EP, 24% TVP y un 6,3% ambos eventos. Entre los factores predictores de ETV tras el alta, dentro de los 90 días tras la cirugía, encontraron la edad avanzada, presencia de otras complicaciones, el aumento del uso de recursos hospitalarios, tumores primarios de origen gastrointestinal no colorrectal y edad menor de 45 años. La aparición de ETV fue un factor predictor independiente de una disminución de la supervivencia global a los 5 años.

En el estudio realizado por Trinh y colaboradores,⁷⁸ se evidenció un incremento porcentual anual estimado de tromboembolismo venoso de un 4%, en contraste con una disminución anual de la mortalidad de ETV después de cirugía mayor oncológica de un 2,4 %. El cambio en las pautas de detección de ETV y un mejor manejo de esta enfermedad podría explicar esos hallazgos. Es de destacar que, en este estudio, la aparición de una ETV postoperatoria aumentó 5 veces el riesgo de fallecer, elevándose a más de 50 veces en el caso de operados por cáncer de próstata.

1.5) PREVENCIÓN DE LA ETV POSTOPERATORIA

Dada la prevalencia de ETV, su difícil diagnóstico y su importante morbimortalidad a corto y largo plazo, la mejor estrategia para enfrentarse a ella es una adecuada prevención, existiendo para ello métodos eficaces y seguros. Sin profilaxis, la incidencia de TVP alcanza el 10-40% entre los pacientes de Cirugía General, siendo el embolismo pulmonar responsable de hasta un 29% de las muertes postoperatorias.⁷⁹

Sin embargo, la situación actual de la profilaxis en pacientes hospitalizados es preocupante. En un estudio multicéntrico epidemiológico internacional, se han revisado las historias de más de 65.000 pacientes ingresados en 358 hospitales, llegando a la conclusión de que tan sólo el 60% de los pacientes quirúrgicos de alto riesgo de ETV recibían profilaxis adecuada. En los 20 hospitales españoles participantes en el estudio, el

porcentaje ascendía al 82%. Según datos del registro de RIETE, uno de cada cuatro enfermos que presentaron ETV postoperatoria tras cirugía oncológica no habían recibido ninguna profilaxis.⁸⁰

Trujillo y colaboradores,⁸¹ basándose en el anterior registro (RIETE), analizaron 6.746 pacientes con cáncer y ETV, de los cuales el 16% tenían antecedentes de una cirugía y el 18% habían sufrido una inmovilización, ambas recientes. La mortalidad relacionada con EP fue de un 2.5%, siendo la mortalidad total de un 23.4%. Cuatro de cada diez pacientes fallecidos por EP habían tenido una inmovilización reciente (37%) o cirugía previa (5.4%); recibiendo una adecuada profilaxis solo el 28% de los pacientes inmovilizados y el 67% de los pacientes quirúrgicos. Como conclusión de dicho estudio, muchos de estos fallecimientos podrían haberse prevenido con una correcta tromboprofilaxis.

En un estudio recientemente publicado, se utilizaron los datos de los pacientes del registro ENDORSE, para estudiar únicamente los pacientes de los hospitales de los Estados Unidos. Se observó que el 51,1% de los pacientes eran clasificados de alto riesgo y que el 47,5% recibieron la profilaxis de forma adecuada. Alrededor del 28% de los pacientes quirúrgicos de alto riesgo que se sometieron a cirugía abdominal o torácica eran pacientes oncológicos.⁸² La adecuada implementación de la profilaxis hubiera reducido el número de muertes, en 15.875 si se hubiera usado HBPM y en 10.201 con HNF; así como se hubieran reducido los costes de tratamiento de complicaciones.

1.5.1) MÉTODOS PROFILÁCTICOS

La elección del método profiláctico a usar en el paciente quirúrgico debe tener en cuenta tanto el riesgo potencial de sufrir ETV como el riesgo hemorrágico según las características del paciente y la intervención a la que vaya a ser sometido.⁸³

Se han llevado a cabo numerosos estudios prospectivos evaluando los diferentes métodos profilácticos, tanto farmacológicos como mecánicos, que detallaremos a continuación. Por lo general, los métodos farmacológicos de acción anticoagulante, tienen como objetivo fundamental contrarrestar la hipercoagulabilidad habitual del postoperatorio; mientras los métodos mecánicos o físicos tienen la finalidad de acelerar el flujo venoso y evitar la dilatación de las venas profundas y estasis del flujo venoso cuando el paciente está en quirófano o inmovilizado en cama.

1.5.1.1) MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

La *heparina convencional o no fraccionada* (HNF) es una molécula compleja constituida por numerosas cadenas de glicosaminoglicanos. Su efecto consiste en acelerar y potenciar el efecto inhibitor que la antitrombina ejerce sobre el factor X y el factor II (trombina), ejerciendo un efecto anticoagulante. Hay que administrarla por vía intravenosa, o más frecuentemente para la profilaxis de ETV por vía subcutánea.

La HNF demostró en un metaanálisis⁸⁴ la reducción de la incidencia de TVP postoperatoria, del 22% en los pacientes sin profilaxis al 9% en los que recibieron HNF. La incidencia de EP sintomática se redujo del 2% al 1,3% y la EP mortal del 0,8% al 0,3%. Sin embargo, se asoció a un aumento del 60% de complicaciones hemorrágicas, en general de escasa repercusión clínica. El sulfato de protamina es un buen antagonista de su efecto anticoagulante. Otro inconveniente, es que la HNF presenta una escasa biodisponibilidad cuando se inyecta por vía subcutánea y una gran variabilidad interindividual en la respuesta a una misma dosis en diferentes pacientes.

Hoy en día, el uso de las *heparinas de bajo peso molecular* (HBPM) en la profilaxis de esta enfermedad se ha generalizado. Estas heparinas fraccionadas, de menor tamaño que la HNF, de la que se obtienen por diferentes técnicas de fraccionamiento, ejercen un mayor efecto inhibitor sobre el factor Xa que sobre la trombina, presentan mejor biodisponibilidad,

una mayor vida media en plasma tras su inyección y poseen una respuesta más predecible que las heparinas no fraccionadas. Además, el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es mucho menor con las HBPM que con la HNF.⁸⁵

Existen numerosos ensayos clínicos y varios metaanálisis para diferentes especialidades quirúrgicas que demuestran que la HBPM es tan eficaz y segura como la HNF en la prevención de la ETV postoperatoria. Recientemente, Haas y colaboradores⁸⁶ han comparado la administración de una HBPM con la HNF en más de 23.000 pacientes quirúrgicos. La incidencia de EP mortal en los primeros 14 días del postoperatorio confirmado por autopsia, fue similar en ambos grupos. La incidencia de complicaciones hemorrágicas fue más baja en los pacientes con HBPM (0,13% y 0,20%).

Las dosis utilizadas habitualmente en la profilaxis de la ETV postoperatoria en cirugía se clasifican en función del riesgo previsto de sufrir esta complicación. Se consideran dosis de riesgo moderado las inferiores a 3.400 U diarias y dosis de alto riesgo las superiores a 3.400 U diarias.

El *Fondaparinux* es el primero de una nueva clase de fármacos antitrombóticos sintéticos. Este pentasacárido actúa inhibiendo indirecta (precisa de la antitrombina) y selectivamente al factor Xa sin inhibir la trombina ni otros factores de la coagulación. Posee una vida media larga y una biodisponibilidad del 100% tras la administración subcutánea; esto permite su administración en una sola dosis diaria. Se ha investigado extensamente para la profilaxis de la ETV en cirugía ortopédica, siendo la indicación aprobada para este fármaco en España. Como inconvenientes, tiene un precio más elevado que las HBPM, el riesgo hemorrágico es ligeramente mayor, no existiendo antídotos disponibles en caso de complicaciones hemorrágicas.

Existen otros nuevos fármacos antitrombóticos, que los podemos clasificar según su mecanismo de acción:

- Inhibidores directos del factor Xa: apixabán, rivaroxaban, edoxabán, idraparinux, idrabiotaparinux.
- Inhibidores directos de la trombina:
 - Dabigatrán: se inicia entre 1 y 4 horas tras la cirugía, a mitad de dosis inicialmente y continuando a dosis plenas una vez al día, siendo la dosis menor en pacientes con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/minuto.
- Inhibidores del complejo factor VII activado-factor tisular: tifacogin.
- Inhibidores del factor Va: drotrecogin alfa y ART 123.

Las principales ventajas de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACODS) consisten en su probada eficacia y seguridad, similar o mejor a las de las HBPM en cirugía ortopédica. La posibilidad de administración oral a dosis únicas fijas diarias, excepto apixabán (que se administra dos veces al día), sin necesidad de monitorización y sin interferir apenas con la alimentación u otros tratamientos médicos, facilitarían bastante su administración durante varias semanas tras el alta hospitalaria.

Recientemente se han investigado antídotos específicos para revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán (Idarucizumab)⁸⁷ y los ACODS antiXa (andexanet alpha) con buenos resultados.⁸⁸ De forma similar, se están intentando estandarizar métodos para poder monitorizar su efecto anticoagulante.

Las principales contraindicaciones (Tabla 5) para la utilización de todos estos fármacos de efecto anticoagulante son: hipersensibilidad conocida al producto, hemorragia activa, historia de trombocitopenia inducida por heparina (en el caso de HNF o HBPM), endocarditis bacteriana aguda, lesiones potencialmente sangrantes o diátesis hemorrágica.⁸⁹

Contraindicaciones para la utilización de profilaxis farmacológica

- Sangrado activo
- Antecedentes de sangrado grave
- Trastornos de la coagulación conocidos, no tratados
- Insuficiencia hepática o renal grave
- Trombocitopenia ($<75 \times 10^9$)
- Ictus agudo reciente
- Hipertensión arterial no controlada ($>220/120$ mm Hg)
- Punción lumbar, anestesia espinal o epidural en las primeras 12h tras la administración de HBPM a dosis profilácticas, o si se administra la HBPM en las primeras 6 horas tras la técnica neuroaxial
- Uso concomitante de anticoagulantes, antiplaquetarios o trombolíticos.

Tabla 5. Factores generales para la contraindicación del uso de profilaxis farmacológica.

1.5.1.2) MÉTODOS MECÁNICOS

Los métodos mecánicos, incluyendo las medias de compresión elástica, los dispositivos de compresión neumática intermitente y aquellos que facilitan el drenaje venoso del pie como la bomba del pie, incrementan la velocidad del flujo en las venas de las piernas y reducen la estasis venosa.

Hay dos ventajas destacables de la profilaxis mecánica: su relativa seguridad, al no interferir con la hemostasia, y la posibilidad de combinarlos con los métodos farmacológicos.

Las *medias elásticas* ejercen una compresión decreciente desde el tobillo hacia hueso poplíteo, con objeto de acelerar el flujo venoso de retorno. Reducen el riesgo relativo de aparición de TVP postoperatoria en un 52% en comparación con la no utilización de profilaxis, según la Cochrane.⁹⁰ Están contraindicadas en casos de arteriopatía periférica para evitar provocar isquemia arterial.

Los dispositivos de *compresión neumática intermitente* (CNI) (Ilustración 8) de los miembros inferiores, aplicados hasta la rodilla o hasta el tercio superior de los muslos, que se inflan intermitentemente y comprimen las venas profundas de la pantorrilla, reducen significativamente la

incidencia de TVP postoperatoria. Estos dispositivos dada la compresión intermitente que ejercen sus manguitos neumáticos, sobre todo en los sistemas de compresión secuencial en sentido proximal son más eficaces que las medias elásticas. Además de reducir la estasis venosa, la CNI ejerce una activación local del sistema fibrinolítico, que aumenta su eficacia antitrombótica.



Ilustración 8

La *bomba del pie* es un sistema para impulsar la sangre venosa desde el pie. Sólo ha sido empleada en cirugía ortopédica. Su eficacia máxima está en reducir las TVP asintomáticas. Al igual que la CNI están contraindicadas en presencia de TVP.⁹¹

Una revisión sistemática ha demostrado que los métodos mecánicos reducen el riesgo de TVP. No obstante, se han estudiado con menos detalle que los anticoagulantes, siendo en general menos eficaces que estos. De hecho, no se ha demostrado que la profilaxis mecánica disminuye el riesgo de muerte o de EP.

Un reciente estudio realizado en Japón⁹² en cirugía oncológica ginecológica, comparó la enoxaparina (40mg diarios repartidos en dos dosis) con la CNI, detectándose mediante TC de tórax y miembros inferiores 6 casos de ETV, 5 (2 TVP aisladas y 3 EP) en el grupo que recibió CNI y una TVP en el

que recibió la HBPM. El estudio fue interrumpido cuando solo se habían incluido 30 casos por el comité de seguimiento del ensayo, dadas las evidentes diferencias a favor de la enoxaparina.

El uso de estos métodos mecánicos está contraindicado en pacientes a los que no se puede palpar los pulsos distales, las infecciones cutáneas, quemaduras, y en el caso de la CNI, la presencia de una TVP reciente, ya que la compresión activa podría fragmentar el trombo y provocar una EP.

1.5.1.3) COMBINACIÓN DE MÉTODOS MECÁNICOS Y FARMACOLÓGICOS

En la actualidad, las principales guías de práctica clínica no recomiendan los métodos mecánicos como modalidad aislada de prevención de ETV en cirugía oncológica, salvo que existan contraindicaciones para el uso de métodos farmacológicos.

Por el contrario, sí recomiendan la combinación de ambos métodos en pacientes de especial alto riesgo. Una revisión de la literatura concluye que los métodos mecánicos combinados con los farmacológicos reducen significativamente el riesgo de ETV en Cirugía General.⁹³

Un metaanálisis reciente⁹⁴ ha comparado el uso de fármacos anticoagulantes y métodos mecánicos, aislados y en combinación, en pacientes quirúrgicos. La adición de los métodos de compresión a los fármacos anticoagulantes redujo la incidencia de TVP postoperatoria en un 49% (reducción del 47% con medias de compresión gradual y del 57% con compresión neumática intermitente), aunque las diferencias no fueron significativas en lo que se refiere a la TVP sintomática ni a la EP. Por su parte, la adición de anticoagulantes a la compresión redujo la incidencia de TVP en un 44% y la de TVP en un 57%, sin que la reducción fuera significativa para la TVP sintomática ni para la EP. Es de destacar que el riesgo de presentación de cualquier tipo de complicación hemorrágica aumentó en un 74% cuando se añadieron anticoagulantes a los métodos mecánicos, sin que el aumento de complicaciones hemorrágicas mayores fuera significativo.

1.5.2) INICIO DE LA PROFILAXIS

Las principales guías de práctica clínica y las fichas técnicas recomiendan el inicio preoperatorio de HBPM en cirugía general, aunque en cirugía ortopédica se han conseguido buenos resultados con el inicio postoperatorio

En general, en pacientes quirúrgicos generales, dependiendo del riesgo se aconseja (Tabla 6 y 7):

- Riesgo moderado: Iniciar la profilaxis a las dosis recomendadas de cada HBPM (habitualmente inferiores a 3.400 UI), unas dos horas antes de la intervención.
- Riesgo alto y muy alto: Requieren dosis mayores, iniciándose la profilaxis de 10-12 horas antes de la intervención.

Sin embargo, en el caso de bemiparina, otra HBPM, se ha aprobado el inicio postoperatorio, 6 horas después del final de la intervención quirúrgica.

| Preparado | Dosis | Comienzo |
|---|-------------------------|-----------------------------|
| Heparina no fraccionada | 5000 UI cada 8 o 12 h | 1-2 h antes de la cirugía |
| Fondaparinux | 2,5mg | 6 h después de la cirugía |
| Heparinas de bajo peso molecular | | |
| Riesgo moderado | | |
| Dalteparina (Fragmín*) | 2500 UI cada 24 h | 1-2 h antes de la cirugía |
| Enoxaparina (Clexane*) | 20mg (2000 UI) diarios | 1-2 h antes de la cirugía |
| Nadroparina (Fraxiparina*) | 2850 UI diarias | 2-4 h antes de la cirugía |
| Tinzaparina (Innohep*) | 3500 UI diarias | 2 h antes de la cirugía |
| Bemiparina (Hibor*) | 2500 UI diarias | 2 h antes (6 h después) |
| Alto o muy alto riesgo | | |
| Dalteparina (Fragmín*) | 5000 UI cada 24 h | 8-12 h antes de la cirugía |
| Enoxaparina (Clexane*) | 40 mg (4000 UI) diarios | 10-12 h antes de la cirugía |
| Nadroparina (Fraxiparina*) | ≥ 3800 UI diaria* | 2-4 h antes de la cirugía |
| Tinzaparina (Innohep*) | 50 UI/kg peso diarias | 2 h antes de la cirugía |
| Bemiparina (Hibor*) | 3500 UI diarias | 2 h antes (6h después) |
| * En pacientes de alto riesgo la dosis puede aumentar de acuerdo con el peso del paciente a partir del cuarto día postoperatorio. | | |

Tabla 6. Pautas sobre dosificación e inicio de la profilaxis farmacológica recomendada por la Asociación Española de Cirujanos en Cirugía General.

| Categoría | Modalidad recomendada |
|------------------|--|
| Bajo riesgo | Movilización precoz y persistente |
| Moderado riesgo | HBPM cada 24 h a bajas dosis (< 3000 UI) HNF (5000 UI) cada 12 h Medias elásticas o CNI, en pacientes con riesgo hemorrágico elevado |
| Alto riesgo | HBPM a altas dosis (> 3400 UI diarias) HNF (5000 UI) cada 8 h Medias elásticas o CNI en pacientes con riesgo hemorrágico elevado Combinación de medias elásticas y heparina o HBPM |
| Muy alto riesgo | HBPM a altas dosis (> 3400 UI diarias) HNF (5000 UI) cada 8h y medias elásticas o CNI Heparina o HBPM en combinación con métodos mecánicos En pacientes con cáncer abdominal, considerar extensión de profilaxis con HBPM durante 4 semanas tras la cirugía En pacientes con muy alto riesgo hemorrágico o que presentan hemorragia activa, CNI y medias elásticas inicialmente, añadiendo heparina o HBPM cuando cese el riesgo de sangrado |

Tabla 7. Profilaxis recomendada para cada categoría de riesgo de presentar ETV en Cirugía General.

En el caso de que hubiera que asociar métodos mecánicos, o emplearlos como único método de profilaxis por existir contraindicación para el uso de anticoagulantes, se debe iniciar su aplicación en el mismo momento antes de comenzar la intervención.

Con relación al momento más idóneo para la administración de la segunda dosis de HBPM después de la intervención no hay estudios que aclaren este aspecto. Lo más razonable es la administración entre 8 y 12 horas después de finalizar la intervención basándonos en la farmacocinética de estos preparados.

En pacientes que han recibido anestesia neuroaxial (punción subaracnoidea o epidural) se recomienda administrar la HBPM al menos 10-12 horas antes de la punción o pasadas 4-6 horas de ésta. Se aconseja no retirar el catéter epidural hasta pasadas 10-12 horas de la última dosis de HBPM.

1.5.3) DURACIÓN DE LA PROFILAXIS

1.5.3.1) CIRUGÍA NO ONCOLÓGICA

Un tema que suscita controversia está en relación con la duración de la profilaxis de la ETV postoperatoria. La recomendación habitual -basada en la experiencia de numerosos estudios realizados en los años setenta y ochenta- es mantenerla durante al menos una semana tras la intervención en pacientes de riesgo alto o moderado hasta que el paciente deambule plenamente.

Huo y colaboradores,⁹⁵ en un revisión sobre la eficacia y la seguridad de la prolongación de la tromboprofilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos de alto riesgo, corroboraron que el riesgo de ETV se prolongaba más allá del periodo de hospitalización, y por lo tanto, estos pacientes se beneficiarían de una extensión de la profilaxis. Las HBPM demostraron ser eficaces, asociadas a porcentajes bajos de complicaciones por sangrado clínicamente relevante y fueron costo-efectivas en estos pacientes de alto riesgo de ETV.

Un análisis que incluía 19.581 pacientes intervenidos de cirugía mayor abdominal y 5.315 pacientes sometidos a cirugía ortopédica, realizado por Amin y colaboradores,⁹⁶ objetivó que los pacientes ingresados habían recibido profilaxis, farmacológica o mecánica, en un 58,7% en el caso de cirugía abdominal y en un 85% en cirugía ortopédica. Al alta, habían recibido profilaxis farmacológica un 1,6% y un 58,4% de los pacientes, respectivamente. La duración media total de la profilaxis fue de 1,7 días posteriores a la cirugía abdominal y de 13,0 después de cirugía ortopédica. La proporción de pacientes intervenidos de cirugía abdominal que desarrollaron TVP/EP fue de un 1,6% y de un 3,1% en aquellos intervenidos de cirugía ortopédica; ocurriendo aproximadamente el 40% de los eventos posteriores al alta.

En Cirugía laparoscópica, el número de estudios realizados es escaso y los resultados muy variables. No existe una evidencia concluyente acerca de la duración ideal de la profilaxis en estos pacientes, que en su mayoría son dados de alta en las primeras 24-48 horas del postoperatorio. Se sugiere mantener la profilaxis con HBPM durante la hospitalización como práctica habitual, y sólo extenderla durante una semana en los casos de alto riesgo. Si se tratase de cirugía oncológica, se aplica el mismo criterio que en cirugía convencional: prolongar la profilaxis durante 4 semanas.

Respecto a la Cirugía Bariátrica, según los resultados del Registro Internacional, con más de 38.000 pacientes intervenidos en todo el mundo, la incidencia de ETV sintomática es del 0,35% y el EP fatal representa, con 28 casos, la principal causa de mortalidad postoperatoria. Por lo tanto, se recomienda administrar profilaxis a todos los pacientes obesos sometidos a cirugía mayor, y se sugiere incrementar la dosis en al menos un 25% respecto a la habitual. Recientemente se ha observado que 40 miligramos cada 12 horas para IMC inferiores a 50 kg/m² y 60 miligramos cada 12 horas para IMC superiores a 50 kg/m² inducen una actividad anti-Xa suficiente para lograr una profilaxis adecuada en adolescentes sometidos a cirugía bariátrica.⁹⁷ Raftopoulos y colaboradores,⁹⁸ han analizado el efecto de la tromboprofilaxis prolongada después del alta en 308 pacientes sometidos a cirugía Bariátrica (132 pacientes recibieron solo profilaxis hospitalaria, y el resto, 176 pacientes recibieron profilaxis extendida durante 10 días). La incidencia de ETV fue de un 1.9%, siendo el 66.6% de los casos posteriores a la interrupción de la tromboprofilaxis. La tasa de ETV fue significativamente mayor en el grupo de profilaxis limitada al ingreso hospitalario; siendo la incidencia de sangrado significativo menor en el grupo de profilaxis prolongada. Como conclusión de este estudio, la prolongación de la profilaxis en estos pacientes es segura y eficaz en la reducción de la incidencia de ETV si se compara con la profilaxis limitada al ingreso hospitalario.

1.5.3.2) CIRUGÍA ONCOLÓGICA

En el caso de la Cirugía Oncológica abdominal, diversos estudios y metaanálisis de la literatura defienden prolongar la profilaxis durante 4 semanas tras esta cirugía.⁹⁹ Se ha comprobado que la profilaxis con heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) y fondaparinux, reduce la incidencia de TVP tras cirugía en pacientes con cáncer e incluso la prolongación de la profilaxis tras la cirugía reduce aún más la incidencia de TVP de un 12-16% a un 0-5%.

El estudio CANBESURE,¹⁰⁰ el ensayo clínico más extenso realizado en cirugía oncológica abdominal o pélvica con una HBPM evaluando la prolongación de la profilaxis tras el alta, valora la extensión de la profilaxis con bemiparina en este tipo de pacientes. En los resultados de más de 500 pacientes, se observó una reducción del riesgo relativo de la variable combinada de TVP, EP no fatal y muerte por todas las causas del 24,4% favorable a la extensión de la profilaxis sin llegar a alcanzar diferencias significativas. En el tromboembolismo venoso mayor (TVP proximal a la rodilla, la EP y las muertes relacionadas con la ETV), sí que hubo un reducción del riesgo relativo significativa del 82,4%. Es de destacar que dicha reducción de la ETV prolongando la profilaxis 4 semanas respecto a 8 días no se asoció a un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas.

Estudios anteriores a éste, como el ENOXACAN II con enoxaparina y el ensayo clínico de Rasmussen y colaboradores¹⁰¹ con dalteparina, coinciden en demostrar que la prolongación de la profilaxis en cirugía oncológica abdominal con HBPM durante 4 semanas frente a 8-10 días reduce significativamente la incidencia de ETV, sin aumentar las complicaciones hemorrágicas.

Más recientemente, en Italia, Vedovati y colaboradores,¹⁰² comparan la eficacia y la seguridad de la profilaxis antitrombótica con HBPM durante 1 semana versus 4 semanas en cirugía oncológica colorrectal por vía

laparoscópica. Evidenciaron 11 eventos tromboembólicos en 113 pacientes con pauta corta de profilaxis, y ninguna ETV en los 112 pacientes con prolongación de tromboprofilaxis. La incidencia de ETV a los 3 meses fue de 9,7% y 0,9% respectivamente. El porcentaje de sangrado fue similar en ambos grupos. Como conclusión de este estudio, la profilaxis extendida en el caso de cirugía laparoscópica por cáncer colorrectal es segura y reduce el riesgo de ETV en comparación con sólo una semana de profilaxis.

Un metaanálisis reciente de la Cochrane en pacientes con cirugía pélvica y abdominal demostró una disminución estadísticamente significativa en trombosis venosa sintomática de 1,7% a 0,2% después de una tromboprofilaxis prolongada con HBPM.¹⁰³

Merkow y colaboradores,¹⁰⁴ 28 identificaron a 46.646 pacientes intervenidos por distintos tipos de cáncer (tiroides-paratiroides, mama, pulmón, esófago-estómago, hepatobiliopancreático, colon, recto, próstata y ovario-útero); siendo diagnosticados de ETV 719 pacientes (1,6%). El riesgo global de ETV fue mayor en las intervenciones esofagogástricas y hepatobiliopacreaticas. Destacar que la proporción de eventos de ETV al alta fue de un 33,4%.

Sin embargo, a pesar de las evidencias actuales, una gran mayoría de estos pacientes continúa sin una aplicación correcta de la profilaxis, tanto a nivel intrahospitalario, como una vez dados de alta. Así, en un estudio realizado en 14 hospitales suizos por Kalka y colaboradores,¹⁰⁵ se analizó la profilaxis recibida en 1.046 pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica (70%) o cirugía mayor oncológica (30%). El 96% de los pacientes recibieron una profilaxis intrahospitalaria adecuada. Al alta, 638 pacientes (61%) recibieron profilaxis farmacológica prolongada (77% después de cirugía ortopédica y 23% después de cirugía por cáncer). La duración media de la profilaxis prolongada fue de 32 días en cirugía ortopédica y de 23 días en cirugía oncológica. Aproximadamente, una cuarta parte de los pacientes intervenidos de cirugía mayor ortopédica y más de tres cuartas partes de

pacientes sometidos a cirugía oncológica no recibieron una profilaxis prolongada de VTE siguiendo las recomendaciones actuales.

En otro estudio de la colaboración SCOAP,¹⁰⁶ realizado en 52 hospitales del estado de Washington, se incluyeron 16.120 pacientes sometidos a cirugía colorrectal entre el 1 de enero de 2006 y 31 de diciembre de 2011. El uso de la profilaxis de ETV perioperatoria e intrahospitalaria aumentó significativamente de un 31,6% a un 86,4% y de un 59,6% a un 91,4%, respectivamente. El porcentaje de pacientes dados de alta con profilaxis fue considerablemente menor que los porcentajes anteriores. La incidencia de ETV fue del 2,2%. Como conclusión, la incidencia anual de ETV fue baja y sin apenas variaciones a pesar del aumento de la profilaxis perioperatoria y en el hospital, debiendo tenerse en cuenta para futuras recomendaciones. Dado que aproximadamente el 40% de los casos de ETV se producen después del alta, la prolongación de la profilaxis podría representar un área de mejora de calidad.

1.5.4) RECOMENDACIONES DE LAS PRINCIPALES GUÍAS CLÍNICAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA ETV EN PACIENTES CON CÁNCER

Desde hace unos años, las principales sociedades oncológicas han prestado especial atención a la ETV como complicación. Inicialmente, en 2005, la *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN), y luego en 2007 la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) publicaron las primeras guías sobre el manejo de la trombosis en pacientes oncológicos (Tabla 8).

La NCCN desde 2005 ha convocado a un grupo multidisciplinario de expertos y ha actualizado su guía anualmente. La guía NCCN 2015 recomienda:

- Pacientes ingresados, médicos o quirúrgicos, diagnosticados de cáncer o con sospecha clínica de cáncer:

Anticoagulación profiláctica si no existe contraindicación para la misma. Esta recomendación se basa en la suposición de que la

deambulación en pacientes con cáncer hospitalizados es insuficiente para reducir el riesgo de ETV. Las HBPM, HNF subcutánea y Fondaparinux son opciones válidas; y deben administrarse durante todo el periodo de hospitalización.

Antes del inicio de la tromboprofilaxis, los pacientes deben evaluarse correctamente mediante una historia médica completa y un examen físico, hemograma con recuento de plaquetas, coagulación y pruebas de función hepática y renal.

- Pacientes oncológicos intervenidos:
 - Recomienda extender la profilaxis durante cuatro semanas tras la intervención, en particular en aquellos de alto riesgo sometidos a cirugía abdominal o pélvica.

- Pacientes oncológicos ambulatorios:
 - Diagnosticados de mieloma múltiple y que se encuentren en tratamiento con talidomida o lenalidomida, recomienda anticoagulación profiláctica de VTE en los casos de riesgo alto y uso de aspirina en aquellos con bajo riesgo.
 - En el resto de casos, no se recomienda profilaxis de forma rutinaria.

Según las Guías **ASCO** 2013, actualizadas en 2015, podríamos determinar la profilaxis en un *paciente oncológico* usando el siguiente algoritmo:¹⁰⁷

- Paciente quirúrgico:
 - Se recomienda tratamiento profiláctico anticoagulante en todos los pacientes con ausencia de contraindicación durante 7-10 días (HBPM o HNF). Se prolongaría durante 4 semanas en casos de cirugía mayor pélvica o abdominal con factores de alto riesgo:

reducción de la movilidad, obesidad, historia previa de ETV, entre otros.

Los métodos mecánicos no se recomiendan en monoterapia, excepto si la terapia anticoagulante está contraindicada. La combinación de los mismos con métodos farmacológicos puede aumentar la eficacia.

- Paciente médico hospitalizado:
 - Con cáncer activo y enfermedad médica aguda o limitación de la movilidad: Deben recibir tromboprofilaxis farmacológica en ausencia de contraindicación.
 - Con cáncer activo y sin factores de riesgo adicionales: Pueden ser considerados para recibir tromboprofilaxis farmacológica en ausencia de contraindicación.
 - Ingresado para procedimientos menores, infusión corta de QT o trasplante hematopoyético: No evidencia suficiente para recomendar la tromboprofilaxis de forma rutinaria.

- Paciente ambulatorio:

No se recomienda la profilaxis de rutina. En pacientes seleccionados con tumores sólidos que reciben QT, podría considerarse profilaxis con HBPM de forma individualizada, informando de sus beneficios y riesgos.

En el caso de pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con talidomida o lenalidomida con QT y dexametasona, se recomienda tromboprofilaxis con HBPM o AAS en pacientes de bajo riesgo, así como HBPM en pacientes de alto riesgo.

Una revisión posterior, realizada por la ASCO, de ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica

clínica, publicadas entre Noviembre de 2012 y Julio de 2014, concluyó que las recomendaciones publicadas en 2013 seguían estando vigentes.¹⁰⁸

La *European Society of Medical Oncology (ESMO)*, con el fin de mejorar la percepción de la magnitud del problema de la ETV en el paciente oncológico y progresar en la prevención así como en el tratamiento de dicha complicación, actualizó su guía de práctica clínica en 2011. Las guías ESMO basan sus recomendaciones en una revisión sistemática de la evidencia publicada:

- Pacientes con cáncer sometidos a cirugía oncológica mayor:
 - Profilaxis con HBPM o HNF. Los métodos mecánicos pueden asociarse a la profilaxis farmacológica, pero no deben ser usados en monoterapia, a no ser que exista una contraindicación para la profilaxis farmacológica.
 - Respecto a la duración, concluye que en pacientes con cáncer intervenidos (cirugía mayor abdominal o pélvica) la profilaxis debe extenderse después del alta hospitalaria hasta un mes después de la cirugía mediante HBPM.
- Pacientes oncológicos médicos hospitalizados:
 - Recomienda profilaxis con HNF, HBPM o fondaparinux.
- Pacientes oncológicos ambulatorios:
 - No recomienda la profilaxis de forma rutinaria en pacientes con cáncer avanzado en tratamiento con quimioterapia, debiendo considerarse en pacientes oncológicos ambulatorios de alto riesgo; así como considerar la posibilidad de usar HBPM, aspirina o warfarina en pacientes con mieloma múltiple en tratamiento con talidomida y dexametasona o talidomida y quimioterapia.

La novena edición de la guía de práctica clínica de la *American College of Chest Physicians (ACCP)*, publicada en 2012 en la revista *Chest*, recoge la evidencia publicada desde 2005 (año en que finalizó la búsqueda bibliográfica de la anterior edición).⁵⁴ En ella, se da prioridad a las trombosis sintomáticas respecto a las venográficas; y aumenta la importancia de las complicaciones hemorrágicas. Sus recomendaciones en el caso de pacientes oncológicos son:

- Pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominal o pélvica:
 - Con alto riesgo de ETV, deben prolongar su profilaxis farmacológica durante 4 semanas con HBPM.

- Pacientes ambulatorios:
 - Con cáncer y sin factores de riesgo adicionales de ETV, no se recomienda la profilaxis farmacológica.
 - Con presencia de cáncer (tumores sólidos) y factores de riesgo adicionales de ETV y riesgo bajo de sangrado, recomiendan profilaxis farmacológica.

La *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)* es una organización internacional con más de 3000 miembros en 80 países. En 2013, publicó su primera guía de práctica clínica con el objetivo de establecer un consenso internacional sobre cuestiones prácticas y clínicas de la ETV en el paciente oncológico, siendo elaborada por un grupo internacional de expertos tras una revisión de la evidencia publicada, utilizando el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para establecer sus recomendaciones.¹⁰⁹

- Pacientes oncológicos quirúrgicos:
 - Recomiendan la duración de la profilaxis durante 4 semanas, tras una laparotomía mayor en pacientes con cáncer y alto riesgo de ETV, así como bajo riesgo de sangrado.

- Pacientes oncológicos médicos hospitalizados:

Recomiendan el uso de tromboprofilaxis con HBPM en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones. No recomiendan el uso de los nuevos anticoagulantes orales.

Si el paciente va a ser sometido a un procedimiento menor o una infusión de quimioterapia de ciclo corto, no se recomienda la profilaxis farmacológica.

- Pacientes oncológicos ambulatorios:

No se recomienda de forma rutinaria la profilaxis. Deben ser evaluados individualmente en el momento de inicio de la terapia sistémica y mientras ésta se encuentre en curso.

Sugieren que, en ausencia de ensayos clínicos disponibles, pacientes con tumores sólidos y una puntuación ≥ 3 (Khorana), o pacientes con neoplasias pancreáticas que inician o estén recibiendo terapia sistémica deben recibir profilaxis con HBPM, exceptuando los que posean contraindicaciones para la anticoagulación o un diagnóstico de tumor cerebral primario.

Así mismo, recomiendan que los pacientes diagnosticados de mieloma en tratamiento con talidomida o regímenes de combinación con lenalidomida deben recibir tromboprofilaxis.

Recientemente, Farge y colaboradores¹¹⁰ han publicado una nueva revisión de esta guía acerca del tratamiento y profilaxis de la ETV en pacientes con cáncer. Establecen una serie de recomendaciones acerca de la profilaxis:

- Pacientes oncológicos quirúrgicos:
 - Uso de HBPM una vez al día (más cómoda) o HNF tres veces al día. La profilaxis farmacológica debería comenzar 12-2

horas preoperatoriamente y mantenerse por lo menos 7-10 días.

- La evidencia para determinar que fondaparinux es una alternativa a las HBPM en la profilaxis postoperatoria de ETV es insuficiente.
 - La utilización de dosis altas profilácticas de HBPM en este tipo de pacientes está recomendada.
 - Extensión de la profilaxis durante 4 semanas con HBPM en pacientes con cáncer sometidos a cirugía laparoscópica o abierta.
 - Los métodos mecánicos no se recomiendan en monoterapia, excepto cuando los métodos farmacológicos están contraindicados.
 - Los filtros de vena cava inferior no se recomiendan en la profilaxis de forma rutinaria.
- Pacientes oncológicos médicos:
 - Indicada la profilaxis con HBPM, HNF o fondaparinux en pacientes médicos con cáncer y movilidad reducida ingresados en el hospital. Los anticoagulantes orales directos no se recomiendan de rutina.
 - La profilaxis con HBPM, antagonistas de vitamina K o anticoagulantes orales directos en pacientes oncológicos con tratamiento sistémico no se recomiendan de forma rutinaria.
 - Profilaxis farmacológica de ETV con HBPM indicada en pacientes con neoplasia de páncreas localmente avanzada o metastásica con tratamiento oncológico sistémico y bajo riesgo de sangrado.
 - La profilaxis farmacológica de ETV podría ser indicada en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado o metastásico y terapia sistémica con bajo riesgo de sangrado.

- En pacientes en tratamiento con talidomida y lenalidomida en combinación con esteroides u otras terapias sistémicas, o ambas, está recomendada la profilaxis farmacológica. Los antagonistas de la vitamina K a bajas dosis o terapéuticas, HBPM a dosis profilácticas o aspirina a bajas dosis podrían utilizarse con resultados similares.

El National Institute for Health and Care Excellence (**NICE**), con el fin de examinar el riesgo de tromboembolismo venoso y evaluar la eficacia de las medidas de prevención primaria, también publicó su guía clínica con las siguientes recomendaciones:¹¹¹

- Pacientes oncológicos con un riesgo incrementado de ETV:
Profilaxis farmacológica, mediante HBPM, HNF o fondaparinux, tan pronto como sea posible.

Se considera que el riesgo de ETV es mayor en pacientes médicos, si han permanecido o van a estar durante 3 o más días, con una movilidad reducida; así como una menor movilidad en relación a su estado normal y que presenten uno o más de estos factores de riesgo: cáncer activo o tratamiento oncológico, edad superior a 60 años, cuidados críticos, deshidratación, trombofilia conocida, obesidad, presencia de una o más comorbilidades médicas significativas, antecedentes personales o familiar de primer grado con historia de ETV, terapia hormonal sustitutiva, terapia anticonceptiva con estrógenos, o venas varicosas con flebitis.

En el caso de pacientes quirúrgicos o pacientes traumatológicos, se considera que presentan un riesgo incrementado de ETV si cumplen uno de los siguientes criterios:

- Procedimiento quirúrgico con anestesia general y tiempo quirúrgico de más de 90 minutos, o 60 minutos si la cirugía implica pelvis o extremidades inferiores.

- Hospitalización quirúrgica aguda con patología inflamatoria o intraabdominal
 - Reducción esperada significativa de la movilidad.
 - Uno o más de los siguientes factores de riesgo: cáncer activo o tratamiento oncológico, edad superior a 60 años, cuidados críticos, deshidratación, trombofilia conocida, obesidad, una o más comorbilidades médicas significativas, antecedentes personales o familiar de primer grado con historia de ETV, terapia hormonal sustitutiva, terapia anticonceptiva con estrógenos, o venas varicosas con flebitis.
- Pacientes ambulatorios:

No se recomienda de forma rutinaria profilaxis farmacológica ni mecánica en pacientes con cáncer que reciben tratamiento oncológico de forma ambulatoria.

La Sociedad Española de Oncología Médica (**SEOM**) publicó en 2011 la primera guía de práctica clínica con el objetivo de mejorar el tratamiento de la ETV.¹¹² Previamente, en 2009, se publicó el primer consenso SEOM sobre enfermedad tromboembólica, que supuso el origen del grupo de trabajo de SEOM de trombosis y cáncer.¹¹³ Sus recomendaciones actuales son:

- Pacientes oncológicos quirúrgicos:

La profilaxis debe iniciarse en el preoperatorio o tan pronto como sea posible, con una duración de al menos 7 a 10 días. Debe extenderse durante 4 semanas, en especial en los pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal o pélvica o con factores de alto riesgo, como enfermedad oncológica residual, tiempo de duración de la intervención superior a 2 horas, reposo en cama de más de 3 días o antecedentes de ETV.

- Pacientes oncológicos médicos hospitalizados:

Deber ser considerados candidatos a la profilaxis de ETV, en ausencia de sangrado y de otras contraindicaciones para la anticoagulación. Según esta guía, en ausencia de ensayos clínicos específicos, las HBPM son de elección para la profilaxis de la ETV en el paciente hospitalizado.
- Pacientes oncológicos ambulatorios:

Transmite la necesidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo de ETV, dado que esta complicación depende de múltiples factores relacionados tanto con la enfermedad como con el tipo de tratamiento y las características del paciente.

Otras recomendaciones podemos encontrar en la **Guía Canadiense**¹¹⁴ elaborada por Easaw y colaboradores:

- Pacientes oncológicos quirúrgicos:

Se recomienda la profilaxis en pacientes sometidos a cirugía mayor o pélvica; así como considerar la prolongación de la profilaxis durante 4 semanas postoperatorias en estos pacientes, especialmente en aquellos que posean un alto riesgo de ETV.
- Pacientes oncológicos médicos hospitalizados:

Deben recibir profilaxis de ETV en ausencia de contraindicaciones. Las HBPM son el fármaco de elección.
- Pacientes oncológicos ambulatorios:

No está recomendada la profilaxis en todos estos pacientes de forma rutinaria. Debe considerarse en aquellos pacientes con neoplasia activa que reciben quimioterapia y un alto riesgo de ETV.

1.5.4.1) RECOMENDACIONES GENERALES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS QUIRÚRGICOS

- Uso de HBPM una vez al día o bajas dosis de HNF tres veces al día.
- Comenzar de 12 a 2 horas preoperatoriamente y continuar por lo menos durante 7-10 días.
- La HBPM una vez al día es más conveniente.
- No hay datos concluyentes de la superioridad de un tipo determinado de HBPM respecto a otra.
- Se recomienda usar la dosis profiláctica más alta de HBPM.
- Profilaxis prolongada (4 semanas) después de una laparotomía mayor estaría indicada en pacientes con cáncer que tengan un alto riesgo de ETV y bajo riesgo de sangrado.

| | ASCO 2015 | ACCP 2012 | ESMO 2010 | NCCN 2015 |
|-----------------------|--|--|---|--|
| Profilaxis inicial | <p>Todos los pacientes deberían ser considerados para recibir profilaxis.</p> <p>Tromboprofilaxis farmacológica con HNF o HBPM si no existe contraindicación.</p> <p>Debe comenzar preoperatoriamente.</p> <p>Mantenerla al menos 7-10 días.</p> | <p>Pacientes en general y cirugía abdominopélvica con alto riesgo de ETV, sin riesgo de sangrado: HBPM o HNF.</p> <p>Profilaxis mecánica con medias o compresión neumática intermitente adicional.</p> | <p>Profilaxis con HBPM, HNF o Fondaparinux.</p> | <p>Profilaxis con HBPM, HNF, Fondaparinux ± métodos mecánicos.</p> |
| Profilaxis prolongada | <p>Prolongar la profilaxis durante 4 semanas después de cirugía mayor abdominal o pélvica en pacientes con alto riesgo: obesidad, movilidad reducida, historia de ETV, o con factores de riesgo adicionales.</p> | <p>Pacientes en general y cirugía abdominopélvica con alto riesgo de ETV, sin riesgo de sangrado: HBPM o HNF.</p> <p>Profilaxis mecánica con medias o compresión neumática intermitente adicional.</p> | <p>Pacientes sometidos a cirugía electiva mayor abdominal o pélvica deben recibir profilaxis intra-hospitalaria y al alta con HBPM durante 1 mes tras la cirugía.</p> | <p>Recomienda extender la profilaxis 4 semanas tras la operación, especialmente en pacientes de alto riesgo con cirugía abdominal o pélvica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía de neoplasias gastro-intestinales • Anestesia prolongada • ETV previa • Estadio tumoral avanzado |

Tabla 8. Recomendaciones de las principales guías clínicas para la tromboprofilaxis en cirugía oncológica.

1.6) DIAGNÓSTICO DE LA ETV

El diagnóstico exclusivamente clínico de ETV es poco fiable, debido a que la mayoría de los síntomas y signos de la TVP y EP son poco o nada específicos. Por lo tanto, no estaría justificado establecer o descartar un diagnóstico de TVP o EP sobre bases exclusivamente clínicas, debiéndose recurrir a técnicas diagnósticas para confirmarlo. Por otra parte, particularmente en lo que se refiere a la TVP postoperatoria, la mayoría de los pacientes no presentan síntomas en los primeros días.

1.6.1) TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Los síntomas habituales de TVP, sobre todo cuando los trombos se localizan a nivel proximal (por encima de la rodilla), son el dolor a la palpación sobre los trayectos venosos profundos, empastamiento de los músculos de la pantorrilla, eritema, edema que se traduce en un aumento del perímetro y temperatura del miembro afecto. Más adelante, puede desarrollarse circulación colateral.

La clásica maniobra de Homans (dorsiflexión activa forzada del pie) es poco específica, ya que puede resultar positiva en procesos no trombóticos (ruptura fibrilar muscular, celulitis, traumatismos, quistes de Baker complicados...).

La prueba de laboratorio más utilizada es la detección del dímero D en plasma. Posee un valor predictivo negativo del 95% para descartar esta enfermedad cuando sus valores son inferiores a 250-500 ng/mL. Por el contrario, esta técnica es poco específica, ya que podemos encontrar niveles elevados de dímero D, además de en la trombosis, en embarazadas y en pacientes con neoplasias, infecciones graves y en el periodo postoperatorio. Se han propuesto diferentes algoritmos basados en el uso inicial de la determinación del dímero D junto con la probabilidad clínica estimada en

ciertos síntomas y signos, con el fin de racionalizar la utilización de los métodos diagnósticos objetivos. Así, una reciente revisión sistemática ha confirmado la utilización del modelo predictivo de Wells (Tabla 9) junto con el dímero D negativo para descartar la presencia de una TVP.¹¹⁵

Distintas modificaciones del primer modelo de Wells han servido para desarrollar otros modelos, como el modelo de Lennox y cols.,¹¹⁶ el modelo de Janes y Ashford o el modelo de Ruiz-Giménez y cols.¹¹⁷ Existen otros modelos, con un origen distinto, como los publicados por Khan y cols,¹¹⁸ o el modelo Hamilton. Sin embargo, han tenido un escaso impacto en la práctica clínica habitual y en la literatura científica.

Ninguno de los modelos mencionados anteriormente permiten, por sí solos, diagnosticar una TVP a un paciente categorizado como de alta probabilidad clínica. La prevalencia media en este grupo es sólo del 53 %. Por ello, la aplicación aislada de estos modelos, aunque permite adoptar medidas terapéuticas, no evita la realización de una técnica de imagen que establezca o excluya definitivamente el diagnóstico de TVP.

| PREDICTORES | PUNTUACIÓN |
|---|------------|
| • Cáncer activo (6 meses previos) | 1 |
| • Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de los miembros inferiores | 1 |
| • Encamamiento reciente (> 3 días) o cirugía mayor (< 12 semanas) que requiera anestesia general o regional | 1 |
| • Dolor localizado en el territorio del sistema venoso profundo | 1 |
| • Hinchazón de toda la pierna | 1 |
| • Hinchazón de la pantorrilla > 3 cm comparada con el miembro asintomático (medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial) | 1 |
| • Edema con fóvea (limitado al miembro sintomático) | 1 |
| • Venas colaterales superficiales (no varicosas) | 1 |
| • TVP previa documentada | 1 |
| • Diagnóstico alternativo al menos igual de probable que el de TVP | 2 |
| MODELO CLÍNICO | |
| TVP improbable ≤1 punto | |
| TVP probable ≥2 puntos | |

Tabla 9. Modelo de Wells de 10 predictores simplificado.

Respecto a las pruebas de imagen, la flebografía ascendente con contraste ha sido durante varias décadas el método diagnóstico de elección, siendo todavía el patrón de oro de referencia dada su alta sensibilidad y especificidad, sobre todo en estudio sobre prevención de la TVP. El inconveniente de este prueba son sus posibles efectos secundarios: reacciones al contraste, flebitis superficial e incluso TVP inducida por el contraste.

Actualmente, la ecografía Doppler, es el método diagnóstico de elección en pacientes con síntomas sospechosos de TVP, dada su inocuidad, disponibilidad en la mayoría de los hospitales y elevada especificidad y sensibilidad (Ilustración 9). Se considera positiva cuando se comprueba ausencia de compresibilidad del segmento venoso trombosado como criterio más fiable, así como visualización de material ecogénico intraluminal o ausencia de flujo venoso. Suele ser menos sensible que la flebografía en la detección de TVP distales.²

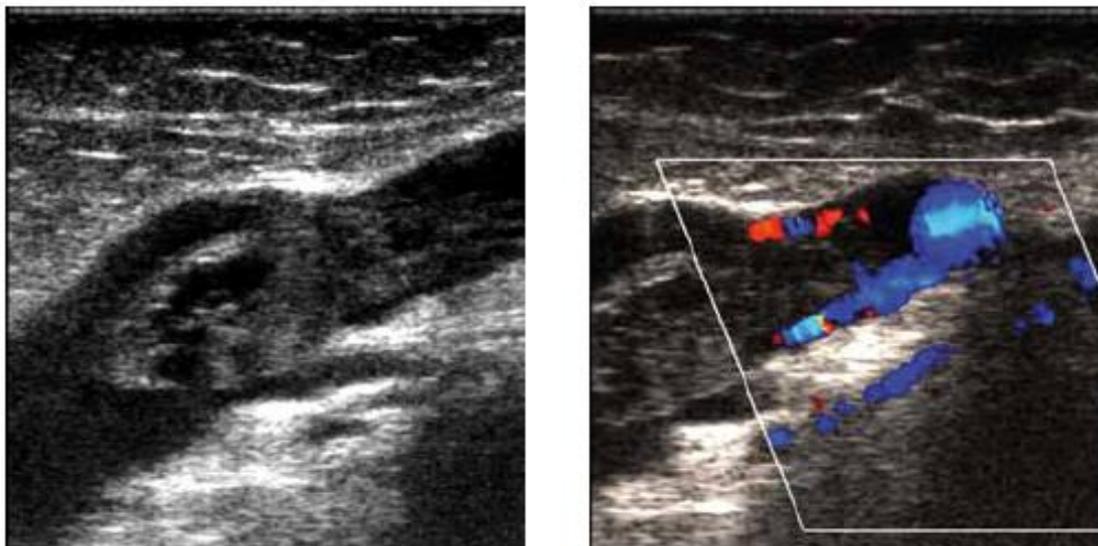


Ilustración 9

1.6.2) EMBOLISMO PULMONAR

Sus síntomas y signos clínicos son inespecíficos: disnea, taquipnea, tos, dolor pleurítico, síntomas de TVP y hemoptisis. En caso de tromboembolismo pulmonar masivo, son frecuentes, la cianosis, la sudoración, la hipotensión e

incluso el síncope, el dolor constrictivo retroesternal y la distensión de las venas yugulares.

Entre las pruebas diagnósticas iniciales, se encuentran la radiografía de tórax, la electrocardiografía (puede mostrar signos de *cor pulmonale* agudo (con patrón S1Q3T3)), y la gasometría arterial (la hipoxemia, un nivel de PaCO₂ normal o reducido, así como un gradiente alveolo-arterial de oxígeno elevados son consistentes con el diagnóstico de EP). La ecografía de los miembros inferiores identifica TVP en aproximadamente el 70% de los pacientes con EP.

En cuanto a las pruebas diagnósticas realizadas para confirmar o descartar el EP, destaca en primer lugar la gammagrafía de ventilación-perfusión, que detecta zonas de parénquima pulmonar ventiladas y no perfundidas, características de esta enfermedad. La prueba más fiable probablemente sea la arteriografía pulmonar, pero en la actualidad, la más utilizada es la angioTC pulmonar (Ilustración 10). Un defecto de relleno intraluminal o un stop brusco en una rama arterial son diagnósticas. Como inconvenientes, no es fácil de realizar, es costosa e invasiva.

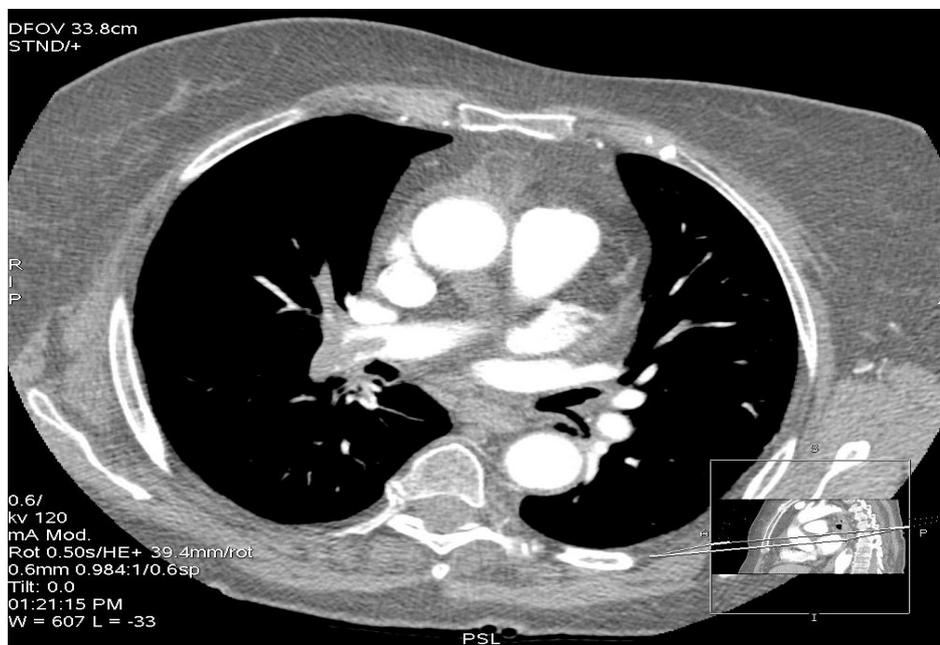


Ilustración 10

Existen algoritmos diagnósticos, como por ejemplo, el uso secuencial del dímero D, ecografía de miembros inferiores, gammagrafía pulmonar, TC helicoidal y angiografía pulmonar. Como alternativa a este modelo,¹¹⁹ en pacientes con dímero D positivo y ecografía de miembros inferiores negativos, la TC helicoidal puede sustituir a la gammagrafía y si detecta EP, se instaure el tratamiento recomendado. Si la TC no detecta EP, en pacientes con baja probabilidad clínica, se descarta EP; y en los de alta probabilidad clínica se realiza angiografía pulmonar.

1.7) TRATAMIENTO DE LA ETV

1.7.1) GENERAL

Los objetivos principales del tratamiento de la ETV son, en fase aguda, evitar la propagación del trombo y su embolización, reduciendo así la morbilidad y mortalidad asociadas, así como prevenir la aparición de recurrencias tromboticas precoces. A largo plazo, el tratamiento va dirigido a evitar la aparición de recidivas tardías, y en la medida de lo posible, a prevenir la instauración del síndrome posttrombótico.¹²⁰

Una vez realizado el diagnóstico de EP, se recomienda el tratamiento anticoagulante para todos los pacientes sin contraindicaciones para recibirlo. En aquellos pacientes con alguna contraindicación debe considerarse la colocación de un filtro de vena cava inferior, sobre todo si el EP tiene su origen en los miembros inferiores.

Si la evaluación del estado del paciente con EP se considera de alto riesgo, se planteará el uso de tratamiento fibrinolítico, embolectomía pulmonar o ambos tras sopesar la gravedad de la enfermedad y el riesgo de sangrado.

1.7.1.1) TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES EN LA FASE AGUDA

- Heparina no fraccionada

Ha sido durante casi cuatro décadas el tratamiento de elección. La pauta recomendada es la administración de 5.000 unidades (U) en un bolo intravenoso o 75 U por kilogramo de peso, seguido de una infusión intravenosa continua administrando entre 1.000 y 1.500 U por hora. A las 6 horas, se determina el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), y en función del mismo, se modifica el ritmo de infusión hasta obtener un TTPa entre 1,5 y 2,5 veces el valor normal de referencia del laboratorio.

La duración del tratamiento inicial con heparina suele ser de 5 a 7 días, incluso 10 días en TVP extensas. Simultáneamente, o a los 2-3 días del inicio del tratamiento, se comienzan a administrar anticoagulantes orales (en nuestro medio se suele empezar con 4mg de acenocumarol (Sintrom®)), que se simultanean con la heparina durante 4-6 días. La heparina se suspende al alcanzar un nivel de actividad de protrombina, expresado mediante el INR (*International Normalized Ratio*) superior a 2 en determinaciones realizadas en dos días consecutivos.¹¹⁷

Se recomienda determinar el recuento plaquetario entre el 3º y 5º día de heparinización, y de seguir su administración, entre el 7º y 10º día de tratamiento, debido al riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.

- Heparinas de bajo peso molecular

Son el fármaco de elección para la ETV en la mayoría de países occidentales debido a una serie de características: su mejor biodisponibilidad, respuesta más predecible que las HNF, vida media más larga, no suelen precisar monitorización y han demostrado que son al menos tan seguras y eficaces como las HNF.

La dosis para la fase aguda de HBPM se encuentran entre 80 y 100 U por kilogramo de peso del paciente cada 12 horas o 175 a 200 U por kilogramo cada 24 horas. La introducción de los anticoagulantes

orales y su duración es similar a la comentada previamente en el caso de usar HNF.

- Alternativas

Nuevos fármacos anticoagulantes, como los inhibidores selectivos del factor Xa (indirectos como el fondaparinux e idraparinux, o directos como rivaroxaban, apixaban y edoxaban) y los inhibidores directos de la trombina (oral, como el dabigatrán o parenteral, hirudina recombinante), podrían sustituir según estudios en curso y recientes en un futuro próximo a las heparinas.

1.7.1.2) TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE A LARGO PLAZO

La mayoría de los pacientes requieren entre 3 y 6 meses de tratamiento anticoagulante tras un episodio de ETV sintomático. El riesgo anual de recidiva tromboembólica, que oscila entre un 5% y un 8%, se eleva significativamente en caso de no prolongar durante varias semanas la anticoagulación.

Las recomendaciones para la duración del tratamiento anticoagulante son:

- De 6 semanas a 3 meses:
TVP sintomática localizada en pantorrilla.
- De 3 a 6 meses:
Primer episodio de TVP y factores de riesgo temporales (cirugía, traumatismo, inmovilización, estrógenos).
- Mínimo 6 meses:
Primer episodio de ETV idiopático, sin factores de riesgo temporales.
- Más de 12 meses:
Primer episodio de ETV y cáncer hasta que se resuelva, anticuerpos anticardiolipina y déficit de antitrombina III; o bien ETV recurrente, idiopática o asociada a trombofilia.

La nueva guía norteamericana del *American College of Chest Physicians* (10ª edición) sobre el tratamiento antitrombótico de la ETV refleja las prioridades de tratamiento en cada una de las situaciones clínicas. (Tabla 10 Adaptada de Kearon).¹²¹ Los fármacos antivitaminas-K (AVK) son considerados de elección en insuficiencia renal (ClCr < 30 mL/min) y tratamiento de primera línea, al igual que rivaroxabán y edoxabán, para los pacientes que prefieran una única administración diaria. En dispepsia o historia de hemorragia intestinal, los AVK o apixabán son las opciones recomendadas.

| Factor | Anticoagulación recomendada |
|---|--------------------------------------|
| Cáncer | HBPM |
| Evitar terapia parenteral | Rivaroxaban, apixaban |
| Preferencia de una sola dosis oral | Rivaroxaban, edoxaban, AVK |
| Enfermedad hepática y Coagulopatía | HBPM |
| Enfermedad renal o ClCr <30mL/min | AVK |
| Enfermedad arterial coronaria | AVK, rivaroxaban, apixaban, edoxaban |
| Dispepsia o historia de sangrado gastrointestinal | AVK, apixaban |
| Cumplimiento deficiente | AVK |
| Uso de terapia trombolítica | Infusión HNF |
| Antídoto | AVK, HNF |
| Embarazo o riesgo de embarazo | HBPM |

Tabla 10. Factores que podrían influir en la elección del tipo de anticoagulante en el tratamiento inicial y a largo plazo de la ETV

1.7.1.3) OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS

- Tratamiento fibrinolítico

Los fármacos fibrinolíticos actúan convirtiendo el plasminógeno en plasmina, que degrada la fibrina y acelera la trombolisis. Se encuentran indicados en pacientes con TVP iliofemoral masiva con riesgo de isquemia venosa y en casos de EP masivo acompañado de inestabilidad hemodinámica.

El uso de estos fármacos aumentan en un 300% el riesgo de complicaciones hemorrágicas y en un 1-3% de los casos provocan una hemorragia intracraneal.¹²²

- Interrupción parcial de la luz de la vena cava inferior

Los filtros en la vena cava inferior evitan el paso de émbolos procedentes de los miembros inferiores o la pelvis a la circulación pulmonar.

La mayoría se introducen por vía percutánea (Técnica de Seldinger) a través de venas yugulares internas o femorales y se despliegan en su ubicación definitiva bajo control radioscópico o ecográfico. Se dispone en la actualidad de filtros temporales, que se retiran una vez cesa su indicación. Esto es importante por el riesgo a medio y largo plazo de recidiva trombótica relacionada con la presencia del filtro en la cava.

Sus indicaciones son la presencia de ETV y contraindicación para instaurar tratamiento anticoagulante, la aparición de complicaciones hemorrágicas en el transcurso de éste, en pacientes correctamente anticoagulados que sufren recidiva de EP, y en casos de embolismo crónico recurrente.

- Medias elásticas

Kahn y colaboradores,¹²³ en el ensayo clínico SOX, han comparado el impacto en la prevención del SPT del uso de medias de compresión elástica versus otras de aspecto idéntico pero inactivas.

Al cabo de dos años, no se hallaron diferencias en la incidencia de SPT ni diferencias en la gravedad, tasa de úlceras, recurrencia de ETV, reflujo valvular al año ni mortalidad. Concluyen que las medias elásticas de compresión graduada no previenen este síndrome después de un primer evento de TVP, y desestiman su indicación en la práctica clínica de rutina.

Sin embargo, estudios previos a éste, concluían que la utilización precoz de medias elásticas de compresión terapéutica tras una TVP proximal reducía en un 50% la incidencia de síndrome postrombótico.

Así, persiste la controversia respecto a su utilización tras una TVP proximal, si bien la mayoría de los cirujanos vasculares, que son los que más experiencia tienen en el manejo de pacientes con SPT, son partidarios de su utilización.

- Tratamiento quirúrgico

La trombectomía venosa, con o sin fístula arteriovenosa, se encuentra excepcionalmente indicada en pacientes con TVP masiva que provoca isquemia venosa, especialmente si no resulta segura la realización de fibrinólisis, y en pacientes jóvenes con TVP iliofemoral extensa.

La embolectomía pulmonar es rara vez realizada de forma urgente, en pacientes con EP masiva que provoca inestabilidad hemodinámica y en los que la fibrinólisis está contraindicada o no es efectiva.

1.7.1.4) CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON ETV (ASCO 2013)¹⁰⁸

- Contraindicaciones absolutas:
 - Sangrado activo, mayor, severo o no reversible con intervención médica o quirúrgica que potencialmente comprometa la vida, incluyendo pero no limitado a cualquier sangrado activo en una localización crítica (sangrado intracraneal, pericárdico, retroperitoneal, intraocular...).
 - HTA maligna severa no controlada.
 - Coagulopatía severa no compensada.
 - Disfunción plaquetaria severa o trastorno hemorrágico hereditario.
 - Trombocitopenia persistente severa (menos de 20.000/uL).
 - Cirugía o procedimiento invasivo, incluyendo pero no limitado a punción lumbar, anestesia espinal y catéter epidural.

- **Contraindicaciones relativas:**
 - Lesión intracraneal o espinal con alto riesgo de sangrado.
 - Úlcera péptica activa u otras úlceras gastrointestinales con alto riesgo de sangrado.
 - Sangrado activo sin compromiso vital.
 - Sangrado intracraneal o en sistema nervioso central en las 4 semanas previas.
 - Cirugía mayor o sangrado severo en las últimas dos semanas.
 - Trombocitopenia persistente (menos de 50.000/uL)

1.7.2) TRATAMIENTO DE LA ETV EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Según las recomendaciones de las guías ASCO 2013 y 2015, para el tratamiento de la ETV en el paciente oncológico debemos tener en cuenta:^{107, 108}

- **ETV sintomática:**
 - Tratamiento inicial (5-10 días): HBPM
 - Tratamiento a largo plazo: HBPM durante 6 al menos meses. Habría que considerar prolongar el tratamiento en caso de cáncer activo, enfermedad metastásica y/o tratamiento con quimioterapia.
 - El filtro de vena cava inferior estaría exclusivamente indicado si existe contraindicación para la terapia anticoagulante. Podría considerarse como adyuvante en pacientes con progresión de la trombosis a pesar de un correcto tratamiento anticoagulante.
- **ETV incidental:**
 - EP y TVP incidental: Tratamiento similar al caso de ETV sintomática
 - Trombosis venosa visceral o esplácnica incidental: Evaluar el caso de forma individual, valorando riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante.

- Recurrencias ETV:
 - Valoración inicial del cumplimiento terapéutico del paciente, descartar complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante: trombocitopenia asociada a heparina y compresión mecánica tumoral.
 - Tres estrategias en el tratamiento de la recurrencia: aumentar la dosis de fármaco empleado (20-25%), cambio a otro régimen anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) o añadir un filtro de vena cava a HBPM.

- Situaciones especiales:
 - Pacientes con tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) y ETV: tratamiento anticoagulante con HBPM similar a otros pacientes con diagnóstico de cáncer y monitorización cuidadosa para limitar el riesgo de complicaciones hemorrágicas.
 - Pacientes con ETV e insuficiencia renal moderada o grave: se recomienda monitorización anti-Xa con HBPM.
 - No se recomienda el tratamiento y prevención de la ETV con los nuevos anticoagulantes.

JUSTIFICACIÓN

La ETV postoperatoria constituye una frecuente y grave complicación tras la cirugía oncológica. La mayor parte de la evidencia de que disponemos acerca de su prevención proviene de ensayos clínicos con unos rigurosos criterios de inclusión y exclusión. Así, se estima que alrededor del 25% de los pacientes que son atendidos en la práctica clínica por esta enfermedad no habrían sido analizados en dichos ensayos, por lo que la evidencia proporcionada en esos estudios no sería necesariamente extrapolable a todos los pacientes. En este sentido, los registros prospectivos en los que se incluyen de forma consecutiva todos los casos con ETV, que son además seguidos durante un periodo pre-establecido de tiempo, suponen una valiosa fuente de información que complementa la suministrada por los ensayos, al incluir todos los casos y aportar información sobre su presentación clínica, historia natural y evolución seguida. El problema radica en que la mayoría de estas series limitan el seguimiento postoperatorio al periodo de hospitalización o al primer mes.

Existe en la actualidad cierta controversia acerca de la duración óptima de la profilaxis antitrombótica en pacientes quirúrgicos oncológicos, y no se conoce bien su forma de presentación, historia natural y evolución seguida en el entorno clínico real. Las distintas guías clínicas poseen una disparidad en cuanto a las recomendaciones sobre la duración de dicha profilaxis en estos pacientes. El análisis de una serie amplia de casos que han sufrido ETV sintomática postoperatoria incluidos en un registro prospectivo internacional que incluye casos consecutivos sin una preselección y con seguimiento de al menos tres meses permitiría obtener información relevante al respecto.

OBJETIVOS

3.1) GENERAL

- Describir y analizar una serie de pacientes consecutivos con cáncer que sufrieron ETV postoperatoria incluidos en un registro prospectivo multicéntrico internacional.

3.2) ESPECÍFICOS

- Analizar la forma de presentación de la ETV sintomática postoperatoria en pacientes con cáncer.
- Analizar el momento de presentación de la ETV postoperatoria en pacientes oncológicos.
- Analizar la evolución seguida por pacientes con cáncer que presentan ETV postoperatoria.
- Correlacionar la forma de presentación, el momento de presentación y evolución seguida con la presencia de factores clínicos de riesgo y la utilización de profilaxis.
- Identificar qué variables se correlacionan con una presentación tardía de la ETV postoperatoria, su forma de presentación y con un peor pronóstico a corto plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1) DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional prospectivo en el que se analizarán los pacientes recogidos en RIETE (Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica), un registro activo, prospectivo, multicéntrico, internacional que incluye pacientes consecutivos diagnosticados por sufrir enfermedad tromboembólica venosa (ETV) sintomática confirmada por pruebas diagnósticas con un periodo mínimo de seguimiento de tres meses.

4.1.1) FUENTE DOCUMENTAL: REGISTRO RIETE

4.1.1.1) CARACTERÍSTICAS

El Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica es un proyecto multidisciplinar que se inició en marzo de 2001. Consiste en la obtención de un registro de datos de una serie amplia de pacientes consecutivos con ETV.

Actualmente en dicho registro, colaboran 245 centros correspondientes a 18 países distintos.

4.1.1.2) PROPÓSITOS

El propósito fundamental del proyecto RIETE es proporcionar información informatizada y centralizada que ayude a los médicos a conocer mejor la historia natural de la ETV, especialmente en subgrupos de pacientes que no suelen incluirse en ensayos clínicos (embarazadas, ancianos, pacientes con neoplasias diseminadas...), con el fin de lograr disminuir la mortalidad, así como recidivas tromboembólicas, complicaciones hemorrágicas y eventos arteriales.

Asimismo, con este registro se pretenden crear escalas predictivas que faciliten la identificación de pacientes con alto riesgo de alguna de las anteriores complicaciones.

- Propósitos principales:
 - Recoger información prospectiva de pacientes con ETV para analizar modelos diagnósticos y terapéuticos.
 - Ayudar a los clínicos a tomar sus decisiones y mejorar su decisión terapéutica en sus pacientes.
 - Disponer de una amplia cohorte de pacientes con ETV recogidos homogéneamente.
- Propósitos secundarios:
 - Disponer de un grupo de profesionales implicados en esta enfermedad.
 - Facilitar la comunicación entre estos profesionales y la realización de estudios.
 - Evaluar distintas actitudes terapéuticas y su seguimiento en esta población.

4.1.1.3) USO DE LA BASE DE DATOS

Los datos recogidos en este registro se encuentran disponibles en la página web www.riete.org para su uso y consulta.

Seleccionando una condición clínica subyacente o coexistente de un listado se muestran los datos de la base de datos, reflejando tratamientos, dosis y evolución de los pacientes con similares perfiles clínicos. 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.

4.1.1.4) MANEJO DE DATOS Y CONFIDENCIALIDAD

S & H Medical Science Service es el centro coordinador del registro, siendo responsable de todas las actividades del manejo de datos. Los datos de todos los pacientes se cumplimentan en un cuaderno 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 documentados, y se realizan auditorias completas de los datos a intervalos periódicos.

4.1.1.5) MIEMBROS DEL PROYECTO

El proyecto RIETE está constituido por:

- Coordinador del registro: Dr. Manuel Monreal, Servicio de Medicina Interna del Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona, España).
- Asesor en epidemiología y estadística.
- Grupo de estudio: formado por un representante de cada uno de los centros participantes. En cada hospital es la persona que lleva directamente la responsabilidad de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa quien participa, independientemente de su especialidad médica, y/o su adscripción a unos u otros servicios clínicos.

4.2) POBLACIÓN ESTUDIADA

Se analizarán los datos correspondientes a pacientes incluidos en RIETE, entre marzo de 2001 y noviembre de 2013.

4.2.1) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con ETV sintomática , con presentación en forma de trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP), confirmada por pruebas objetivas (flebografía con contraste,

ultrasonografía, o pletismografía de impedancia para la TVP y gammagrafía pulmonar, arteriografía pulmonar o tomografía axial computadorizada helicoidal o angio-TAC para la EP), incluidos en el Registro RIETE.

- Pacientes con cáncer incluidos en RIETE que sufren ETV sintomática y han sido intervenidos en las 8 semanas previas al diagnóstico de la ETV.

4.2.2) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes participando en ensayos clínicos terapéuticos.
- Pacientes en los que no se considera viable un seguimiento a 3 meses.

4.3) SEGUIMIENTO

- Todos los pacientes son seguidos durante un mínimo de 3 meses para recoger cualquier complicación o evento clínico relevante. El seguimiento se lleva a cabo por los investigadores de RIETE en los hospitales participantes mediante revisión en consulta o contacto telefónico.

4.4) VARIABLES ANALIZADAS (Documento 1)

- Características demográficas de los pacientes en el momento del diagnóstico de la ETV (género, edad, estatura, peso) y presencia de otros factores de riesgo además del cáncer para desarrollar ETV (historia de ETV previa, trombofilia, obesidad, inmovilización, etc.)
- Presencia de comorbilidades (insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, fracaso renal) y medicación recibida por los pacientes en el momento del diagnóstico de la ETV.
- Métodos diagnósticos utilizados para confirmar la ETV.
- Profilaxis farmacológica recibida durante el periodo perioperatorio: fármaco, dosis y duración.

- Forma de presentación de la ETV: como TVP (proximal o distal, unilateral o bilateral) o como EP (extensión, bilateralidad, repercusión respiratoria y hemodinámica, etc.)
- Historia natural de la ETV postoperatoria.
- Tratamiento recibido en fase aguda y durante los tres primeros meses (tipo de fármaco, dosis, solapamiento de tratamiento parenteral con heparinas y anticoagulantes orales, etc.)
- Complicaciones tras la instauración del tratamiento inicial:
 - Hemorragias (localización, momento de presentación y gravedad)
 - Recidiva tromboembólica confirmada (como TVP o EP)
 - Mortalidad (momento en el que ocurre y causas)

4.4.1) DEFICIONES DE VARIABLES

- Paciente quirúrgico
 - Paciente que ha tenido una intervención quirúrgica en los dos meses previos al diagnóstico de la ETV.
- ETV sintomática
 - Trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP), confirmada por pruebas objetivas.
- Historia natural de la ETV postoperatoria
 - Tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y el diagnóstico de la ETV sintomática.
- Hemorragia grave
 - Hemorragias externas, que provocaron un descenso de hemoglobina mayor o igual a 2 gramos por decilitro, requirieron una transfusión de dos concentrados de hematíes o más, o hemorragias retroperitoneales, espinales o intracraneales así como hemorragias fatales.

- Hemorragia fatal
 - Cualquier fallecimiento que ocurrió dentro de los siguientes 10 días tras un episodio de sangrado, en ausencia de otra causa alternativa de exitus.
- EP fatal
 - En ausencia de autopsia, cualquier exitus que tuvo lugar dentro de los 10 días después del diagnóstico de EP sintomático, en ausencia de una causa alternativa de exitus.
- Tratamiento en fase aguda y a largo plazo
 - Tratamiento fase aguda: tratamiento anticoagulante en los primeros 7-10 días.
 - Tratamiento a largo plazo: tratamiento anticoagulante más allá de los 7-10 días.

4.5) RECOGIDA DE DATOS

- S & H Medical Science Service es el centro coordinador del registro, siendo responsable de todas las actividades del manejo de datos.
- Todos los pacientes otorgan su consentimiento explícito (oral o escrito) para participar en el Registro RIETE, de acuerdo con los requisitos de cada hospital.
- Los investigadores locales del proyecto RIETE registran las variables de los pacientes incluidos de forma consecutiva, utilizando la aplicación informática en red de este registro.
- Las identidades de los pacientes permanecen ocultas y cada caso se identifica por una clave numérica única asignada por el centro coordinador.
- La calidad de los datos se verifica periódicamente mediante auditorías llevadas a cabo en visitas a los centros participantes.
- Para poder disponer realizar esta tesis doctoral, se ha solicitado y recibido la oportuna autorización del centro coordinador de RIETE,

desde donde se nos ha remitido el volcado de datos con las variables antes mencionadas (Documento 2).

4.6) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se ha realizado un análisis descriptivo calculando medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas. Las variables que siguen una distribución normal se expresan como media y desviación estándar. Las variables no normales como mediana y percentiles. Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas y relativas. Para comprobar la normalidad de las variables se utilizará el test de Kolmogorov-Smirnov.
- Se realizó un análisis bivalente para estudiar las variables que se relacionaban con el tiempo de aparición de la ETV como variable dicotomizada (<7 días, <30 días). Para las variables categóricas se utilizó el test chi-cuadrado de Pearson o Fisher cuando no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad (no más del 20% de las frecuencias esperadas inferiores a 5). Para las variables numéricas se aplicó el test t de Student para muestras independientes o Mann-Whitney en los casos de no normalidad. El mismo análisis se lleva a cabo para el tipo de presentación de síntomas, la recidiva, hemorragia y mortalidad.
- Se ha realizado un modelo de regresión logística multivariante para analizar de forma conjunta qué variables se relacionan con el tiempo de aparición de los síntomas (primeros 7 días y primeros 30 días). Se han calculado las OR y su intervalo de confianza al 95%. El método de selección de variables ha sido por pasos sucesivos hacia atrás (stepwise forward selection). En cada paso se ha considerado como criterio de entrada $p < 0.05$ y $p > 0.10$ como criterio de salida.

- Para analizar la capacidad predictiva del modelo final, se ha calculado la curva ROC y el área bajo la curva.
- Mediante el software IBM SPSS Statistics 19 se han analizado nuestros datos.

RESULTADOS

5.1) RESULTADOS

El volcado inicial de datos procedente de RIETE constaba de 3.603 pacientes consecutivos con diagnóstico de ETV en el periodo comprendido entre el mes de Marzo de 2001 a Julio de 2013. De ellos, 1.387 pacientes presentaban cáncer en el momento del fenómeno tromboembólico. Se excluyeron 621 pacientes con neoplasias no localizadas (linfomas, leucemias), tumores cerebrales, neoplasias de pulmón y mama, así como patología de otorrinolaringología y torácica.

Finalmente, se analizaron 766 pacientes con cáncer abdomino-pélvico intervenidos incluidos en el registro RIETE con diagnóstico de ETV en el periodo comprendido entre el 1 de Marzo de 2001 al 19 de Julio de 2013.

5.1.1) CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

5.1.1.1) GÉNERO Y EDAD

Del total de pacientes de nuestro estudio, 429 eran hombres (56%) y 337 mujeres (44%) (Ilustración 11).

La media de edad fue de $66,25 \pm 11,50$ años. El rango de edad se situó entre los 22 y 94 años.

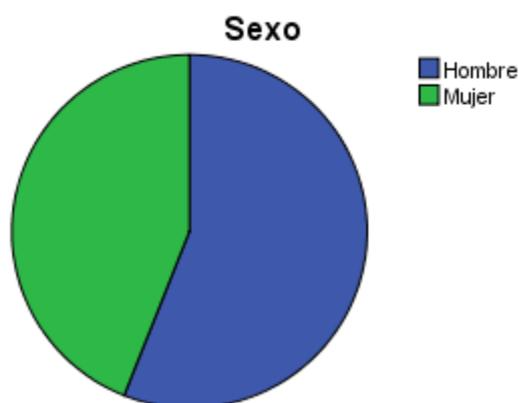


Ilustración 11

5.1.1.2) FACTORES DE RIESGO

Clasificación de pacientes en función de la presencia o no de diferentes factores de riesgo (Tabla 11).

| <u>Factores de riesgo</u> | <u>SI</u> | <u>NO</u> |
|--|-----------|-------------|
| Antecedentes de ETV | 67 (8,7%) | 699 (91,3%) |
| Viaje >6 horas en últimas 3 semanas | 2 (0,3%) | 743 (99,7%) |
| Tratamiento hormonal (últimos 2 meses) | 7 (0,9%) | 742 (99,1%) |
| Embarazada | 0 | 766 (100%) |
| Varices MMII | 72 (10%) | 646 (90%) |
| Puerperio (2 meses) | 2 (0,3%) | 76 (99,7%) |
| Trombofilia | 6 (0,9%) | 692 (99,1%) |

Tabla 11 . Factores de riesgo del paciente.

Al analizar los pacientes de nuestro estudio y su distribución total en función de su IMC, obtenemos que el 60,8% de los pacientes del presente estudio presentaban sobrepeso u obesidad (Tabla 12):

| <u>IMC</u> | <u>Número casos</u> | <u>%</u> |
|------------|---------------------|----------|
| Bajo peso | 36 | 7,7% |
| Normal | 146 | 31,4% |
| Sobrepeso | 192 | 41,29% |
| Obesidad | 91 | 19,56% |

Tabla 12. Distribución total de ETV en función del Índice de Masa Corporal del paciente.

5.1.1.3) COMORBILIDADES

Detallamos a continuación los datos en relación a la presentación o no de diferentes comorbilidades por nuestra serie de pacientes (Tabla 13):

| <u>Comorbilidad</u> | <u>SI</u> | <u>NO</u> |
|----------------------------|-------------|-------------|
| Enfermedad concomitante | 580 (80,8%) | 138 (19,2%) |
| Insuficiencia cardiaca | 35 (13,4%) | 227 (86,6%) |
| Patología pulmonar crónica | 54 (19,6%) | 222 (80,4%) |
| Hemorragia último mes | 46 (6%) | 720 (94%) |

Tabla 13. Comorbilidades de los pacientes de nuestro estudio.

5.1.1.4) TIPO DE CIRUGÍA

Se especificó el tipo de cirugía, abierta o endoscópica/laparoscópica, en 287 casos, correspondiendo 248 de ellos a cirugía convencional (86.4%) y el resto, 39 casos a cirugía endoscópica/laparoscópica (13.6%).

5.1.1.5) LOCALIZACIÓN DE LA PATOLOGÍA

Clasificación de los pacientes según la localización de la patología por la que se interviene quirúrgicamente en la tabla 14.

Cuando agrupamos los pacientes por grupos según la localización de la patología, el mayor porcentaje de pacientes correspondían a aquellos con patología colorrectal (35%); siendo la patología urológica la segunda en frecuencia (29,6%), seguida de la patología ginecológica (12,5%), patología esofagogástrica (11,5%), hepatobiliopancreática (7,2%) y patología abdominal (4,2%) (Ilustración 12).

| <u>Patología</u> | <u>Número casos</u> | <u>%</u> |
|-------------------|---------------------|----------|
| Esófago-Intestino | 29 | 3.8 % |
| Estómago | 53 | 6.9% |
| Hígado | 13 | 1.7% |
| Vía biliar | 19 | 2.5% |
| Páncreas | 23 | 3% |
| Colorrectal | 267 | 35% |
| Riñón | 40 | 5.2% |
| Vejiga | 87 | 11.4% |
| Vía urinaria | 9 | 1.2% |
| Próstata | 90 | 11.7% |
| Ovario | 39 | 5.1% |
| Útero | 57 | 7.4% |
| Pared abdominal | 13 | 1.7% |
| Otros | 27 | 3,4% |

Tabla 14. Localización de la patología por la que se interviene el paciente.

Localización de la enfermedad actual por grupos

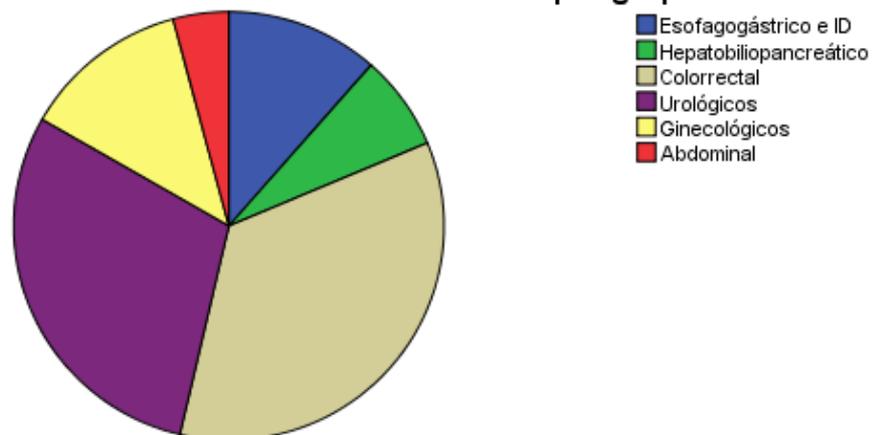


Ilustración 12

411 pacientes presentaban patología digestiva (53,6%) y 323 pacientes patología genitourinaria (42,1%).

5.1.1.6) ESTADIO DEL CÁNCER

Se especificó la presencia o no de metástasis en 733 pacientes. 233 pacientes del total de nuestra muestra presentaban metástasis, lo que corresponde al 31,9% del total de pacientes (12,6% patología colorrectal, 6,3% patología urológica, 4,9% enfermedad ginecológica, 3,8% patología esofagogástrica, 3,3% patología hepatobiliar y 1% patología abdominal).

Analizando la presencia de metástasis por localización agrupada según patología se objetivan los distintos porcentajes enumerados en la tabla 15:

| <u>Patología</u> | <u>Metástasis</u> | <u>No metástasis</u> |
|-----------------------|-------------------|----------------------|
| Esofagogastroduodenal | 28 (35,4%) | 51 (64,6%) |
| Hepatobiliar | 24 (50%) | 24 (50%) |
| Colorrectal | 92 (34,7%) | 175 (65,3%) |
| Urológica | 46 (21,4%) | 169 (78,6%) |
| Ginecológica | 36 (37,9%) | 59 (62,1%) |
| Otros | 7 (24,1%) | 22 (75,9%) |
| TOTAL | 233 (32%) | 498 (68%) |

Tabla 15. Presencia de metástasis por localización agrupada.

5.1.1.7) QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

- QUIMIOTERAPIA (Tabla 16):

| | |
|----|-----------------------|
| SI | 359 pacientes (47,5%) |
| NO | 396 pacientes (52,5%) |

Tabla 16. Quimioterapia recibida.

- RADIOTERAPIA (Tabla 17):

| | |
|----|-----------------------|
| SI | 61 pacientes (8%) |
| NO | 689 pacientes (89,9%) |

Tabla 17. Radioterapia recibida.

5.1.1.8) INSERCIÓN FILTRO DE CAVA

Colocación de filtro de cava en un total de 39 pacientes. En 35 pacientes, la indicación del mismo se realizó tras el episodio de ETV. 10 de ellos se insertaron como consecuencia de un episodio de hemorragia.

5.1.2) FORMA DE PRESENTACIÓN

Clasificando a los pacientes según la forma de presentación de la ETV, obtenemos los siguientes datos (Tabla 18):

| <u>Forma presentación</u> | <u>Número casos</u> | <u>%</u> |
|---------------------------|---------------------|----------|
| TVP aislada | 370 | 48,3% |
| EP aislada | 288 | 37,6% |
| EP + TVP | 108 | 14,1% |

Tabla 18. Forma de presentación de ETV.

El 48.3% de los pacientes presentaron síntomas de TVP, y hasta un 51,7% padecieron síntomas de EP \pm TVP.

5.1.2.1) FORMA DE PRESENTACIÓN Y LOCALIZACIÓN TVP

En aquellos pacientes que presentaron TVP, la localización fue proximal en un 79,2% de los casos. La localización del lado afecto era derecho en un 41,5% de los pacientes, izquierdo en un 48,5% y bilateral en un 10% de los casos. En el 8% de los pacientes (61 casos), la localización de la TVP tuvo lugar en los miembros superiores. Asimismo, en los pacientes que desarrollaron EP y TVP, ésta fue proximal en el 68% de los casos y distal en el 32% restante.

5.1.2.2) FORMA DE PRESENTACIÓN E ÍNDICE MASA CORPORAL

Clasificamos a los pacientes dependiendo de su IMC y analizamos la forma de presentación de la ETV, observando los resultados expuestos en la tabla 19. En la ilustración 13 se muestra para cada categoría de peso la distribución porcentual en forma de TVP aislada o EP \pm TVP.

| <u>IMC</u> | <u>TVP</u> | <u>EP</u> |
|------------------|-------------|------------|
| Bajo peso | 28 (78%) | 8 (22%) |
| Normal | 89 (61%) | 57 (39%) |
| Sobrepeso | 117 (60,9%) | 75 (39,1%) |
| Obesidad | 36 (51,4%) | 34 (48,6%) |
| Obesidad mórbida | 11 (52,4%) | 10 (47,6%) |

Tabla 19. Forma de presentación de ETV en relación al Índice Masa Corporal.

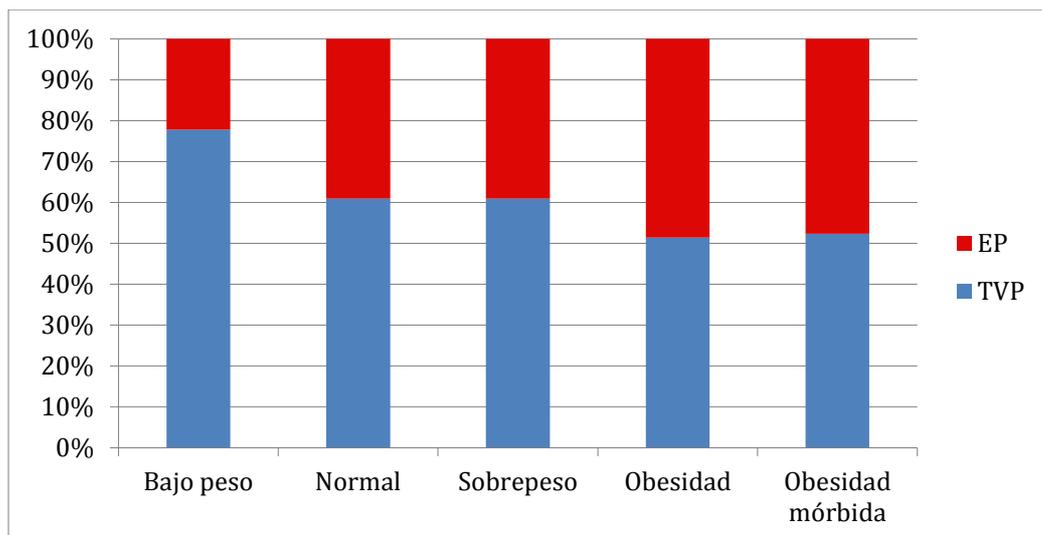


Ilustración 13. Distribución porcentual en forma de TVP o EP \pm TVP en función del peso del paciente.

5.1.2.3) FORMA DE PRESENTACIÓN E INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

Analizamos la forma de presentación de la ETV en función de diferentes intervenciones quirúrgicas, obteniendo los siguientes resultados (Tabla 20):

| <u>Intervención quirúrgica</u> | <u>TVP</u> | <u>EP</u> |
|--------------------------------|------------|------------|
| Apendicectomía | 1 (33%) | 2 (66%) |
| Colecistectomía | 6 (66%) | 3 (33%) |
| Gastrectomía | 31 (69%) | 14 (31%) |
| Duodenopancreatectomía | 9 (47,5%) | 10 (52%) |
| Hemicolectomía | 28 (47,5%) | 31 (52,5%) |
| Sigmoidectomía | 14 (52%) | 13 (48%) |
| Resección Anterior Recto | 21 (67,7%) | 10 (32,3%) |
| Bricker | 45 (57%) | 34 (43%) |

| | | |
|--|------------|------------|
| Prostatectomía | 38 (48%) | 41 (52%) |
| Hepatectomía | 6 (50%) | 6 (50%) |
| Histerectomía +/- anexectomía | 38 (53,5%) | 33 (46,5%) |
| Esplenectomía | 3 (50%) | 3 (50%) |
| Nefrectomía | 21 (52,5%) | 10 (47,5%) |
| Laparotomía exploradora | 22 (76%) | 7 (24%) |
| Esofaguectomía | 3 (37,5%) | 5 (62,5%) |
| Resección intestinal | 8 (61,5%) | 5 (38,5%) |
| Resección tumor retroperitoneal/mesenterio | 9 (75%) | 3 (25%) |

Tabla 20. Forma de presentación de ETV en relación a distintas intervenciones quirúrgicas.

5.1.2.4) FORMA DE PRESENTACIÓN Y TIPO DE CIRUGÍA AGRUPADA

Según el tipo de cirugía realizada y agrupada, el porcentaje de pacientes que presentan TVP o EP es el siguiente (Tabla 21):

| <u>Cirugía</u> | <u>TVP</u> | <u>EP</u> |
|-----------------|------------|------------|
| Colorrectal | 56% (126) | 44% (99) |
| Hepatobiliar | 54% (24) | 46% (20) |
| Esofagogástrica | 62% (49) | 38% (30) |
| Urología | 53% (107) | 47% (94) |
| Ginecología | 54,5% (42) | 45,5% (35) |

Tabla 21. Forma de presentación de ETV según tipo de cirugía agrupada.

5.1.3) SÍNTOMAS

La sintomatología presentada por los pacientes en base a la forma de presentación de la ETV la recogemos en la tabla 22:

| <u>Síntoma</u> | <u>TVP</u> | <u>EP</u> |
|------------------|------------|-----------|
| Dolor extremidad | 86% | 2,18% |
| Tumefacción | 92,9% | 7,6% |
| Tos | 0,56% | 12% |
| Hemoptisis | 0% | 2,93% |
| Disnea | 2,8% | 78% |
| Síncope | 0,84% | 12,9% |
| Dolor torácico | 2,5% | 45,8% |
| Fiebre | 5% | 15,7% |

Tabla 22. Porcentaje de pacientes con diferentes síntomas clínicos según forma de presentación de ETV.

5.1.4) PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas de imagen realizadas en el estudio de los pacientes de nuestro estudio para el diagnóstico de ETV fueron (Tabla 23):

| <u>Prueba</u> | <u>SI</u> | <u>NO</u> |
|----------------------------------|--------------|-------------|
| Gammagrafía | 166 (27,9%) | 429 (72%) |
| Tomografía Computarizada | 331 (54,1%) | 281 (45,9%) |
| Ecografía Miembros Inferiores | 560 (73,1%) | 132 (19,1%) |
| Flebografía | 31 (4,9%) | 607 (95,1%) |
| Ecocardiograma | 113 (21,9%) | 402 (78,1%) |
| Arteriografía | 13 (2,2%) | 571 (97,8%) |
| Resonancia Magnética | 0,9% (99,1%) | 630 (99,1%) |

Tabla 23. Pruebas de imagen realizadas en el diagnóstico de ETV.

5.1.5) PROCEDENCIA

347 pacientes (46%) se encontraban ingresados en el momento del diagnóstico de la ETV, mientras 408 pacientes (54%) fueron diagnosticados tras el alta. Es decir, en nuestra serie, más de la mitad de los pacientes fueron diagnosticados de ETV tras el alta hospitalaria.

Aquellos pacientes que presentaron el episodio tromboembólico tras el alta hospitalaria requirieron ingreso en un 66,5% si presentaban TVP y en un 93,8% si presentaban EP.

5.1.6) MOMENTO DE PRESENTACIÓN

Al agrupar los pacientes en aquellos que presentaron síntomas de TVP y aquellos con clínica de EP \pm TVP y analizar el momento de presentación del cuadro clínico, obtenemos los siguientes datos (Tabla 24):

| <u>Clínica</u> | <u>< 7 DÍAS</u> | <u>7-30 DÍAS</u> | <u>>30 DÍAS</u> |
|----------------|--------------------|------------------|--------------------|
| TVP | 36 (9,7%) | 168 (45,4%) | 166 (44,9%) |
| EP ± TVP | 87 (21,9%) | 185 (46,7%) | 123 (31%) |

Tabla 24. Momento de presentación según formas clínicas de presentación agrupadas.

En la primera semana tras la cirugía, el porcentaje de pacientes que presentaron EP ± TVP (70,8%) fue mayor que los pacientes que presentaron TVP aislada (29,2%).

En el periodo comprendido entre la primera semana y el primer mes, el 47,6% de los pacientes con ETV presentaron TVP aislada y el resto, el 52,4% presentaron síntomas de EP ± TVP.

Entre los pacientes que sufrieron ETV pasado el mes, el 57,4% presentaron TVP, y el 42,5% EP ± TVP.

Al analizar la distribución global de la ETV según el momento de presentación, obtenemos la tabla 25:

| <u>Distribución global ETV</u> | <u>< 7 días</u> | <u>7-30 días</u> | <u>>30 días</u> |
|--------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|
| Número casos (%) | 123 (16,1%) | 353 (46,1%) | 289 (37,8%) |

Tabla 25. Distribución global de los casos de ETV según el momento de presentación del cuadro clínico.

Más de un tercio de todos los casos de ETV se presentaron pasado un mes tras la intervención quirúrgica.

La media de días de intervalo entre la cirugía y el momento de presentación de la ETV global fue de 26,39 días con una desviación típica de 18,5 días. En la tabla 26 se especifica la media (\pm desviación típica) y la mediana de días entre la cirugía y las diferentes formas de presentación de la ETV ($p < 0,05$):

| <u>Forma de presentación</u> | <u>Media (días)</u> | <u>Mediana (días)</u> |
|------------------------------|---------------------|-----------------------|
| TVP | 29,85 ± 18,59 | 27 |
| EP | 21,44 ± 17,2 | 16,5 |
| EP ± TVP | 27,7 ± 19,35 | 24 |

Tabla 26. Media y mediana de días de intervalo entre la cirugía y las distintas formas de presentación de la ETV.

Basándonos en la localización del cáncer y la media de días de presentación según el mismo (Tabla 27) comprobamos que la localización colorrectal posee un intervalo significativamente superior a la localización hepatobiliar ($p=0.025$) y urológica ($p=0.013$).

| <u>Localización cáncer</u> | <u>Media (días)</u> | <u>Desviación típica</u> | <u>Intervalo Confianza 95%</u> |
|----------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Esofagogástrico-Intestinal | 27,9 | 17,9 | 23,8-32 |
| Hepatobiliar | 21,85 | 16 | 17-26 |
| Colorrectal | 28,3 | 18,8 | 26-30,6 |
| Urológico | 24 | 17,1 | 21,7-26,3 |
| Ginecológico | 24,5 | 18,9 | 20,6-28,3 |
| Otros | 26,51 | 17,9 | 24,6-27,2 |

Tabla 27. Media de días de presentación de la ETV según la localización del cáncer.

El intervalo de días respecto al tipo de cirugía es significativamente menor tras cirugía hepatobiliar comparado con cirugía esofagogástrica ($p=0.035$) y por abordaje laparoscópico ($p=0.027$).

Al realizar el análisis según el tipo de abordaje quirúrgico, la cirugía endoscópica/laparoscópica posee un intervalo mayor de días: $29,20 \pm 17,7$ días (IC 95% 23,6-34,78).

5.1.7) FORMA DE PRESENTACIÓN Y MOMENTO DE PRESENTACIÓN RESPECTO AL ALTA HOSPITALARIA

En la tabla 28 se describen los datos correspondientes a la forma de presentación de la ETV y su aparición previa o posterior al alta hospitalaria.

En los pacientes ingresados, el 57% de los casos se presentan como EP y el 43% como TVP. Tras el alta, el 47,5% de los casos son EP y el 57% TVP.

Del total de pacientes que desarrollaron EP, el 50,4% lo hicieron antes del alta, y de los que sufrieron TVP, un 41,2% lo hicieron previo al alta.

| <u>Momento presentación</u> | <u>ETV ± TVP</u> | <u>TVP</u> |
|-----------------------------|------------------|-------------|
| Antes del alta | 197 (56,7%) | 150 (43%) |
| Tras el alta | 194 (47,5%) | 214 (52,4%) |
| TOTAL | 391 | 364 |

Tabla 28. Forma presentación ETV y aparición antes o después del alta.

Si analizamos la aparición de la ETV antes o después del alta en base a la localización del cáncer objetivamos que (Tabla 29):

| <u>Localización</u> | <u>Ingreso</u> | <u>Tras el alta</u> | <u>Total</u> |
|---------------------|----------------|---------------------|--------------|
| Esofagogástrica | 51 (63,7%) | 29 (36,2%) | 80 |
| Hepatobiliar | 35 (63,6%) | 20 (36,36%) | 55 |
| Colorrectal | 118 (44,7%) | 146 (55,3%) | 264 |
| Urológica | 89 (39,9%) | 134 (60,1%) | 223 |
| Ginecológica | 37 (38,9%) | 58 (61.1%) | 95 |
| Otros | 17 (44,7%) | 21 (55,3%) | 38 |

Tabla 29. ETV antes o después del alta y localización del cáncer.

Las neoplasias de localización esofagogástrica y hepatobiliar se asocian con ETV antes del alta, mientras las neoplasias colorrectales y genitourinarias se asocian a ETV tras el alta. Es decir, casi dos terceras partes de los tumores esofagogástricos y hepatobiliares se presentan durante el ingreso, frente al 45% de neoplasias colorrectales, 39,9% urológicas y 38,9% ginecológicas ($p < 0,001$).

5.1.8) PROFILAXIS

En 575 pacientes se realizó profilaxis antitrombótica previa a la cirugía, correspondiendo esta cifra al 75,1% del total de pacientes. Si analizamos el porcentaje de pacientes que realizaron tromboprofilaxis según la forma de presentación de la ETV, en el 76% de los pacientes que presentaron TVP sí se llevo a cabo la profilaxis, así como en un 73% de los pacientes con EP.

Destacar que el 24,9% de los pacientes de nuestro análisis no recibieron profilaxis.

En el 96% de los casos que sí recibieron profilaxis primaria se utilizaron heparinas de bajo peso molecular (Tabla 30).

| <u>Método utilizado</u> | <u>%</u> |
|-------------------------|----------|
| HBPM | 96% |
| HNF | 2,5% |
| Fondaparinux | 0,2% |
| Anticoagulantes orales | 0,2% |
| Otros | 1% |

Tabla 30. Métodos de profilaxis utilizados.

Analizamos el tipo de método de profilaxis usado según la forma de presentación de la TVP, encontrando los datos siguientes (Tabla 31).

| <u>Método utilizado</u> | <u>TVP</u> | <u>EP</u> |
|-------------------------|-------------|-------------|
| HBPM | 261 (57,7%) | 191 (42,3%) |
| HNF | 5 (38,5%) | 8 (61,5%) |
| Antagonistas Vitamina K | 1 | 0 |
| Pentasacáridos | 1 | 0 |

Tabla 31 . Método de profilaxis utilizado según la forma de presentación de ETV.

La dosis media de HBPM fue de 4.084 UI con una desviación típica de 2.369 UI; siendo la duración media de la profilaxis de 12,83 días con una desviación típica de 9,5 días.

En los pacientes que recibieron profilaxis, el tiempo de presentación de la ETV desde la cirugía fue de 25,88 días con una desviación típica de 17,7 días; mientras que en los pacientes que no recibieron profilaxis fue de 26,18 días con una desviación típica de 18,7 días. No hemos obtenido datos con diferencias estadísticamente significativas que indiquen que la profilaxis farmacológica haya influido en la historia natural de la ETV ($p = 0,52$).

Respecto a las características de los pacientes y el uso o no de profilaxis, destacar que el IMC era superior en los pacientes que recibieron profilaxis (IMC

26,8) comparados con aquellos pacientes que no la recibieron (IMC 25,6) (p 0,007) .

5.1.9) RESULTADOS ANALÍTICOS

Se detallan a continuación los resultados de la analítica basal de los pacientes en el momento del diagnóstico según su forma de presentación de la ETV (Tablas 32, 33).

5.1.9.1) ETV GLOBAL

| <u>Valor analítico</u> | <u>Media</u> | <u>Desviación típica</u> |
|---|--------------|--------------------------|
| Pa O2 (mmHg) | 69,4 | 23,1 |
| Pa CO2 (mmHg) | 34,67 | 8,4 |
| Sa O2 (%) | 91,75 | 7,2 |
| Leucocitos (x 1000/mm ³) | 9.500 | 1760 |
| Tiempo protrombina (seg) | 1,13 | 0,3 |
| Dímero D | 1.930 | 900 |
| Hemoglobina (g/dl) | 11,1 | 1,715 |
| Creatinina (mg/dl) | 1,17 | 0,35 |

Tabla 32. Resultados analíticos en ETV global.

5.1.9.2) TVP Y EP ± TVP

| <u>Valor analítico</u> | <u>TVP</u> | <u>EP± TVP</u> |
|--|----------------|----------------|
| Pa O2 (mmHg) | 81,78 ± 19 | 72,13 ± 32 |
| Pa CO2 (mmHg) | 34,62 ± 8,2 | 34,8 ± 8,2 |
| Sa O2 (%) | 95,2 ± 10,9 | 92,07 ± 5,8 |
| Leucocitos (x 1000/mm ³) | 10.200 ± 9.563 | 10.529 ± 4.780 |
| Tiempo protrombina (seg) | 1,1 ± 0,3 | 1,20 ± 0,4 |
| Dímero D | 2.110 ± 987 | 1.760 ± 970 |
| Hemoglobina (g/dl) | 10,9 ± 1,75 | 11,37 ± 1,81 |
| Creatinina (mg/dl) | 1,16 ± 0,37 | 1,17 ± 0,38 |

Tabla 33. Resultados analíticos en pacientes con TVP y EP aisladas.

5.1.9.3) ANÁLISIS DÍMERO D (Tabla 34)

| | <u>Normal</u> | <u>Elevado</u> |
|----------|---------------|----------------|
| TVP | 3,8% | 96,2% |
| EP | 2,3% | 97,6% |
| EP + TVP | 1,5% | 98,5% |
| TOTAL | 2,8% | 97,2% |

Tabla 34. Valores de Dímero D según forma de presentación de ETV.

5.1.10) TRATAMIENTO RECIBIDO

5.1.10.1) FASE AGUDA

La duración media del tratamiento recibido en la fase aguda fue de 13 días con una desviación típica de 5,2 días. La dosis media fue de 25.402,39 UI con una desviación típica de 9.637,51 UI en el caso de HNF, y una dosis media de 12.524,44 UI con una desviación típica de 3288,34 UI en el caso de HBPM.

Respecto a los fármacos usados para el tratamiento en dicha fase, obtuvimos los siguientes datos (Tabla 35):

| <u>Fármaco</u> | <u>Número casos</u> | <u>%</u> |
|----------------|---------------------|----------|
| HBPM | 680 | 88,9% |
| HNF | 75 | 9,8% |
| Pentasacáridos | 7 | 1% |
| Otros | 2 | 0,2% |
| Fibrinólisis | 1 | 0,1% |

Tabla 35. Fármacos utilizados en el tratamiento de la ETV en su fase aguda.

En la tabla 36 se detalla el porcentaje del tipo de principio activo utilizado en función del tipo de síntomas en la fase aguda del tratamiento de la ETV. Destacar que los pacientes con TVP recibieron menos HNF que los pacientes que sufrieron EP ($p < 0,01$).

En cuanto al reposo realizado por los pacientes tras el diagnóstico de la ETV, el 16,4% de ellos no habían realizado reposo, un 36,7% tuvieron reposo relativo y un 46,9% realizaron reposo absoluto.

Evaluamos el reposo en los tres primeros días de tratamiento en función de los síntomas en la tabla siguiente (Tabla 37) ($p < 0,01$):

| <u>Fármaco</u> | <u>TVP</u> | <u>EP</u> |
|----------------|-------------|------------|
| HBPM | 347 (93,8%) | 236 (82%) |
| HNF | 17 (4,6%) | 48 (16,7%) |
| Pentasacáridos | 5 (1,4%) | 2 (0,7%) |
| Otros | 1 | 1 |

Tabla 36 . Fármacos utilizados en el tratamiento de la ETV en su fase aguda según forma de presentación.

| <u>Reposo</u> | <u>TVP</u> | <u>EP</u> |
|---------------|------------|------------|
| Absoluto | 116 (33%) | 157 (60%) |
| Relativo | 151 (43%) | 75 (28%) |
| No reposo | 84 (23,9%) | 28 (10,8%) |

Tabla 37. Reposo realizado en función de forma de presentación.

La mayoría de los pacientes con TVP (43%) guardan reposo relativo y casi un 24% no realizan reposo, comparado con los pacientes que presentaban EP que guardaron reposo absoluto en un 60% de los casos y reposo relativo en un 28%. Ningún paciente usó medias elásticas en la fase aguda de tratamiento.

5.1.10.2) FASE CRÓNICA

La duración media del tratamiento realizado en la fase crónica fue de 180 días con una desviación típica de 181 días.

Los fármacos utilizados se detallan en la siguiente tabla (Tabla 38):

| <u>Fármaco</u> | <u>Número casos</u> | <u>%</u> |
|----------------------------|---------------------|----------|
| HBPM | 409 | 56% |
| Antagonistas Vitamina K | 305 | 41,7% |
| HNF | 7 | 0,9% |
| Fondaparinux | 7 | 0,9% |

Tabla 38. Fármacos utilizados en el tratamiento de la ETV en su fase crónica.

Clasificando a los pacientes según la forma de presentación, el tratamiento recibido en la fase crónica fue (Tabla 39) ($p = 0,001$):

| <u>Fármaco</u> | <u>TVP</u> | <u>EP</u> |
|------------------------------------|------------|-------------|
| HBPM | 224 (63%) | 124 (45,8%) |
| HNF | 3 (0,8%) | 3 (1,1%) |
| Antagonistas Vitamina K | 124 (35%) | 139 (51%) |
| Anticoagulantes orales directos | 0 | 1 |
| Pentasacáridos | 3 | 3 |

Tabla 39. Fármacos utilizados en el tratamiento de la ETV en su fase crónica según forma de presentación.

El 60% de los pacientes con TVP recibieron HBPM en el tratamiento de la ETV en su fase crónica, frente al 45,8% de los pacientes que presentaban EP.

Respecto al uso de medias elásticas, a 288 pacientes (43%) se les prescribieron, frente a 382 pacientes (57%) en los que no se hizo. Si nos centramos en el uso de medias elásticas y la forma de presentación de la ETV,

casi el 60% de los pacientes con TVP recibieron medias elásticas, frente al 18,4% de los pacientes que presentaban EP aislada.

5.1.11) EVOLUCIÓN SEGUIDA

5.1.11.1) EXITUS

Un total de 157 pacientes fallecieron en los tres primeros meses (20,5% del total), siendo el embolismo pulmonar confirmado mediante pruebas objetivas el responsable de 6 de estos casos (3,8%) y la hemorragia responsable de 7 de ellos (4,5%). Un 54,8% de los casos de defunción se atribuyeron al proceso neoplásico. Se exponen en la siguiente tabla las diferentes causas de exitus descritas (Tabla 40).

| <u>Causa exitus</u> | <u>Número de casos (%)</u> |
|----------------------------|-----------------------------------|
| Hemorragia | 7 (4,5%) |
| Neoplasia | 86 (54,8%) |
| EP confirmado | 6 (3,8%) |
| Insuficiencia respiratoria | 6 (3,8%) |
| Insuficiencia cardiaca | 3 (1,9%) |
| Infección | 11 (7%) |
| Fallo multiorgánico | 8 (5,1%) |
| Otros | 8 (5,1%) |
| Desconocido | 19 (12,5%) |

Tabla 40. Causas responsables del exitus del paciente.

Al analizar el motivo de defunción en función de la forma de presentación de la ETV nos encontramos con los datos expuestos en la tabla 41:

| <u>Causa exitus</u> | <u>TVP</u> | <u>EP</u> |
|----------------------------|------------|------------|
| Hemorragia | 2 (2,5%) | 1 (1,9%) |
| Neoplasia | 47 (58%) | 25 (48,1%) |
| EP confirmado | 0 | 6 (11,5%) |
| Insuficiencia respiratoria | 3 (3,7%) | 3 (5,8%) |
| Insuficiencia cardiaca | 1 (1,2%) | 1 (1,9%) |
| Infección | 5 (6,2%) | 6 (11,5%) |
| Fallo multiorgánico | 5 (6,2%) | 1 (1,9%) |
| Otros | 0 | 1 (1,9%) |
| Desconocido | 12 (14,8%) | 5 (9,6) |

Tabla 41. Causas de exitus según forma de presentación de ETV.

El 53,2% de los exitus tuvieron lugar durante el ingreso de los pacientes, mientras el 46,8% restante de los pacientes fallecieron tras el alta. El 87,8% de los casos presentaban una enfermedad concomitante y un 82,6% recibían tratamiento concomitante. Un 11,5% poseían antecedentes de TVP o EP; y un 8,9% varices en extremidades inferiores.

Presentaban cáncer con metástasis el 61,2% de los pacientes que fallecieron, y un 23,7% de los pacientes que no fallecieron ($p < 0,001$). Un 10,3% de los casos de exitus recibieron radioterapia frente al 5,3% en pacientes que no fueron exitus ($p 0.039$). En el caso de la quimioterapia, la habían recibido el 44,5% de los pacientes con exitus y un 28,6% de pacientes no fallecidos ($p < 0,001$).

El grupo de los pacientes fallecidos presentó un IMC menor respecto al

resto de pacientes (IMC 25,54 vs 26,82, p 0,008), así como unas cifras de hemoglobina inferiores al resto (Hb 10,30 g/dl vs 11,32 g/dl, p <0,001). Por el contrario, las cifras de Pa CO₂ analizadas fueron superiores en este grupo (Pa CO₂ 37,63 mmHg vs 34,03 mmHg, p 0,006).

El 74,5% de los casos de exitus (117 pacientes) habían recibido trombopprofilaxis prequirúrgica.

5.1.11.2) RECIDIVA

Del total de 766 pacientes, 37 casos (4,8%) presentaron una recidiva en los tres primeros meses de seguimiento. El 54,1% presentaron la recidiva en forma de TVP (20 casos), el 43,2% en forma de EP (16 casos) y el 2,7% restante la presentaron como TVP/EP (1 caso).

En cuanto al tipo de recidiva y su presentación inicial, observamos que la mayoría de los pacientes que presentan el cuadro inicial de TVP y recidivan, lo hacen como TVP (69,6%), y la mayoría de los pacientes que sufren EP y presentan recidiva lo hacen en forma de EP (63%). El 18,9% de los casos de recidiva poseían antecedentes de TVP o EP; y el 5,7% eran portadores de trombofilia.

5.1.11.3) HEMORRAGIA

68 pacientes sufrieron una hemorragia en los tres primeros meses de seguimiento (8,9% del total), siendo ésta grave en el 53% de los casos.

Analizando la presencia o no de hemorragia en relación a la presentación inicial de cuadro de tromboembolismo, evidenciamos los siguientes datos (Tabla 42) (p = 0,97):

| <u>Hemorragia</u> | <u>TVP</u> | <u>EP</u> |
|-------------------|-------------|-------------|
| SI | 35 (9,5%) | 27 (9,4%) |
| NO | 335 (90,5%) | 261 (90,6%) |

Tabla 42. Presencia de hemorragia y presentación inicial del cuadro clínico.

Si estudiamos la gravedad de la hemorragia basándonos en la forma de presentación, en los pacientes que presentaron una TVP, la hemorragia fue grave en el 54,3% de los casos. El porcentaje de pacientes con EP y hemorragia grave fue menor (40,7%) que el porcentaje de casos con TVP y hemorragia grave.

En el 34% de los casos, la hemorragia se presentó a nivel gastrointestinal y en el 25% de ellos, a nivel urinario. En la tabla 43, se exponen las diferentes localizaciones de presentación de la hemorragia con más detalle.

| <u>Localización</u> | <u>Número de casos</u> | <u>% del total</u> |
|---------------------|------------------------|--------------------|
| Gastrointestinal | 23 (3%) | 33,8% del total |
| Urinaria | 17 (2,2%) | 25% del total |
| Cerebral | 7 (0,9%) | 10,3% del total |
| Hematoma | 6 (0,8%) | 8,8% del total |
| Otras | 15 (2%) | 22,1 % del total |

Tabla 43. Localización de la complicación hemorrágica.

Otros datos de interés en relación a los pacientes que sufrieron hemorragia:

- El tiempo de protrombina no se encontraba alterado en el 78,1% de los casos.

- Un 19% presentaban varices en miembros inferiores.
- En este grupo, los pacientes presentaban una media de edad superior (69,31 años) a los pacientes que no habían presentado hemorragias (65,95 años) (p 0,021).
- Las cifras de hemoglobina basal en pacientes con hemorragia fueron inferiores (media de 10,62 g/dl) en comparación con las cifras que presentaban aquellos pacientes que no sufrieron hemorragia (11,16 g/dl) (p 0,015).

5.1.11.4) CASE FATALITY RATE

En las siguientes tablas (tabla 44, 45 y 46) comparamos los casos con una evolución desfavorable en función del momento de presentación: antes o después del alta, en la primera semana o en los primeros 30 días respectivamente.

| MOMENTO PRESENTACIÓN | | RECIDIVA, HEMORRAGIA O EXITUS | | TOTAL |
|----------------------|----------|-------------------------------|--------|--------|
| | | NO | SÍ | |
| Previo al alta | Recuento | 230 | 117 | 347 |
| | % | 42,6% | 54,4% | 46,0% |
| Tras el alta | Recuento | 310 | 98 | 408 |
| | % | 57,4% | 45,6% | 54,0% |
| Total | Recuento | 540 | 215 | 755 |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabla 44. Comparación entre casos con mala evolución en función del momento de presentación de ETV previa o tras el alta.

| RECIDIVA, HEMORRAGIA O EXITUS | | TIEMPO APARICIÓN ETV PRIMEROS 7 DÍAS | | TOTAL |
|----------------------------------|----------|---|--------|--------|
| | | NO | SÍ | |
| NO | Recuento | 451 | 81 | 532 |
| | % | 72,2% | 66,9% | 71,3% |
| SÍ | Recuento | 174 | 40 | 214 |
| | % | 27,8% | 33,1% | 28,7% |
| Total | Recuento | 625 | 121 | 746 |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabla 45. Comparación entre casos con evolución desfavorable según la aparición o no de ETV en los primeros 7 días (p 0,293).

| RECIDIVA, HEMORRAGIA O EXITUS | | TIEMPO APARICIÓN ETV PRIMEROS 30 DÍAS | | TOTAL |
|----------------------------------|----------|--|--------|--------|
| | | NO | SÍ | |
| NO | Recuento | 196 | 336 | 532 |
| | % | 70,8% | 71,6% | 71,3% |
| SÍ | Recuento | 81 | 133 | 214 |
| | % | 29,2% | 28,4% | 28,7% |
| Total | Recuento | 277 | 469 | 746 |
| | % | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tabla 46. . Comparación entre casos con evolución desfavorable según la aparición o no de ETV en los primeros 30 días (p 0,862).

5.1.12) VARIABLES PREDICTORAS FORMA DE PRESENTACIÓN ETV

- Análisis bivariante
 - Variables cualitativas (Tabla 47)

| | EP ± TVP 396 (51,7%) | TVP 370 (48,3%) | p |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------|
| Momento presentación | | | 0,014 |
| Previo al alta | 197 (56,7%) | 150 (43,2%) | |
| Tras el alta | 375 (63,6%) | 214 (34,3%) | |
| Enfermedad concomitante | 320 (55,1%) | 260 (44,8%) | 0,001 |
| Hemorragia grave último mes | 17 (36,9%) | 29 (63,04%) | 0,056 |
| Quimioterapia | 99 (43,2%) | 130 (56,7%) | 0,005 |
| Dímero D positivo | 234 (60,3%) | 154 (39,7%) | <0,001 |
| Reposo 3 primeros días | | | <0,001 |
| Absoluto | 219 (65,3%) | 116 (34,6%) | |
| Relativo | 111 (42,3%) | 151 (57,6%) | |
| Ninguno | 33 (28,2%) | 84 (71,8%) | |
| Uso medias o vendas elásticas | 97 (33,6%) | 191 (66,3%) | <0,001 |
| Localización cáncer | | | 0,330 |
| Esofagogástrico | | | |
| Hepatobiliar | 35 (43,2%) | 46 (56,8%) | |
| Colorrectal | 32 (57,1%) | 24 (42,8%) | |
| Urológico | 143 (53,1%) | 126 (46,8%) | |
| Ginecológico | 120 (53,1%) | 106 (46,9%) | |
| Otros | 51 (53,1%) | 45 (46,8%) | |
| | 15 (39,4%) | 23 (60,5%) | |
| IMC | | | 0,032 |
| <20 | 13 (32,5%) | 27 (67,5%) | |
| 20-24.9 | 79 (47,3%) | 88 (52,7%) | |
| 25-29.9 | 104 (47,0%) | 117 (52,9%) | |
| ≥30 | 66 (58,4%) | 47 (41,6%) | |

Tabla 47. Variables cualitativas relacionadas con la forma de presentación de ETV.

- Variables cuantitativas (Tabla 48)

| TIPO SÍNTOMAS | | N | Media | Desviación típica | Error típico de la media | p |
|------------------------------------|----------|-----|---------|-------------------|--------------------------|--------|
| Edad | EP ± TVP | 396 | 67,17 | 11,247 | ,565 | 0,021 |
| | TVP | 370 | 65,26 | 11,689 | ,608 | |
| Peso | EP ± TVP | 396 | 73,952 | 14,0512 | ,7061 | <0,001 |
| | TVP | 370 | 70,145 | 13,5382 | ,7038 | |
| Talla | EP ± TVP | 262 | 165,47 | 9,381 | ,580 | 0,046 |
| | TVP | 281 | 163,92 | 8,743 | ,522 | |
| IMC | EP ± TVP | 262 | 27,0002 | 4,56710 | ,28216 | 0,027 |
| | TVP | 281 | 26,1297 | 4,59242 | ,27396 | |
| Duración profilaxis cirugía | EP ± TVP | 260 | 11,58 | 8,522 | ,529 | 0,003 |
| | TVP | 253 | 14,11 | 10,275 | ,646 | |
| Hemoglobina (g/dl) | EP ± TVP | 396 | 11,2797 | 1,75677 | ,08828 | 0,009 |
| | TVP | 370 | 10,9452 | 1,75529 | ,09125 | |

Tabla 48. Variables cuantitativas relacionadas con la forma de presentación de ETV.

5.1.13) VARIABLES PREDICTORAS MOMENTO PRESENTACIÓN ETV

5.1.13.1) VARIABLES PREDICTORAS DE PRESENTACIÓN PASADA LA PRIMERA SEMANA DEL POSTOPERATORIO

- Análisis bivariante
 - Variables cualitativas (Tabla 49)

| | ETV >7 DÍAS | ETV ≤7 DÍAS | P |
|--|---------------------------|------------------------|----------|
| Momento presentación | | | < 0,001 |
| Previo al alta | 242 (71,6%) | 96 (28,4%) | |
| Tras el alta | 375 (94,4%) | 22 (5,5%) | |
| Presentación ETV | | | < 0,001 |
| TVP | 324 (90%) | 36 (10%) | |
| EP | 212 (75,1%) | 70 (24,8%) | |
| EP+TVP | 89 (85,5%) | 15 (14,4%) | |
| Quimioterapia | | | 0,001 |
| Sí | 204 (91,0%) | 20 (8,9%) | |
| No | 386 | 94 | |
| Inmovilización últimos 4 meses (motivo no quirúrgico) | 62 (95,3%) | 3 (4,6%) | 0,013 |
| Dímero D | | | 0,018 |
| Positivo | 324 (86,6%) | 50 (13,3%) | |
| Negativo | 10 (100%) | 0 (0%) | |
| No realizado | 268 (79,7%) | 68 (20,2%) | |
| Inserción filtro cava | 27 (69,2%) | 12 (30,7%) | 0,021 |
| Tipo filtro cava | | | 0,041 |
| Recuperable | 8 (50%) | 8 (50%) | |
| Permanente | 19 (82,6%) | 4 (17,4%) | |
| Reposo en los 3 primeros días | | | 0,048 |
| Absoluto | 268 (81,2%) | 62 (18,7%) | |
| Relativo | 217 (84,7%) | 39 (15,2%) | |

| | | | |
|---------------------------------------|-------------|------------|-------|
| Ninguno | 101 (91%) | 10 (9%) | |
| Tromboprofilaxis en la cirugía | 471 (83,9%) | 90 (16,0%) | 0,910 |
| Antecedente de TVP o EP | 53 (82,8%) | 11 (17,1%) | 0,966 |
| Tto. hormonal últimos 2 meses | | | 0,250 |
| Sí | 4 (66,6%) | 2 (33,3%) | |
| No | 609 (84%) | 116 (16%) | |
| Varices | | | 0,486 |
| Sí | 54 (80,6%) | 13 (19,4%) | |
| No | 536 (84,6%) | 97 (15,3%) | |
| Localización cáncer | | | 0,453 |
| Esofagogástrico | 64 (84,2%) | 12 (15,7%) | |
| Hepatobiliar | 44 (80%) | 11 (20%) | |
| Colorrectal | 228 (86,7%) | 35 (13,3%) | |
| Urológico | 181 (81,9%) | 40 (18,1%) | |
| Ginecológico | 75 (79,7%) | 19 (20,2%) | |
| Otros | 33 (89,1%) | 4 (10,8%) | |
| IMC | | | 0,771 |
| <20 | 33 (84,6%) | 6 (15,3%) | |
| 20-24.9 | 133 (82,6%) | 28 (17,4%) | |
| 25-29.9 | 182 (85,4%) | 31 (14,5%) | |
| ≥30 | 91 (81,2%) | 21 (18,7%) | |

Tabla 49. Variables cualitativas relacionadas con la presentación de ETV pasada la primera semana del postoperatorio.

- Variables cuantitativas (Tabla 50)

| ETV PRIMEROS 7 DÍAS | | N | Media | Desviación típica | Error típico media | p |
|--|----|----------|--------------|------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Edad | NO | 625 | 66,26 | 11,521 | ,461 | 0,899 |
| | SÍ | 121 | 66,40 | 11,107 | 1,010 | |
| Peso | NO | 625 | 71,685 | 13,5341 | ,5414 | 0,086 |
| | SÍ | 121 | 74,375 | 16,0723 | 1,4611 | |
| Talla | NO | 441 | 164,46 | 9,104 | ,434 | 0,283 |
| | SÍ | 86 | 165,62 | 9,439 | 1,018 | |
| IMC | NO | 441 | 26,49 | 4,46 | 0,2124 | 0,353 |
| | SÍ | 86 | 26,99 | 5,25 | 0,5664 | |
| Duración profilaxis cirugía | NO | 422 | 14,24 | 9,511 | ,463 | <0,001 |
| | SÍ | 83 | 5,40 | 3,917 | ,430 | |
| Hemoglobina (g/dl) | NO | 625 | 11,1578 | 1,79369 | ,07175 | 0,010 |
| | SÍ | 121 | 10,7507 | 1,52574 | ,13870 | |

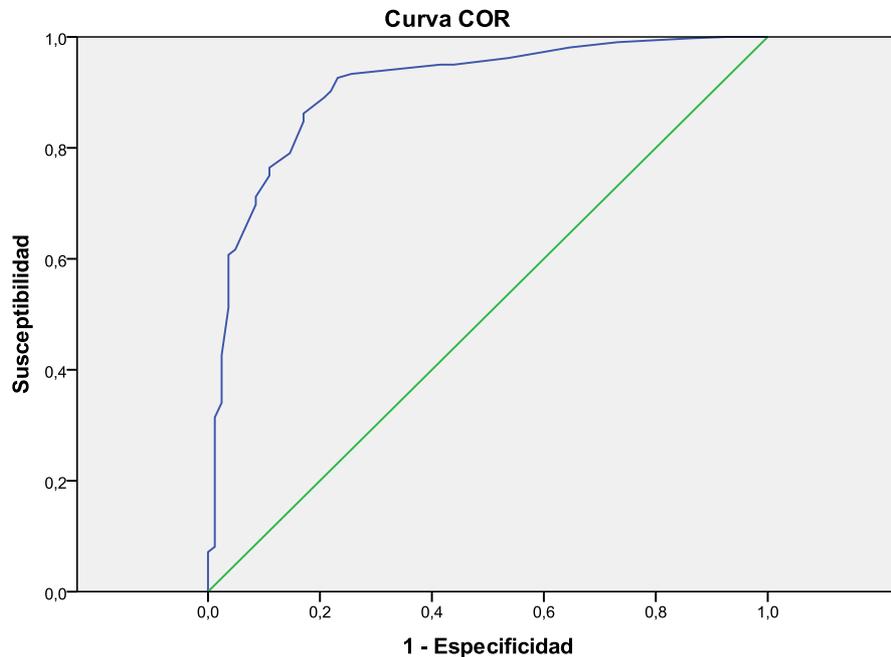
Tabla 50. Variables cuantitativas relacionadas con la presentación de ETV pasada la primera semana del postoperatorio.

- Análisis multivariante (Tabla 51)

| ETV > 7 DÍAS | B | Sig. | OR | IC 95% para OR | |
|------------------------|--------|------|-------|----------------|----------|
| | | | | Inferior | Superior |
| ETV tras el alta | 2,092 | ,000 | 8,097 | 4,148 | 15,804 |
| Duración profilaxis | ,376 | ,000 | 1,456 | 1,316 | 1,612 |
| Constante | -2,242 | ,000 | ,106 | | |

Tabla 51. Variables predictoras de presentación de ETV después de los 7 primeros días.

La capacidad predictiva del modelo posee un área bajo la curva de 0,909 (Ilustración 14).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Ilustración 14

5.1.13.2) VARIABLES PREDICTORAS DE PRESENTACIÓN PASADOS LOS
PRIMEROS 30 DÍAS DEL POSTOPERATORIO

- Análisis bivariante
 - Variables cualitativas (Tabla 52)

| | ETV >30 DÍAS | ETV ≤ 30DÍAS | p |
|--|----------------------------|-------------------------|----------|
| Momento presentación | | | < 0,001 |
| Previo al alta | 95 (28,1%) | 243 (71,9%) | |
| Tras el alta | 177 (44,5%) | 220 (55,4%) | |
| Presentación ETV | | | < 0,001 |
| TVP | 158 (43,8%) | 202 (56,1%) | |
| EP | 76 (26,9%) | 206 (73,0%) | |
| EP+TVP | 43 (41,3%) | 61 (58,6%) | |
| Estadio del cáncer | | | 0,010 |
| Con metástasis | 102 (45,1%) | 124 (54,8%) | |
| Sin metástasis | 152 (33,4%) | 302 (66,5%) | |
| Desconocido | 13 (32,5%) | 27 (67,5%) | |
| Quimioterapia | 119 (53,1%) | 105 (46,8%) | <0,001 |
| Radioterapia | 23 (56,1%) | 18 (43,9%) | 0,015 |
| Inmovilización últimos 4 meses (motivo no quirúrgico) | 37 (56,9%) | 28 (43,0%) | 0,001 |
| Tromboprofilaxis en la cirugía | | | 0,887 |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------|
| SÍ | 207 (36,9%) | 354 (63,1%) | |
| NO | 70 (37,8%) | 115 (62,1%) | |
| Antecedente de TVP o EP | | | 0,639 |
| SÍ | 26 (40,6%) | 38 (59,3%) | |
| NO | 251 (36,8%) | 431 (63,2%) | |
| Tratamiento hormonal últimos 2 meses | | | 0,250 |
| SÍ | 0 (0%) | 6 (100%) | |
| No | 273 (37,6%) | 452 (62,3%) | |
| Varices | | | 0,230 |
| SÍ | 30 (44,7%) | 37 (55,2%) | |
| No | 231 (36,4%) | 402 (63,5%) | |
| Localización cáncer | | | 0,220 |
| Esofagogástrico | 34 (44,7%) | 42 (55,2%) | |
| Hepatobiliar | 17 (30,9%) | 38 (69,0%) | |
| Colorrectal | 108 (41,0%) | 155 (58,9%) | |
| Urológico | 71 (32,1%) | 150 (67,8%) | |
| Ginecológico | 34 (36,1%) | 60 (63,8%) | |
| Otros | 13 (35,1%) | 24 (64,8%) | |
| IMC | | | 0,162 |
| <20 | 21 (53,8%) | 18 (46,1%) | |
| 20-24.9 | 56 (34,7%) | 105 (65,2%) | |
| 25-29.9 | 82 (38,5%) | 131 (61,5%) | |
| ≥30 | 40 (35,7%) | 72 (64,2%) | |

Tabla 52. Variables cualitativas relacionadas con la presentación de ETV pasados los 30 primeros días del postoperatorio.

- Variables cuantitativas (Tabla 53)

| ETV PRIMEROS 30 DÍAS | | N | Media | Desviación típica | Error típico de la media | p |
|-----------------------------------|----|-----|---------|----------------------|-----------------------------------|--------|
| Edad | NO | 277 | 66,57 | 11,614 | ,698 | 0,595 |
| | SÍ | 469 | 66,11 | 11,357 | ,524 | |
| Peso | NO | 277 | 70,241 | 12,8330 | ,7711 | 0,005 |
| | SÍ | 469 | 73,232 | 14,5458 | ,6717 | |
| Talla | NO | 199 | 163,74 | 9,486 | ,672 | 0,077 |
| | SÍ | 328 | 165,19 | 8,927 | ,493 | |
| IMC | NO | 199 | 26,28 | 4,43 | 0,3146 | 0,258 |
| | SÍ | 328 | 26,75 | 4,69 | 0,2589 | |
| Duración profilaxis cirugía | NO | 184 | 17,01 | 11,067 | ,816 | <0,001 |
| | SÍ | 321 | 10,36 | 7,329 | ,409 | |
| Hemoglobina (g/dl) | NO | 277 | 11,3277 | 1,87421 | ,11261 | 0,006 |
| | SÍ | 469 | 10,9525 | 1,67290 | ,07725 | |

Tabla 53. Variables cuantitativas relacionadas con la presentación de ETV pasados los 30 primeros días del postoperatorio.

- Análisis multivariante (Tabla 54)

| ETV > 30 DÍAS | B | Sig. | OR | IC 95% para OR | |
|------------------------|--------|------|-------|----------------|----------|
| | | | | Inferior | Superior |
| ETV tras el alta | ,939 | ,000 | 2,556 | 1,698 | 3,850 |
| Duración profilaxis | ,085 | ,000 | 1,088 | 1,062 | 1,115 |
| Constante | -2,212 | ,000 | ,109 | | |

Tabla 54. Variables predictoras de presentación de ETV después de los 30 primeros días.

La capacidad predictiva del modelo posee un área bajo la curva de 0,734 (Ilustración 15).

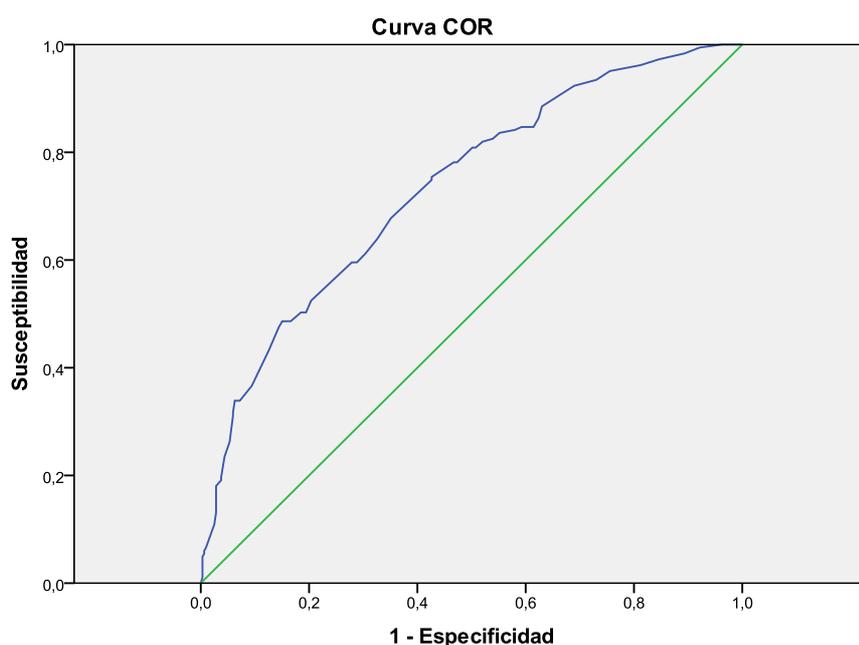


Ilustración 15

5.1.13.3) VARIABLES PREDICTORAS DE ETV TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

- Análisis bivariante
 - Variables cualitativas (Tabla 55)

| ETV | PREVIA AL ALTA 347 (45,3%) | TRAS EL ALTA 408 (53,3%) | p |
|---------------------------------------|---|---|----------|
| Localización cáncer | | | < 0,001 |
| Esofagogástrico | 51 (63,75%) | 29 (36,2%) | |
| Hepatobiliar | 35 (63,6%) | 20 (36,3%) | |
| Colorrectal | 118 (44,6%) | 146 (55,3%) | |
| Urológico | 89 (39,9%) | 134 (60,0%) | |
| Ginecológico | 37 (38,9%) | 58 (61,0%) | |
| Otros | 17 (44,7%) | 21 (55,2%) | |
| Método cirugía | | | 0,023 |
| Convencional | 69 (53,0%) | 61 (46,9%) | |
| Endoscópica | 10 (29,4%) | 24 (70,5%) | |
| Forma presentación | | | 0,035 |
| TVP | 150 (41,2%) | 214 (58,7%) | |
| EP | 145 (51,2%) | 138 (48,7%) | |
| EP + TVP | 52 (48,1%) | 56 (51,8%) | |
| Quimioterapia | 84 (37,5%) | 140 (62,5%) | 0,006 |
| Radioterapia | 11 (25%) | 33 (75%) | 0,009 |
| Inserción filtro vena cava | 24 (63,1%) | 14 (36,8%) | 0,044 |
| Reposo 3 primeros días | | | 0,014 |
| Absoluto | 164 (48,9%) | 171 (51,0%) | |
| Relativo | 119 (46,8%) | 135 (53,1%) | |
| Ninguno | 38 (33,3%) | 76 (66,6%) | |

Tabla 55. Variables cualitativas relacionadas con la presentación de ETV después del alta hospitalaria.

- Variables cuantitativas (Tabla 56)

| | Procedencia paciente | N | Media | Desviación típica | Error típ. de media | p |
|--|---------------------------------|----------|--------------|------------------------------|------------------------------------|------------|
| Edad | Previo al alta | 347 | 66,66 | 11,547 | ,620 | 0,351 |
| | Tras el alta | 408 | 65,88 | 11,522 | ,570 | |
| Peso | Previo al alta | 347 | 71,726 | 14,7627 | ,7925 | 0,451 |
| | Tras el alta | 408 | 72,490 | 13,1100 | ,6490 | |
| Talla | Previo al alta | 254 | 165,41 | 8,932 | ,560 | 0,071 |
| | Tras el alta | 282 | 163,99 | 9,249 | ,551 | |
| Duración profilaxis cirugía | Previo al alta | 229 | 12,21 | 9,418 | ,622 | 0,220 |
| | Tras el alta | 281 | 13,24 | 9,464 | ,565 | |
| Hemoglobina (g/dl) | Previo al alta | 347 | 10,6274 | 1,71349 | ,09199 | <0,00 1 |
| | Tras el alta | 408 | 11,5176 | 1,69204 | ,08377 | |

Tabla 56. Variables cuantitativas relacionadas con la presentación de ETV después del alta hospitalaria.

- Análisis multivariante (Tabla 57)

| ETV TRAS EL ALTA | B | E.T | Wald | gl | Sig. | Exp (B) | IC 95% para OR | |
|--------------------|--------|------|--------|----|------|---------|----------------|-------|
| | | | | | | | Inf. | Sup. |
| C. Esofagagástrica | | | 13,702 | 3 | ,003 | | | |
| C. Hepatobiliar | -,179 | ,408 | ,192 | 1 | ,661 | ,836 | ,376 | 1,860 |
| C. Colon/Uro/Gine | ,718 | ,268 | 7,181 | 1 | ,007 | 2,051 | 1,213 | 3,468 |
| Otra localización | ,291 | ,447 | ,425 | 1 | ,514 | 1,338 | ,557 | 3,213 |
| Quimioterapia | ,434 | ,186 | 5,444 | 1 | ,020 | 1,543 | 1,072 | 2,221 |
| Radioterapia | ,893 | ,403 | 4,905 | 1 | ,027 | 2,443 | 1,108 | 5,386 |
| TAS | ,010 | ,004 | 5,811 | 1 | ,016 | 1,010 | 1,002 | 1,018 |
| Hemoglobina | ,273 | ,050 | 30,267 | 1 | ,000 | 1,314 | 1,192 | 1,448 |
| Constante | -4,767 | ,790 | 36,396 | 1 | ,000 | ,009 | | |

Tabla 57. Modelo predictivo de presentación de ETV tras el alta hospitalaria.

La capacidad predictiva del modelo posee un área bajo la curva de 0,682 (Ilustración 16).

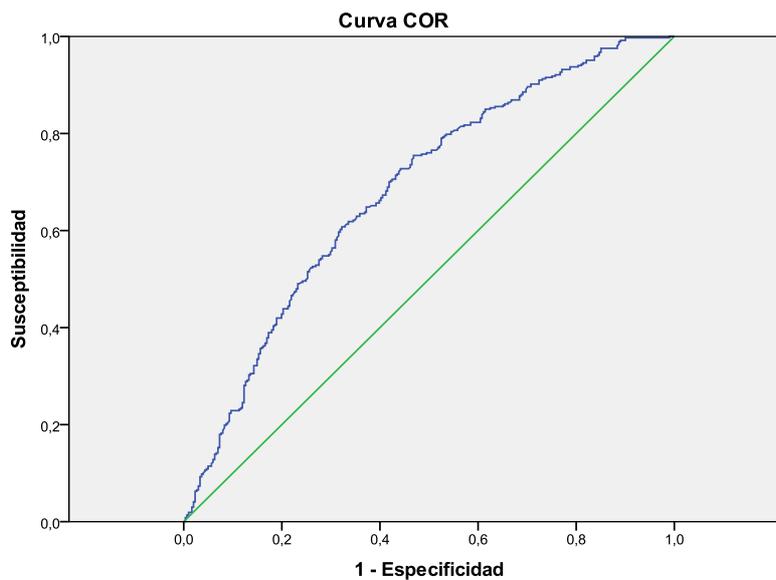


Ilustración 16

5.1.14) VARIABLES PREDICTORAS MALA EVOLUCIÓN ETV

5.1.14.1) VARIABLES RELACIONADAS CON EL EXITUS

- Análisis bivariante
 - Variables cualitativas (Tabla 58)

| | EXITUS SÍ 157 (20,5%) | EXITUS NO 609 (79,5%) | p |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------|
| Género | | | 0,039 |
| Hombre | 76 (17,7%) | 353 (82,2%) | |
| Mujer | 81 (24,0%) | 256 (75,9%) | |
| Momento presentación | | | 0,051 |
| Previo al alta | 83 (23,9%) | 264 (76,0%) | |
| Tras el alta | 73 (17,8%) | 335 (82,1%) | |

| | | | |
|--|-------------|-------------|--------|
| Enfermedad concomitante | | | 0,020 |
| Sí | 130 (22,4%) | 450 (77,5%) | |
| No | 18 (13,0%) | 120 (86,9%) | |
| Tratamiento concomitante | | | 0,017 |
| Sí | 123 (22,9%) | 412 (77,0%) | |
| No | 26 (14,2%) | 156 (85,7%) | |
| Estadio del cáncer | | | <0,001 |
| Con metástasis | 93 (28,0%) | 139 (71,9%) | |
| Sin metástasis | 50 (10,7%) | 417 (89,2%) | |
| Desconocido | 9 (22,5%) | 31 (77,5%) | |
| Quimioterapia | 65 (28,3%) | 164 (71,6%) | <0,001 |
| Radioterapia | 15 (33,3%) | 30 (66,6%) | 0,039 |
| Inmovilización últimos 4 meses (motivo no quirúrgico) | 23 (34,8%) | 43 (65,1%) | 0,004 |
| Tromboprofilaxis en la cirugía | | | 0,942 |
| Sí | 117 (20,3%) | 458 (79,6%) | |
| No | 40 (20,9%) | 151 (79,0%) | |
| Antecedente de TVP o EP | | | 0,233 |
| Sí | 18 (26,8%) | 49 (73,1%) | |
| No | 139 (20,7%) | 560 (79,2%) | |
| Tratamiento hormonal últimos 2 meses | | | 0,155 |
| Sí | 3 (42,8%) | 4 (57,1%) | |
| No | 150 (20,2%) | 592 (79,7%) | |

| | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|--------|
| Varices | 13 (18,0%) | 59 (81,9%) | 0,725 |
| Creatinina | | | 0,001 |
| Normal | 111 (17,9%) | 507 (82,0%) | |
| Elevada | 40 (31,7%) | 86 (68,2%) | |
| Hemorragia | | | <0,001 |
| Sí | 32 (47,0%) | 36 (52,9%) | |
| No | 125 (17,9%) | 573 (82,0%) | |
| Reposo 3 primeros días | | | 0,003 |
| Absoluto | 87 (25,9%) | 248 (74,0%) | |
| Relativo | 48 (18,3%) | 214 (81,6%) | |
| Ninguno | 14 (11,9%) | 103 (88,0%) | |
| Localización cáncer | | | 0,240 |
| Esofagogástrico | 22 (27,1%) | 59 (72,8%) | |
| Hepatobiliar | 12 (21,4%) | 44 (78,5%) | |
| Colorrectal | 58 (21,5%) | 211 (78,4%) | |
| Urológico | 37 (16,3%) | 189 (83,6%) | |
| Ginecológico | 23 (23,9%) | 73 (76,0%) | |
| Otros | 5 (13,1%) | 33 (86,8%) | |
| IMC | | | 0,001 |
| <20 | 17 (42,5%) | 23 (57,5%) | |
| 20-24.9 | 43 (25,7%) | 124 (74,2%) | |
| 25-29.9 | 37 (16,6%) | 184 (83,3%) | |
| ≥30 | 18 (15,9%) | 95 (84,0%) | |

Tabla 58. Variables cualitativas relacionadas con el exitus.

- Variables cuantitativas (Tabla 59)

| EXITUS | | N | Media | Desviación típica | Error típ. de media | p |
|--|----|-----|---------|----------------------|---------------------------|--------|
| Edad | SÍ | 157 | 66,85 | 12,368 | ,987 | 0,461 |
| | NO | 609 | 66,09 | 11,264 | ,456 | |
| Peso | SÍ | 157 | 68,385 | 13,4239 | 1,0713 | <0,001 |
| | NO | 609 | 73,074 | 13,9037 | ,5634 | |
| Talla | SÍ | 116 | 163,71 | 8,369 | ,777 | 0,202 |
| | NO | 427 | 164,93 | 9,257 | ,448 | |
| IMC | SÍ | 116 | 25,5439 | 5,14369 | ,47758 | 0,008 |
| | NO | 427 | 26,8230 | 4,40344 | ,21310 | |
| Duración profilaxis cirugía | SÍ | 107 | 12,21 | 7,443 | ,720 | 0,374 |
| | NO | 406 | 12,99 | 9,977 | ,495 | |
| Hemoglobina (g/dl) | SÍ | 157 | 10,3045 | 1,73522 | ,13849 | <0,001 |
| | NO | 609 | 11,3279 | 1,70955 | ,06927 | |

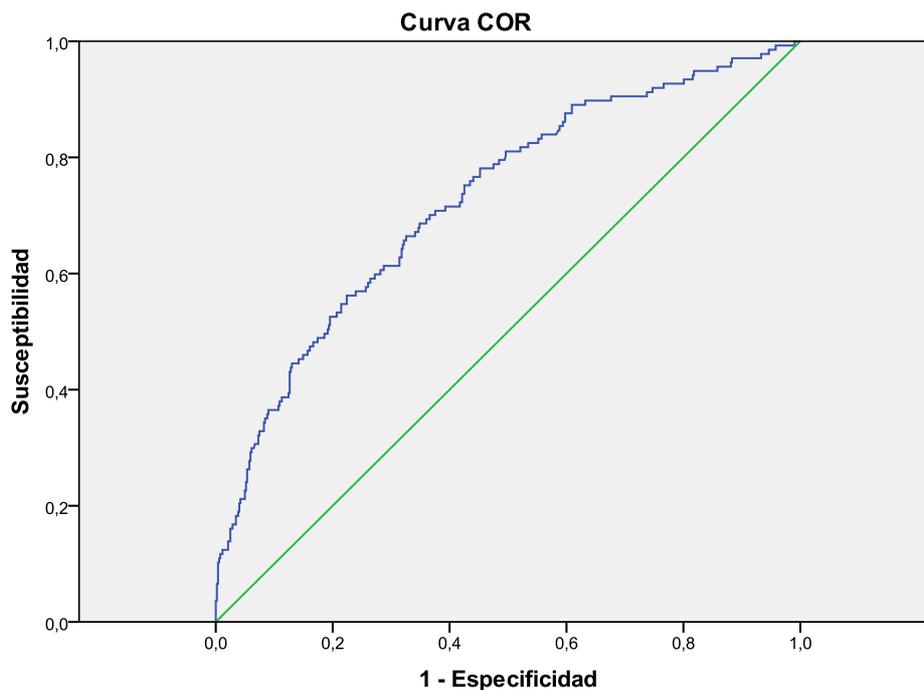
Tabla 59. Variables cuantitativas relacionadas con el exitus.

- Análisis multivariante (Tabla 60)

| | B | Sig. | OR | IC 95% para OR | |
|---|----------|-------------|-----------|-----------------------|-----------------|
| | | | | Inferior | Superior |
| Quimioterapia | ,716 | ,001 | 2,046 | 1,353 | 3,094 |
| Creatinina elevada | ,639 | ,012 | 1,894 | 1,154 | 3,109 |
| Ningún reposo 3 primeros días tras Dx de ETV | | ,008 | 1 | | |
| Reposo absoluto | ,949 | ,005 | 2,584 | 1,325 | 5,039 |
| Reposo relativo | ,497 | ,163 | 1,644 | ,818 | 3,307 |
| Peso | -,024 | ,003 | ,976 | ,961 | ,992 |
| Hemoglobina | -,339 | ,000 | ,713 | ,628 | ,809 |
| Constante | 2,934 | ,001 | 18,808 | | |

Tabla 60. Modelo multivariante para el exitus.

La capacidad predictiva del modelo posee un área bajo la curva de 0,727 (Ilustración 17).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Ilustración 17

5.1.14.2) VARIABLES RELACIONADAS CON LA RECIDIVA

- Análisis bivariante
 - Variables cualitativas (Tabla 61)

| | RECIDIVA SÍ | RECIDIVA NO | p |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------|
| | 37 (4,8%) | 729 (95,2%) | |
| Antecedentes | | | 0,035 |
| TVP/EP | | | |
| Sí | 7 (10,4%) | 60 (89,5%) | |
| No | 30 (4,2%) | 669 (95,7%) | |

| | | | |
|--------------------------------|-----------|-------------|-------|
| Tiempo protrombina | | | 0,037 |
| Normal | 27 (4,3%) | 597 (95,6%) | |
| Alterada | 9 (9,7%) | 83 (90,2%) | |
| Portador de trombofilia | | | 0,032 |
| Sí | 2 (33,3%) | 4 (66,6%) | |
| No | 33 (4,7%) | 659 (95,2%) | |
| Inserción filtro cava | | | 0,008 |
| Sí | 6 (15,3%) | 33 (84,6%) | |
| No | 31 (4,2%) | 696 (95,7%) | |
| Localización cáncer | | | 0,529 |
| Esofagogástrico | 6 (7,4%) | 75 (92,5%) | |
| Hepatobiliar | 3 (5,3%) | 53 (94,6%) | |
| Colorrectal | 8 (2,9%) | 261 (97,0%) | |
| Urológico | 12 (5,3%) | 214 (94,6%) | |
| Ginecológico | 5 (5,2%) | 91 (94,7%) | |
| Otros | 3 (7,8%) | 35 (92,1%) | |
| IMC | | | 0,166 |
| <20 | 4 (10%) | 36 (90%) | |
| 20-24.9 | 4 (2,3%) | 163 (97,6%) | |
| 25-29.9 | 11 (4,9%) | 210 (95,0%) | |
| ≥30 | 4 (3,5%) | 109 (96,4%) | |

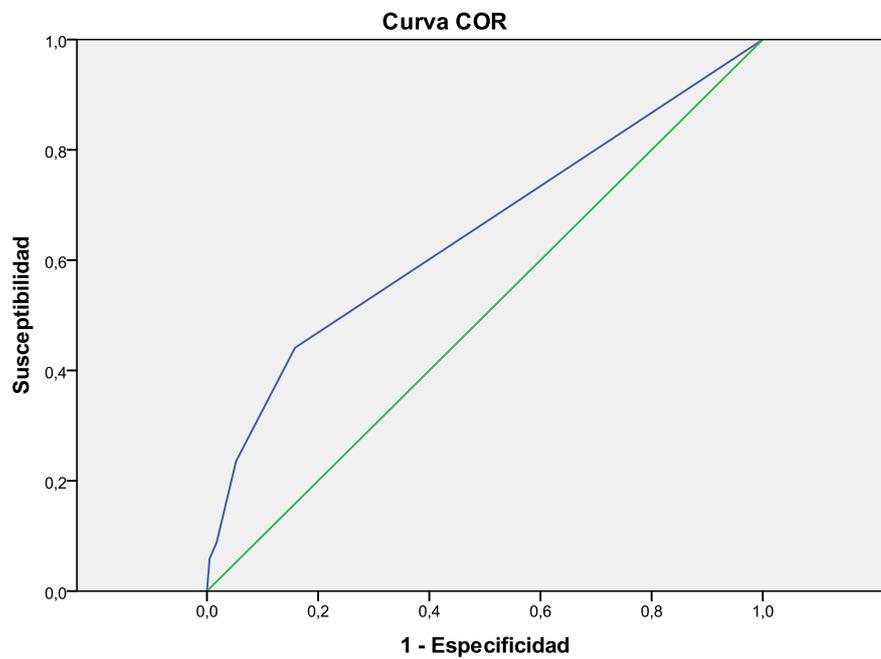
Tabla 61. Variables cualitativas relacionadas con el exitus.

- Análisis multivariante (Tabla 62)

| | B | Sig. | OR | IC 95% para OR | |
|-------------------------------------|--------|------|--------|----------------|----------|
| | | | | Inferior | Superior |
| Elevación Tiempo Protrombina | ,777 | ,075 | 2,174 | ,925 | 5,111 |
| Portador trombofilia | 2,856 | ,002 | 17,390 | 2,759 | 109,593 |
| Inserción filtro vena cava | 1,419 | ,004 | 4,134 | 1,558 | 10,968 |
| Constante | -3,261 | ,000 | ,038 | | |

Tabla 62. Modelo multivariante para la recidiva.

La capacidad predictiva del modelo posee un área bajo la curva de 0,649 (Ilustración 18).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Ilustración 18

5.1.14.3) VARIABLES RELACIONADAS CON LA HEMORRAGIA

- Análisis bivariante
 - Variables cualitativas (Tabla 63)

| | HEMORRAGIA SÍ | HEMORRAGIA NO | p |
|------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------|
| | 68 (8,9%) | 698 (91,1%) | |
| Fiebre | | | 0,017 |
| Sí | 1 (1,2%) | 78 (98,7%) | |
| No | 66 (10,1%) | 582 (89,8%) | |
| Varices | | | 0,023 |
| Sí | 12 (16,6%) | 60 (83,3%) | |
| No | 51 (7,8%) | 595 (92,1%) | |
| Tiempo protrombina | | | 0,039 |
| Normal | | | |
| Alterada | 50 (8,0%) 14 (15,2%) | 574 (91,9%) 78 (84,7%) | |
| Creatinina | | | 0,025 |
| Normal | 47 (7,5%) | 571 (92,4%) | |
| Elevada | 18 (14,2%) | 108 (85,7%) | |
| Inserción filtro cava | | | 0,001 |
| Sí | | | |
| No | 10 (25,6%) 58 (7,9%) | 29 (74,3%) 669 (92,0%) | |
| Localización cáncer | | | 0,670 |
| Esofagogástrico | | | |
| Hepatobiliar | 8 (9,8%) | 73 (90,1%) | |
| Colorrectal | 7 (12,5%) | 49 (87,5%) | |
| Urológico | 25 (9,2%) | 244 (90,7%) | |
| Ginecológico | 20 (8,8%) | 206 (91,1%) | |
| Otros | 7 (7,29%) 1 (2,6%) | 89 (92,7%) 37 (97,3%) | |
| IMC | | | 0,620 |
| <20 | 6 (15%) | 34 (85%) | |
| 20-24.9 | 15 (8,9%) | 152 (91,0%) | |
| 25-29.9 | 21 (9,5%) | 200 (90,4%) | |
| ≥30 | 9 (7,9%) | 104 (92,0%) | |

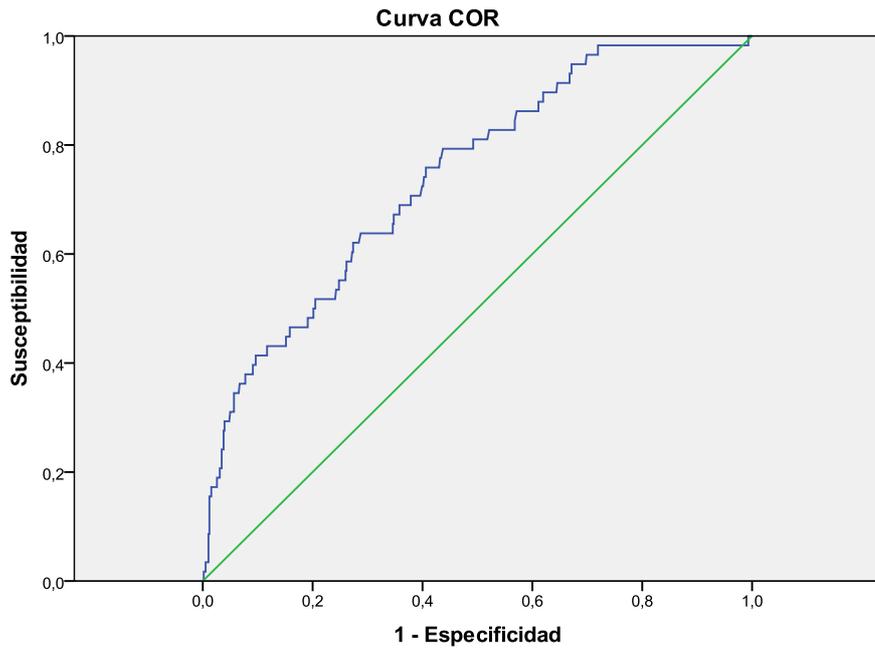
Tabla 63. Variables cualitativas relacionadas con la hemorragia.

- Análisis multivariante (Tabla 64)

| | B | Sig. | OR | IC 95% para OR | |
|----------------------------------|--------|------|-------|----------------|----------|
| | | | | Inferior | Superior |
| Fiebre | -2,120 | ,038 | ,120 | ,016 | ,893 |
| Varices extremidades inf. | ,842 | ,030 | 2,321 | 1,086 | 4,959 |
| Creatinina elevada | ,799 | ,015 | 2,223 | 1,168 | 4,233 |
| Filtro vena cava | 1,622 | ,000 | 5,064 | 2,054 | 12,486 |
| Edad | ,029 | ,037 | 1,029 | 1,002 | 1,057 |
| TAS | -,015 | ,031 | ,985 | ,971 | ,999 |
| Constante | -2,677 | ,035 | ,069 | | |

Tabla 64. Modelo multivariante para la hemorragia.

La capacidad predictiva del modelo posee un área bajo la curva de 0,742



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Ilustración 19

DISCUSIÓN

Este estudio pone de manifiesto que de un total de 766 pacientes analizados con ETV tras cirugía con cáncer abdominopélvico durante un periodo de 12 años, el 48% presentaron TVP sin embolia y el 52% EP con o sin TVP asociada.

Asimismo, encontramos que la EP \pm TVP era más frecuente en los pacientes con ETV precoz (<1 semana) (70%), que además tienen peor pronóstico; mientras que casi el 60% de los pacientes con ETV de presentación tardía (> 30 días), presentaron TVP aislada ($p < 0,001$).

Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,07$), el porcentaje de pacientes con ETV que presentaron EP aislada fue mayor en los 119 de 283 (42%) con sobrepeso u obesidad, que en los 57 de 146 (39%) pacientes con peso normal (39%) o los 8 de 36 (22%) de bajo peso.

Los pacientes que sufren ETV sintomática tras cirugía con cáncer abdominopélvico, la presentan pasada una semana en casi el 80% de los casos y pasado un mes en más de un tercio de los mismos. En la serie total, la ETV se presentó después del alta en 408 (54%) casos. Respecto a la forma de presentación, entre los pacientes que sufrieron ETV tras el alta, 194 (47,5%) presentaron EP \pm TVP y 214 (52,5%) TVP aislada, siendo estas diferencias significativas ($p < 0,05$). Además, 197 (50,4%) pacientes de los 391 con EP con o sin TVP presentaron la ETV antes del alta.

La ETV se presenta tras el alta en la mayoría de los pacientes, especialmente aquellos con cáncer colorrectal y genitourinario, mientras las neoplasias de localización esofagogástrica y hepatobiliar se asocian con ETV antes del alta. Es decir, casi dos terceras partes de los tumores esofagogástricos y hepatobiliares se presentan durante el ingreso, frente al 45% de neoplasias colorrectales, 39,9% urológicas y 38,9% ginecológicas ($p < 0,001$).

De acuerdo con los datos de RIETE, en 1.055 pacientes que presentaron una ETV y que sufrían cáncer intervenido en las 8 semanas previas al diagnóstico de la ETV, los tumores más frecuentes fueron los colorrectales

(21%), los cerebrales (12%), los de próstata (10%) y los de mama (9%). Con respecto al tipo de cirugía oncológica que se asocia a un mayor riesgo de ETV, el análisis de los datos de una aseguradora estadounidense que incluye más de 20.000 pacientes concluye que la mayor incidencia de ETV postoperatoria se presentó tras la resección esofágica (13%), seguida de la cistectomía radical, la duodenopancreatectomía y la gastrectomía, todas ellas con una incidencia superior al 5%.

Nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de seguir estos casos durante al menos tres meses ya que, si hubiésemos restringido el seguimiento a un mes, no habríamos detectado el 38% de los casos. Algunos estudios sobre historia natural de la ETV postoperatoria en otros grupos de pacientes quirúrgicos restringen el seguimiento a un mes^{51,61,72,124} y detectan que el 18-28% de las ETV se presentan tras el alta; otros, que aumentan este seguimiento 3 meses como mínimo, detectan 40-50% de ETV tras el alta,^{74,75,77,106,125} coincidente con nuestros hallazgos.

Aunque la mayoría de las guías recientes de práctica clínica recomiendan prolongar la profilaxis durante 4 semanas tras cirugía oncológica abdominopélvica,^{54,110,114,126,129,13} otras restringen esta recomendación a pacientes con ciertos factores de riesgo.^{108,127} guías. Así, mientras la guía de la ASCO recomienda prolongar la profilaxis en un subgrupo de pacientes quirúrgicos oncológicos (sin limitarse a la cirugía abdominopélvica), otras guías, como las de la AEC, el ACCP, la European Society of Medical Oncology, la International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), las recientes guías canadienses y la de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), recomiendan extender la profilaxis durante aproximadamente un mes en los pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominopélvica con alto riesgo trombótico y que no presenten un alto riesgo hemorrágico o contraindicaciones para el uso de anticoagulantes. Por su parte, las guías canadienses especifican que no hay suficiente evidencia para recomendar la profilaxis farmacológica en

los pacientes oncológicos que se someten a cirugía menor, como toma de biopsias, escisión de lesiones cutáneas, etc.

En nuestra serie, la duración media de la profilaxis, de 13 días, nos parece insuficiente, teniendo en cuenta que la ETV se detectó una media de 26 días tras la intervención. Por su parte, en función de la forma de presentación, transcurrieron de media $29,8 \pm 18$ días en los casos que presentaron TVP y $21,4 \pm 17$ días para la EP ($p < 0,05$). Entre los pacientes que recibieron profilaxis farmacológica y sufrieron ETV, el 43% presentó EP aislada, frente al 46% de los que no la habían recibido, sin que estas diferencias fueran estadísticamente significativas ($p = 0,38$). No hubo diferencias significativas en intervalo entre cirugía y diagnóstico de la ETV, que fue de $25,8 \pm 18$ días en los pacientes que habían recibido profilaxis y $26,2 \pm 19$ en los que no ($p = 0,9$).

El hecho de que la mayoría de las ETV se presenten tras el alta, puede explicar que muchos cirujanos subestimen la incidencia y el impacto real de la ETV postoperatoria y por tanto no extiendan la profilaxis tras el alta. Los registros prospectivos, como RIETE, con un seguimiento durante 3 meses permiten detectar estos casos tardíos.¹²⁸ Destacar que el 24,9% de los pacientes de nuestro análisis no recibieron profilaxis.

Con respecto a las dosis, la mayoría de las guías recomiendan utilizar dosis de alto riesgo de HNF o HBPM. Para los autores de las guías de la ISTH, actualmente no existe suficiente evidencia para recomendar el fondaparinux como alternativa a las HBPM. Estas guías, y las de la SEOM, también recomiendan llevar a cabo el mismo tipo de profilaxis tras cirugía oncológica laparoscópica que mediante abordaje convencional mediante laparotomía.

Aunque la elevada mortalidad en los tres primeros meses, en torno al 20%, estuvo relacionada con el cáncer en la mitad de los casos, es de destacar que la hemorragia –lógicamente relacionada con el tratamiento anticoagulante– y la EP ocasionaron cerca del 10% de las muertes. En general, la ETV tuvo peor pronóstico cuando se produjo antes del alta, complicando el curso

postoperatorio inicial. 117 (34%) de los 347 pacientes con ETV antes del alta sufrieron mala evolución (hemorragia, recidiva o muerte), frente a 98 (24%) de los 408 que sufrieron ETV tras el alta ($p=0,004$).

Los pacientes con ETV y cáncer tienen una mayor incidencia de presentación de recidivas tromboticas y de complicaciones hemorrágicas que aquellos sin neoplasias, lo que dificulta su tratamiento. Además, la quimioterapia y algunas de sus complicaciones (vómitos, diarreas, trombocitopenia...) pueden interferir con el tratamiento antitrombótico, sobre todo en su fase de prevención secundaria, imposibilitando o dificultando la utilización de anticoagulantes orales.

En nuestro análisis encontramos que en los tres primeros meses de seguimiento sufrieron recidiva de la ETV 37 pacientes (4,8%), siendo dicha recidiva como TVP en 20 casos (54%) y como EP en 17 (46%). Por su parte, 68 pacientes (9%) presentaron complicaciones hemorrágicas, considerándose graves el 53% de las mismas. Su localización más frecuente fue en el tracto gastrointestinal (34%) y urinario (25%). En total, fallecieron 157 pacientes (20%), siendo las causas atribuidas la neoplasia en 86 casos (59%), las hemorragias en 7 (4,8%) y la embolia pulmonar en 6 (4%) casos. En 6(4%) pacientes se consideró que la muerte se debió a insuficiencia respiratoria, en 3 (2%) a insuficiencia cardíaca, y en 19 (12%) la causa fue desconocida.

Se recomendó reposo absoluto a 335 (46%) pacientes y no se restringió la movilidad en 117 (17%). Entre los 351 pacientes con TVP aislada de miembros inferiores, se recomendó reposo absoluto a 116 (33%), frente a 157 (60%) de los 260 con EP ($p<0,01$). Se recomendó el uso de medias elásticas a 191 (58%) de los pacientes con TVP aislada y a 45 (18%) con EP, también aislada ($p<0,001$).

Tras el alta, tuvieron que reingresar 268 pacientes, que representan el 77% de los 348 pacientes dados de alta en los que consta esta información. El

porcentaje de reingreso fue mayor en caso de EP, con 127 casos (93%) que de TVP aislada, en 141 (66%) ($p < 0,05$).

Entre las limitaciones de nuestro estudio cabe destacar que solo se analizan pacientes con ETV sintomática confirmada, desconociendo la evolución de los casos que no sufrieron esta complicación.

Otra de las limitaciones encontradas se deriva del hecho de que en el registro RIETE no se recogen las complicaciones postoperatorias de dichos pacientes.

Además, no se puede descartar cierto sesgo de selección relacionado con los hospitales que participan en RIETE, aunque el hecho de que participen un elevado número de hospitales, que incluyen pacientes consecutivos no seleccionados, podría reducir esa posibilidad.

Entre las ventajas, podemos destacar el carácter prospectivo del registro, la exhaustividad de los datos recogidos, y especialmente, que haya un seguimiento clínico de tres meses.

En conclusión, la ETV se presenta tras el alta en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía oncológica abdominopélvica, especialmente con cáncer colorrectal y genitourinario, y en los que reciben radioterapia. Sin embargo, la EP es más frecuente en los pacientes con ETV precoz, que además tienen peor pronóstico.

CONCLUSIONES

- 1) El 48% de los pacientes de nuestro estudio presentaron TVP aislada y el 52% EP con o sin TVP asociada. El 90% de las trombosis se localizaban en los miembros inferiores, y el 80% de éstas eran proximales a la rodilla.
- 2) La ETV postoperatoria tras cirugía oncológica abdominal y pélvica se presentó pasada una semana en el 80% de los casos y después de un mes en un tercio. La EP \pm TVP se presentó con mayor frecuencia en pacientes con ETV en la primera semana del postoperatorio (70%), mientras que casi el 60% de los pacientes con ETV pasados 30 días presentaron TVP aislada.
- 3) En los tres primeros meses de seguimiento sufrieron recidiva aproximadamente un 5% de los pacientes (como TVP un 54% y como EP un 46%). El 9% presentaron complicaciones hemorrágicas, considerándose graves el 53%. Un 20% de los pacientes fallecieron, siendo las principales la neoplasia en un 59%, las hemorragias en un 5% y la embolia pulmonar en un 4% de los casos.
- 4) Recibieron profilaxis antes de sufrir ETV el 75% de los pacientes y su duración media fue de 13 días, mientras que la ETV se detectó una media de 26 días tras la intervención. La utilización ni intensidad de la profilaxis no se correlacionó con la forma o momento de presentation, ni con la evolución seguida.
- 5) Los cánceres colorrectales y genitourinarios, el uso de radioterapia, y los niveles de hemoglobina más elevados fueron variables independientes de presentación de la ETV tras el alta.
- 6) La ETV de aparición antes del alta tuvo peor pronóstico, con un porcentaje agrupado de hemorragias, mortalidad y recidivas del 34%, frente al 24% de los que sufrieron ETV después.

ANEXOS

Documento 1. Listado variables Registro RIETE (Actualización 06-12-2013)

DATOS BASALES

DATOS BASALES:

- Sexo (hombre/mujer)
- Edad (años)
- Peso (kg)
- Talla (cm)
- Comentarios generales sobre el paciente (Texto libre)
- Procedencia del paciente (ingresado, ambulatorio)
- Frecuencia cardiaca (pulsaciones/minuto)
- Tensión arterial sistólica (mmHg)
- Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)
- Enfermedades concomitantes conocidas en el momento del diagnóstico de la ETV (si, no)
- Tratamiento concomitante (si, no)
 - Corticoides (si, no)
 - AINES (si, no)
 - Antiagregantes (si, no)
 - Si es "SI", rellenar:
 - ¿Se suspendieron los antiagregantes al iniciar la anticoagulación? (si, no)
 - Psicofármacos (si, no)
 - Especificar fármacos (principios activos o nombres comerciales) (Texto libre)
 - Eritropoyetina (si, no)
 - Otros (si, no)
- Requirió ingreso (sí, no)
- Fecha de diagnóstico (día/mes/año)
- Fecha del alta hospitalaria (día/mes/año)

- ¿Presentó el paciente alguna hemorragia grave en el último mes) (sí, no)
 - Si es “SÍ” rellenar:
 - Localización hemorragia (cerebral, retroperitoneal, digestiva, urinaria, muscular, otras)
 - ¿Se ha solucionado la causa de la hemorragia? (sí, no)
 - Causa de la hemorragia (Texto libre – especificar)
 - Fecha de inicio del sangrado (día, mes, año)
 - Sangrado activo en el momento del diagnóstico de la TVP/EP (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Última fecha de sangrado activo (día/mes/año)

ENFERMEDAD ARTERIAL:

- ¿Antecedente de infarto de miocardio o angina? (sí, no)
- ¿Antecedente de isquemia cerebral? (sí, no)
- ¿Antecedente de arteriopatía periférica sintomática? (sí, no)
- Fumador actual (sí, no)
- Diabetes (sí, no)
- Hipertensión arterial (sí, no)
- Tratamiento con estatinas (sí, no)
 - Fármaco (principio activo o nombre comercial) (texto libre)
 - Dosis/día

ENFERMEDADES CONCOMITANTES:

Enfermedades concomitantes conocidas en el momento del diagnóstico de la ETV

- Enfermedades concomitantes conocidas en el momento del diagnóstico de la ETV (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:

- Insuficiencia cardiaca (sí, no)
- Enfermedad pulmonar crónica (sí, no)
- Ulcus gastroduodenal (sí, no)
- Gastritis (sí, no)
- Esofagitis (sí, no)
- Hernia de hiato (sí, no)
- Angiodisplasia (sí, no)
- Cirrosis hepática (sí, no)
- Esteatosis hepática (sí, no)
- Hepatopatía crónica (sí, no)
- Enolismo importante (sí, no)
- Trombocitopenia crónica (sí, no)
- Colitis ulcerosa (sí, no)
- Enfermedad de Crohn (sí, no)
- Lupus eritematoso sistémico (sí, no)
- Síndrome antifosfolípido (sí, no)
- Enfermedad de Behcet (sí, no)
- Arteritis de la temporal (sí, no)
- Otras vasculitis (sí, no)
- Artritis reumatoide (sí, no)
- Espondilitis anquilosante (sí, no)
- Polimialgia reumática (sí, no)
- Fibromialgia (sí, no)
- Demencia (sí, no)
- Depresión (sí, no)
- Trastorno bipolar (sí, no)
- Epilepsia (sí, no)
- Esquizofrenia (sí, no)
- Otras psicosis (sí, no)
- Enfermedad de Parkinson (sí, no)
- Retraso mental (sí, no)
- Hemoglobinopatías (sí, no)

- Tipo (talasemia, anemia de células falciformes, otras)
 - Agenesia de vena cava (sí, no)
 - Enfermedad tiroidea (sí, no)
 - Sarcoidosis (sí, no)
 - SIDA (sí, no)
 - Otras (sí, no)
 - Especificar (texto libre)

DIAGNÓSTICO

SÍNTOMAS:

- Tipo de síntomas (TVP, EP, TVP/EP, asintomático)
- Dolor en extremidad (sí, no)
- Tos (sí, no)
- Tumefacción (sí, no)
- Hemoptisis (sí, no)
- Disnea (sí, no)
- Síncope (sí, no)
- Dolor torácico (sí, no)
- Fiebre (sí, no) (Se considera fiebre una temperatura superior a 38°C)
- Dolor abdominal (sí, no)
- Déficit neurológico focal (sí, no)
- Temperatura menor de 36°C (sí, no)
- Estado mental alterado (sí, no)

CARACTERÍSTICAS EP:

- Gammagrafía pulmonar (sí, no)
 - Si es "SÍ", rellenar:
 - Resultado (normal, baja, mediana, alta probabilidad)
- TAC (sí, no)

- Si es “SÍ”, rellenar:
 - Resultado (normal, embolia pulmonar)
 - Localización
 - Subsegmentaria (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Bilateral
 - Unilateral
 - Segmentario (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Bilateral
 - Unilateral
 - Lobar (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Bilateral
 - Unilateral
 - Principal (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Bilateral
 - Unilateral
 - Central (sí, no)
 - Si es “SI”, rellenar:
 - Bilateral
 - Unilateral
 - Cociente por AngioTC
 - Regurgitación de contraste en la vena cava inferior (sí, no)
 - Arteriografía (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Resultado (normal, alta probabilidad)
 - Ecocardiograma (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Presión arterial pulmonar (sí, no)

- Si es “SÍ”, rellenar:
 - Valor _____ mmHg
- Si es “NO”, rellenar:
 - Valor no disponible (Sin especificar, no se evidencia insuficiencia tricúspide (normal), por deficiencias técnicas, otros)
 - Especificar (Texto libre)
- Visualización de trombo endocavitario (sí, no)
 - Dilatación de aurícula derecha (sí, no)
- Diámetro de aurícula derecha. Unidad de medida (mm o cm)
 - Valor (mm)
 - Valor (cm)
- Hipokinesia ventricular derecha (sí, no)
- Diámetro diastólico del ventrículo derecho (paraesternal eje largo). Unidad de medida (mm ó cm)
 - Valor (mm)
 - Valor (cm)
- Cociente entre DDVD y DDVI
- Área de aurícula derecha. Unidad de medida (mm² ó cm²)
 - Valor (mm²)
 - Valor (cm²)
- Tamaño de vena cava inferior. Unidad de medida (mm ó cm)
 - Valor (mm)
 - Valor (cm)
- Colapsabilidad (>50%) de vena cava inferior (sí, no)
- Velocidad pico del jet tricuspídeo (m/seg)
- TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion).
Unidad de medida (mm ó cm)
 - Valor (mm)
 - Valor (cm)

- Gasometría basal (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Pa O₂ (mmHg)
 - Pa CO₂ (mmHg)
 - Sa O₂ (% , saturación)
- Electrocardiograma (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar “Normal”:
 - Normal (sí, no)
 - Si “Normal” es “SÍ” rellenar: “Frecuencia cardiaca (el resto se inhabilita)
 - Si “Normal” es “NO” rellenar:
 - Frecuencia cardiaca
 - Ritmo cardiaco (sinusal, fibrilación auricular, otras)
 - Bloqueo rama derecha (sí, no)
 - S1Q3T3 (sí, no)
 - T negativa en precordiales (sí, no)
- Radiografía de tórax (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar “Normal”
 - Normal (sí, no)
 - Si “Normal” es “NO” rellenar:
 - Atelectasia (sí, no)
 - Infarto pulmonar (sí, no)
 - Cardiomegalia (sí, no)
 - Aumento de densidad (sí, no)
 - Derrame pleural (sí, no)
 - Imagen de redistribución vascular (sí, no)

CARACTERÍSTICAS DE TVP:

- Ecografía (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Resultado (normal, trombosis)

- Venografía (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Resultado (normal, trombosis)
- Pletismografía (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Resultado (normal, alta probabilidad)
- Resonancia magnética (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Resultado (normal, alta probabilidad)
- TAC (TVP) (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Resultado (normal, trombosis)
- Lado afecto (derecho, izquierdo, bilateral)

La trombosis se localiza en:

- Extremidades superiores (sí, no)
 - Origen de la TVP en extremidad superior (secundaria catéter, no secundaria catéter)
 - 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?(sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar
 - Tipo de esfuerzo (texto libre)
- Extremidades inferiores (si, no)
 - Proximidad del trombo por encima o no del hueco poplíteo: proximal (incluyendo la vena poplíteo), distal (excluyendo la vena poplíteo)

Otras localizaciones:

- Vena porta (sí, no)
- Vena mesentérica (sí, no)
- Vena esplénica (sí, no)
- Senos venosos cerebrales (sí, no)
- Vena de la retina (sí/no)
 - Tipo: de rama / central / hemirretina
- Vena renal (sí/no)
- Otras venas (sí/no)
 - Especificar (Texto libre)

FACTORES DE RIESGO

- ¿Presenta el paciente algún tipo de cáncer? (sí, no)
 - Si es “Sí”, rellenar:
 - 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).

-En caso de elegir “otros”, indique cuál (Texto libre)

- Fecha diagnóstico (mes)
- Fecha diagnóstico (año)
- Estadío (con metástasis, sin metástasis, NS/NC)
- Tratamiento para el cáncer en el momento del diagnóstico de la trombosis

- Radioterapia (sí, no)

- Quimioterapia (sí, no)

- Tratamiento Hormonal (sí, no)

- Ninguno (sí, no)

- NS/SC (sí, no)

▪ Otros tratamientos (texto libre)

- ¿Se le ha realizado al paciente algún tipo de cirugía en los 2 últimos meses?(sí, no)

- Si es “SÍ”, rellenar:

- 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)

- Si es “abdominal” u “otra cirugía ortopédica”, rellenar:

- Tipo de cirugía abdominal (apendicectomía, cesárea, cirugía bariátrica, colecistectomía, eventración, herniorrafia, liposucción, oclusión intestinal, perforación intestinal, ulcus gastroduodenal, otras)

- Tipo de cirugía ortopédica (amputación, cirugía ligamentos, cirugía menisco, cirugía tendinosa, fractura extremidades inferiores, fractura extremidades superiores, hallux valgus, politraumatismo, otras)

- Por favor, especificar: (Texto libre)

- Método quirúrgico (cirugía convencional, cirugía endoscópica, no aplicable)
- Fecha intervención (día/mes/año)
- ¿Se realizó tromboprofilaxis? (sí, no)

- Si es “SI”, rellenar:

- Principio activo usado en profilaxis
 - Dosis / día (mg/día o UI/día)
- En los 2 últimos meses, ¿el paciente ha estado inmovilizado durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico (sí, no)
 - Si es “SI”, rellenar:
 - 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)
 - Tipo de trauma sin intervención (esguince de tobillo, rotura fibrilar extremidades inferiores, contusión extremidades inferiores sin fractura, tendinitis extremidades inferiores, traumatismos extremidades superiores, traumatismo craneoencefálico, fractura en extremidades inferiores, fractura vertebral, fractura de pelvis, fracturas múltiples, fractura ósea, otras otros)
 - Tipo de Infección (abdominal, catéter, gastroenteritis, herida quirúrgica, meningitis/encefalitis, neumonía, respiratoria, sepsis, tuberculosis, urinaria, viriasis, otras)
 - Por favor, especificar: (Texto libre)
 - 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 (sí, no)
 - Si es “SI”, rellenar:

- Principio activo usado en profilaxis
 - Dosis / día (mg/día o UI/día)
 - Duración de la profilaxis (en días)
- ¿Presenta algún antecedente de TVP o EP? (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Indique el número de episodios (Texto libre)
 - Tiempo desde el último evento (menos 1 mes, 1-3 meses, 4-12 meses, más de 12 meses)
 - Motivo del anterior episodio (post quirúrgica, inmovilización, otros)
 - Dicho antecedente, ¿ fue recogido en este Registro (sí, no)
- ¿En las últimas 3 semanas el paciente ha realizado algún viaje de una duración superior a 6 horas? (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Tipo de transporte (avión, tren, autocar, coche, camión, otros)
 - Tiempo (6-8 horas, 8-12 horas, más de 12 horas)
 - Pasajero /Conductor (Conductor profesional, Conductor no profesional, Pasajero)
- ¿Ha estado con tratamiento hormonal (estrógenos, progestágenos, moduladores de receptores de estrógenos...) en los últimos 2 meses? (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Motivo del tratamiento (sustitución, anticoncepción, aborto, tratamiento metrorragia, anticoncepción de emergencia, fertilización in vitro (FIV), tratamiento del cáncer otros)
 - Especificar (Texto libre)
 - Si se selecciona Fertilización in vitro, rellenar:
 - Tipo de FIV:

- FIV con óvulos propios (autólogos)
- FIV con óvulos de donante

- Inicio del tratamiento (mes)
- Inicio del tratamiento (año)
- Fármaco (principio activo o nombre comercial) (Texto libre)
- Vía de administración (oral, transdérmica, vaginal, parenteral, implante subcutáneo)

FIV con estimulación ovárica

- ¿Mediante tratamiento con estimulación ovárica? (sí, no)

Fase de preestimulación:

- ¿Ha recibido anticonceptivos hormonales los meses antes de la estimulación ovárica? (sí, no)
 - Fármaco (principio activo o nombre comercial) (Texto libre)
 - Inicio del tratamiento (mes)
 - Inicio del tratamiento (año)

Fase de estimulación ovárica. Señale el compuesto utilizado:

- Gonal F (sí, no)
 - Dosis (UI/día)
 - Duración (en días)
- Fostimon (sí, no)
 - Dosis (UI/día)
 - Duración (en días)
- Fostipur (sí, no)

- Dosis (UI/día)
 - Duración (en días)
- Puregon (sí, no)
 - Dosis (UI/día)
 - Duración (en días)
- Meropur (sí, no)
 - Dosis (UI/día)
 - Duración (en días)
- Pergoveris (si, no)
 - Dosis (UI/día)
 - Duración (en días)
- Elonva (si, no)
 - Dosis (UI/día)
 - Duración (en días)
- Orgalutran (si, no)
 - Dosis (UI/día)
 - Duración (en días)
- Cetrotide 0.25 mg (si, no)
 - Dosis (UI/día)
 - Duración (en días)
- Otros (si, no)
 - Dosis (UI/día)
 - Duración (en días)

Fase de inducción de ovulación y retirada de óvulos.

Señale uso de hCG y dosis:

- hCG (OvitrelleR) 6500 UI: inyec./día (sí, no)
- hCG (CONASIR) 5000 UI: inyec./día (sí, no)

Fase de transferencia de embriones:

- ¿Se realizó transferencia de embriones? (sí, no)
 - Fecha (día, mes, año)
 - N^o de embriones transferidos (Texto libre)
 - ¿Se utilizó tratamiento con progestágenos o estrógenos tras la transferencia de embriones? (sí, no)
 - Tipo de tratamiento (Texto libre)
 - Duración (días)

¿Desarrolló síndrome de hiperestimulación ovárica? (sí, no)

- Estrógenos (sí, no)
 - Tipo (Texto libre)
 - Dosis/día
 - Duración (días)
- Progestágenos (sí, no)
 - Tipo (Texto libre)
 - Dosis/día
 - Duración (días)

Información adicional:

- ¿Recibió profilaxis de ETV durante el tratamiento para la fertilización “in vitro”? (sí, no)
 - Fecha inicio profilaxis (día, mes, año)
 - ¿En qué fase de las anteriores mencionadas se inició la profilaxis de ETV? (preestimulación, estimulación ovárica, inducción de ovulación y retirada de óvulos, transferencia de embriones)

- Duración de la profilaxis (días)
 - Principio activo usado en profilaxis
 - Dosis/día (mg/día o UI/día)
- ¿Está la paciente embarazada? (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - ¿En qué trimestre de gestación se encontraba en el momento del diagnóstico? (1^{er} trimestre, 2^o trimestre, 3^{er} trimestre)
 - ¿Sigue la paciente embarazada? (Sí, No. Interrupción prematura, No, dio a luz)
 - Si es “No. Interrupción prematura”, rellenar:
 - Semana de interrupción
 - Motivo de interrupción
- ¿Presenta varices en extremidades inferiores? (sí, no)
- ¿Tiene la paciente antecedentes de parto en los 2 últimos meses? (sí, no)

LABORATORIO

ANALÍTICA EN EL DIAGNÓSTICO:

Los datos analíticos son los referentes al diagnóstico de la TVP/EP.

- Fecha analítica (día/mes/año)
- Hemoglobina (g/dl)
- Leucocitos (x 1000/mm³)
- Plaquetas (x 1000/mm³)
 - En caso de trombopenia (menor de 80x1000 mm³) (transitoria, mantenida)
- Fibrinógeno (normal, anormal)
 - Si es anormal rellenar valor (mg/dl)
- Tiempo de protrombina (normal, alterada)
 - Si es alterada rellenar:

- Unidad de medida de la protrombina (en porcentaje, INR)
 - Valor (en %)
 - Valor (en INR)
 - Duración de la alteración (transitoria, mantenida)
 - ¿Estaba tomando AO en el momento del diagnóstico? (sí, no)
- D-Dímero (positivo, negativo, no practicado)
 - Si es positivo o negativo rellenar:
 - Técnica empleada (elegir una de las 23 opciones que aparecen)
 - Valor
- Creatinina (normal, elevada)
 - Unidad de medida de la creatinina (mg/100 ml ó $\mu\text{mol/L}$)
 - Valor (mg/dl)
 - Valor ($\mu\text{mol/L}$)
 - Duración de la alteración (transitoria, mantenida)
- Pruebas hepáticas (Sin especificar/SI/NO)
 - Fecha (día/mes/año)
 - Unidades (U/L ó $\mu\text{kat /L}$)
 - GTP
 - GOT
 - GGT
 - Fosfatasas alcalinas
- Troponina (normal, elevada)
 - Si es elevada, rellenar:
 - Valor (microgramos/litro)
- Péptido natriurético (BNP) (ng/l)
- Pro-BNP (ng/L)
- Colesterol total

- Unidad de medida del colesterol total (mg/dl ó mmol/L)
 - Valor (mg/dl)
 - Valor (mmol/L)
- Colesterol HDL
 - Unidad de medida del colesterol HDL (mg/dl ó mmol/L)
 - Valor (mg/dl)
 - Valor (mmol/L)
- Colesterol LDL
 - Unidad de medida del colesterol LDL (mg/dl ó mmol/L)
 - Valor (mg/dl)
 - Valor (mmol/L)
- Triglicéridos
 - Unidad de medida de triglicéridos (mg/dl ó mmol/L)
 - Valor (mg/dl)
 - Valor (mmol/L)
- Homocisteína
 - Valor ($\mu\text{mol/L}$)
- En el momento del diagnóstico se conoce si es portador de alguna trombofilia (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar las que procedan
 - Déficit de proteína C (sí, no) (+info)
 - Déficit de proteína S (sí, no) (+info)
 - Déficit antitrombina (sí, no) (+info)
 - Factor V Leiden (sí, no)
 - Resistencia a la proteína C activada (sí, no)
 - Hiperhomocisteinemia (sí, no)
 - Síndrome Antifosfolípido (sí, no) (+info)
 - PT 20210 A (sí, no)
 - JAK2 (sí, no)
 - Otras (sí, no)
 - Especificar (texto libre)

- Tipo (sin especificar, homocigoto, heterocigoto)

ANALÍTICA EN EL SEGUIMIENTO:

- D-Dímero 1,2 y 3 en la suspensión del tratamiento anticoagulante (positivo, negativo, no practicado)
 - Si es positivo o negativo rellenar:
 - Fecha de realización de la prueba (día/mes/año)
 - Técnica empleada (elegir una de las 23 opciones que aparecen)
 - Valor
- Creatinina 1,2 y 3 (Sin especificar/SI/NO)
 - Si es "SÍ", rellenar:
 - Fecha (día/mes/año)
 - Unidad de medida de la creatinina (mg/100ml o $\mu\text{mol/L}$)
 - Valor (mg/100ml)
 - Valor ($\mu\text{mol/L}$)
- Pruebas hepáticas 1,2 y 3 (sin especificar/sí/no)
 - Si es "SI", rellenar:
 - Fecha (día/mes/año)
 - Unidades (U/L ó $\mu\text{kat /L}$)
 - GTP
 - GOT
 - GGT
 - Fosfatasas alcalinas
- ¿Se ha diagnosticado posteriormente de trombofilia? (no buscada, buscada positivo, buscada negativo)
 - Si es buscada positivo rellenar las que procedan
 - Déficit de proteína C (sí, no) (+info)
 - Déficit de proteína S (sí, no) (+info)
 - Déficit antitrombina (sí, no) (+info)

- Factor V Leiden (sí, no)
- Resistencia a la proteína C activada (sí, no)
- Hiperhomocisteinemia (sí, no)
- Síndrome Antifosfolípido (sí, no) (+info)
- PT 20210 A (sí, no)
- JAK2 (sí, no)
- Otras (sí, no)
 - Especificar (texto libre)
- Tipo (sin especificar, homocigoto, heterocigoto)

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO AGUDO:

- Principio activo
- Dosis /día (mg/día o UI/día)
 - Fecha inicio (día/mes/año)
 - Fecha Final (día/mes/año)
- Reposo en los 3 primeros días (absoluto, relativo, ninguno)
- Tromboembolectomía pulmonar (sí, no)
 - Si es "SÍ", rellenar:
 - Fecha (día/mes/año)
- En caso de TVP de extremidad superior, ¿se realizó descompresión quirúrgica? (sí, no)
 - Si es "SÍ", rellenar:
 - Fecha (día/mes/año)
- Realizó otros tratamientos para la trombosis no indicados en esta sección (sí, no)
 - En ese caso, especifíquelos (Texto libre)

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO:

- Principio activo

- Dosis /día (mg/día o UI/día)
 - Fecha inicio (día/mes/año)
 - Fecha Final (día/mes/año)
- Vendas o medias elásticas (sí, no)
- Realizó otros tratamientos para la trombosis no indicados en esta sección (sí, no)
 - En ese caso, especifíquelos (Texto libre)

TRATAMIENTO TRAS COMPLICACIONES:

- Principio activo
- Dosis /día (mg/día o UI/día)
 - Fecha inicio (día/mes/año)
 - Fecha final (día/mes/año)

FILTRO DE CAVA:

- Inserción de Filtro de cava (sí, no)
 - Si es “SI”, rellenar:
 - Fecha (día/mes/año)
 - Motivo (hemorragia durante el tratamiento, riesgo de sangrado, recidiva a pesar del tratamiento, necesidad de intervención quirúrgica, otros)
 - Especificar (texto libre)
 - Modelo de filtro (Günther Tulip, Celect, ALN, Optease, Recovery Filter, Trapease, Greenfield, otros)
 - Especificar (texto libre)
 - Tipo de filtro (recuperable, permanente)
 - Si es “recuperable”, rellenar:
 - Recuperación del Filtro (si, no,

problemas en la recuperación, no procede)

- Fecha de la Retirada (día/mes/año)

- Complicación debido al Filtro (sí, no)

- Si es "SI", rellenar:

- Tipo (inclinación, migración, perforación de la pared, fractura, oclusión del trombo en el filtro, hematoma en el lugar de la punción, fístula arteriovenosa, trombosis de vena cava, infección, angulación >15%, otras)

- Especificar (Texto libre)

- Fecha de la complicación (día/mes/año)

CONTROL INR:

- N° Control INR
 - Fecha de Control (día/mes/año)
 - Resultado

SIN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE:

- Sin tratamiento anticoagulante en Fase Aguda (falso/cierto)
 - Si es "cierto", rellenar:
 - Especificar (Texto libre)
- Sin tratamiento anticoagulante en Fase Largo plazo (falso/cierto)

- Si es “cierto”, rellenar:

- Especificar (Texto libre)
- Sin tratamiento anticoagulante en Fase tras Complicaciones (falso/cierto)

- Si es “cierto”, rellenar:

- Especificar (Texto libre)

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE:

- Principio activo
 - Si es “Otros”, especificar (Texto libre)
 - Dosis / día (mg/día)
 - Fecha inicio (día/mes/año)
 - Fecha Final (día/mes/año)

SEGUIMIENTO

- Cuál es la última fecha de seguimiento (día/mes/año)
- ¿Confirma usted que es correcta la duración del tratamiento anticoagulante? (sí/no)
- Motivo/s por los que el tratamiento anticoagulante se ha mantenido más allá de los 3 meses (solo contestar en caso de que el paciente continúe con el tratamiento anticoagulante más allá de los 3 meses).
 - ETV repetición (sí, no)
 - Persistencia de trombosis (sí, no)
 - Hipertensión arterial pulmonar (sí, no)
 - Trombofilia (sí, no)
 - Fibrilación auricular (sí, no)
 - Neoplasia activa (sí, no)
 - Decisión del paciente (sí, no)
 - Otros (sí, no)

- Si “otros”, especificar (Texto libre)
- ¿Requirió ingreso, con relación a alguno de los eventos aquí indicados? (sí, no)
- Defunción (sí, no)
- Recidiva tromboembólica (sí, no)
- Hemorragia (sí, no)
- Trombocitopenia (sí, no)
- Fracturas óseas durante el tratamiento (sí, no)
- ¿Presentó alguna reacción adversa? (sí, no)
- Isquemia arterial (sí, no)

DEFUNCIÓN:

- Defunción (sí, no)
 - Si es “SI”, rellenar:
 - Fecha (día/mes/año)
 - 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 respiratoria, isquemia cerebral, isquemia crítica en EEII, isquemia mesentérica, muerte súbita sin un diagnóstico alternativo, neoplasia, oclusión intestinal, otros, desconocido)

- Especificar (Texto libre)

- Se realizó autopsia (sí, no)

RECIDIVA TROMBOEMBÓLICA:

- Recidiva tromboembólica 1,2,3 y 4 (sí, no) (Confirmada por métodos

objetivos)

- Si es “SÍ” rellenar:
 - Fecha (día/mes/año)
 - Tipo de recidiva (TVP, EP, TVP/EP)
- Si es “TVP” rellenar:
 - Localización de la recidiva (contralateral, ipsilateral)
 - Método de confirmación (ecografía, resonancia magnética, venografía, TAC(TVP))
- Si es “EP” rellenar:
 - Método de confirmación (arteriografía, ecocardiograma, gammagrafía, TAC)
 - ¿Había finalizado el tratamiento anticoagulante en el momento de la recidiva tromboembólica? (sí, no)
 - ¿La recidiva apareció en relación a? (una intervención quirúrgica, inmovilización durante más de tres días, otras)
 - Otros comentarios (Texto libre)

HEMORRAGIA:

- Hemorragia 1,2, 3 y 4 (sí, no)
 - Si es “SI” rellenar:
 - Fecha (día/mes/año)
 - Gravedad de la hemorragia (grave, no grave)
 - Si es “grave” rellenar:
 - Tratamiento ante la hemorragia:
 - Transfusión de sangre (sí/no)
 - Complejo protrombínico (sí/no)

- Transfusión de plaquetas (sí/no)
- Factor VII recombinante (sí/no)
- Concentrado de factores (sí/no)
- Vitamina K (sí/no)
- Plasma fresco (sí/no)
- Sulfato de protamina (sí/no)
- Ninguno de los anteriores (sí/no)
- Otros (sí/no)
 - Si es “sí”, especificar (Texto libre)
- Localización de la hemorragia (articular, cerebral, epistaxis, gastrointestinal, hematoma, hemopericardio, hemoptisis, hemotórax, menorragias, muscular, retiniana, retroperitoneal, urinaria, otras - Si es “sí”, especificar (Texto libre))
- ¿Había finalizado el tratamiento anticoagulante en el momento de la hemorragia? (sí, no)

Estado del paciente en el momento de la hemorragia

- Creatinina (normal, elevada)
- TTPa (en segundos)
- INR (Inferior a 2, 2-3, 3,1 – 5, Superior a 5)
- Se encontraba en tto. con AINES o antiagregantes (sí, no)

- Si es “SI” rellenar:

- Especificar (Texto libre)
- Resuelto con / sin secuelas (sin secuelas, con secuelas)

- Si es “SI” rellenar:

- Especificar (Texto libre)
- ¿Defunción por hemorragia?(sí, no)

TROMBOCITOPENIA:

- Trombocitopenia (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Fecha (día/mes/año)
 - Plaquetas (1000/mm³)
 - ¿Comportó la suspensión o cambios en el tratamiento anticoagulante? (sí, no)
 - ¿Se reinició el tratamiento con anticoagulantes al resolver la trombocitopenia? (sí, no)
 - Si es “SI”, rellenar:
 - Fecha reinicio (día/mes/año)
 - Plaquetas en el momento del reinicio (1000/mm³)
 - ¿Trombocitopenia con manifestaciones clínicas? (sí, no)
 - Si es “SI”, rellenar:
 - Especificar (Texto libre)

FRACTURAS ÓSEAS:

- Fracturas óseas durante el seguimiento (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar
 - Fecha fractura (día/mes/año)
 - Localización de la fractura (texto libre)
 - ¿Se cambió el tratamiento anticoagulante? (sí, no)
 - La fractura ósea, ¿ fue espontánea o traumática? (espontánea, traumática, no conoce)

REACCIONES ADVERSAS:

- Presentó alguna reacción adversa (sí, no)
 - Si es "SI", rellenar
 - Fecha (día/mes/año)
 - Reacción adversa (prurito, urticaria, asma, rinitis, reacción anafilactoide, reacción vasoespásmica, reacción en lugar de aplicación, alteraciones gastrointestinales, reacciones cutáneas, Hepatitis aguda, Insuficiencia renal aguda, otras)
 - Principio Activo
 - Suspensión tratamiento (sí, no)
 - Intensidad (leve, moderada, importante)
 - Resolución (resuelto con tto., resuelto sin tratamiento, persistente)
 - Descripción de la reacción cutánea (Texto libre)
 - Confirmación del diagnóstico por un dermatólogo (sí, no)

ISQUEMIA ARTERIAL:

- Isquemia arterial (sí, no)
 - Si es "SI", rellenar
 - Infarto de miocardio (sí, no)
 - Fecha (día/mes/año)
 - Angina inestable (sí, no)
 - Fecha (día/mes/año)
 - Isquemia cerebral (sí, no)
 - Fecha (día/mes/año)

Confirmada por TAC

- Isquemia aguda en extremidades inferiores con amputación (sí, no)
 - Fecha (día/mes/año)
- Otra localización (sí, no)
 - Fecha (día/mes/año)
 - Especificar

EMBARAZO:

- Características del parto (sin especificar, natural, cesárea)
- ¿Se presentó alguna anomalía durante el parto con posible relación con el tratamiento? (sin especificar, sí, no)
 - Especificar (Texto libre)
- ¿Se detectó alguna anomalía en el recién nacido? (sin especificar, sí, no)
 - Especificar (texto libre)
- Después del diagnóstico de la trombosis, ¿ha vuelto a quedarse embarazada su paciente? (sí, no)
 - ¿Se realizó tromboprofilaxis? (sí, no)
 - Principio activo usado en profilaxis
 - Dosis/día (mg/día o UI/día)
 - Fecha inicio (día/mes/año)
 - Fecha final (día/mes/año)
- ¿Embarazada durante el seguimiento? (si, no)
 - ¿Se realizó tromboprofilaxis? (sí, no)
 - Principio activo usado en profilaxis
 - Dosis/día (mg/día o UI/día)
 - Fecha inicio (día/mes/año)
 - Fecha final (día/mes/año)

SECUELAS

ECOCARDIOGRAMA Y TC EN SEGUIMIENTOS

- ¿Ecocardiograma durante el seguimiento? (sí, no) (12, 24 y 36 meses)
 - Si es “SI”, rellenar:
 - Fecha (día/mes/año)
 - Presión arterial pulmonar (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar:
 - Valor _____ mmHg
 - Si es “NO”, rellenar:
 - Valor no disponible (Sin especificar, no se evidencia insuficiencia tricúspide (normal), por deficiencias técnicas, otros)
 - Especificar (Texto libre)
 - Visualización de trombo endocavitario (sí, no)
 - Dilatación de aurícula derecha (sí, no)
 - Diámetro de aurícula derecha. Unidad de medida (mm ó cm)
 - Hipokinesia ventricular derecha (sí, no)
 - Diámetro diastólico del ventrículo derecho (paraesternal eje largo). Unidad de medida (mm ó cm)
 - Cociente entre DDVD y DDVI

- Área de aurícula derecha. Unidad de medida (mm² ó cm²)
- Tamaño de vena cava inferior. Unidad de medida (mm ó cm)
- Colapsabilidad (>50%) de vena cava inferior (si/no)
- Velocidad pico del jet tricuspídeo (m/seg)
- TAPSE (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion). Unidad de medida (mm ó cm)
- ¿TAC de control? (sí, no) (3, 6, 12 y 24 meses)
 - Si es “SÍ”, rellenar
 - Fecha (día/mes/año)
 - Resultado (persistencia de material trombótico, normalización)

TROMBOSIS RESIDUAL:

- ¿Ecografía durante el seguimiento? (sí, no) (Primera, segunda y tercera)
 - Si es “SÍ”, rellenar
 - Fecha (día/mes/año)
 - Resultado (presencia de trombo, ausencia de trombo)

SÍNDROME POSTROMBÓTICO:

- ¿Valoración de síndrome postrombótico a los 12, 24 y 36 meses? (sí, no)
 - Si es “SÍ”, rellenar
 - Fecha (día/mes/año)

- Dolor (sí, no)
- Calambres (sí, no)
- Pesadez (sí, no)
- Prurito (sí, no)
- Parestesias (sí, no)
- Edema (sí, no)
- Induración cutánea (sí, no)
- Hiperpigmentación (sí, no)
- Circulación venosa colateral (sí, no)
- Eritema (sí, no)
- Dolor en pantorrilla a la presión (sí, no)
- Úlcera venosa (abierta o cicatrizada) (sí, no)

Documento 2. Acuerdo RIETE.

ACUERDO / COMPROMISO PUBLICACION RIETE

El Dr. **Juan Ignacio Arcelus** en calidad de Miembro activo del Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en España (RIETE) ha realizado una propuesta de trabajos basada en la fuente del Registro.

Los trabajos propuestos se titulan:

1. "Historia natural de la ETV postoperatoria en pacientes operados por cáncer
2. "ETV postoperatoria en pacientes sometidos a cirugía no ortopédica por patología no oncológica"

Tras su evaluación y reuniendo los requisitos establecidos en las Normas que rigen para tal efecto, se aprueba dicha propuesta.

Para la realización del estudio solicita un listado de variables del Registro (RIETE), las cuales le serán volcadas en formato SPSS. En este sentido, se compromete a mantener absoluta confidencialidad y proteger la información que le sea facilitada. Bajo ninguna circunstancia, divulgará la misma a terceros y será utilizada exclusivamente con la finalidad de preparar un artículo para su envío a publicación en un período de tiempo máximo de 3 meses a partir de la recepción de las variables solicitadas.

Así mismo, se compromete a que el trabajo que lleve a cabo con los datos del Registro se ajustará a lo establecido en las Normas Generales para la Comunicación o Publicación Externa del RIETE, y se adecuará al estilo y forma habitual de los artículos del grupo, bajo la supervisión del coordinador de RIETE.

Una vez finalizado el manuscrito, el mismo será remitido a "S & H Medical Science Service" para su correspondiente revisión por el

Consejo de Redacción. En caso de que el Consejo de Redacción considere necesario re-escribir el artículo, podrá proceder a ello.

En cualquier caso, antes de remitir el artículo finalmente a la revista seleccionada se enviará por correo electrónico una copia del mismo a "S & H Medical Science Service" para su revisión por el Consejo Editorial y posteriormente S & H enviará una copia a todos los miembros del Registro para recabar sus opiniones.

Los trabajos serán firmados por el autor del trabajo, dos colaboradores, Miembros del RIETE y el Grupo RIETE. El Listado del Grupo del Registro debidamente actualizado deberá ser solicitado a "S & H Medical Science Service".

Y en prueba de aceptación y conformidad se firma el presente acuerdo en Granada, a 23 de abril de 2013.

Dr. Juan Ignacio Arcelus

Servicio de Cirugía General

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Avda. de las Fuerzas Armadas, 2

18014 Granada

Fecha: 23 de abril de 2013

ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetil salicílico
ACCP: American College of Chest Physicians
ACO: Anticoagulante oral
ACS: American College of Surgeons
ASA: American Society of Anesthesiologists
ASCO: American Society of Clinical Oncology
AVK: Antagonistas de la vitamina K
BNP: Péptido natriurético
BRI: Bleeding Risk Index
ClCr: Aclaramiento de creatinina
CMA: Cirugía Mayor Ambulatoria
CNI: Compresión Neumática Intermitente
EP: Embolismo Pulmonar
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ESMO: European Society of Medical Oncology
ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa
FIV: Fecundación In Vitro
FT: Factor Tisular
GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Hb: Hemoglobina
HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular
HNF: Heparina No Fraccionada
I: Yodo
IMC: Índice de Masa Corporal
INR: International Normalized Ratio
ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis
mmHg: milímetros de mercurio
MP: Micropartículas
NCCN: National Cancer Comprehensive Network
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
OR: Odds Ratio

Pa CO₂: Presión arterial de dióxido de carbono
Pa O₂: Presión arterial de oxígeno
QT: Quimioterapia
RIETE: Registro Informatizado sobre la Enfermedad Tromboembólica
Sa O₂: Saturación arterial de oxígeno
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
SNC: Sistema Nervioso Central
SPT: Síndrome Postrombótico
SWIVTER: Swiss Venous Thromboembolism Registry
TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TC: Tomografía computarizada
TEP: Tromboembolismo Pulmonar
TIH: Trombocitopenia Inducida por Heparina
TNF: Factor de Necrosis Tumoral
Tto: Tratamiento
TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada
TVP: Trombosis Venosa Profunda
U: Unidad
UI: Unidad Internacional
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
VEFG: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
VERITY: Venous thromboembolism registry

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;133: 381-453.
2. Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice. 5^aed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
3. Cervantes J, Rojas G. Virchow's Legacy: deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *World J Surg*. 2005;29: S30-S34.
4. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32: 209-12.
5. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(1): 1-7.
6. Malone PC, Agutter PS. The aetiology of deep venous thrombosis. *Q J Med*. 2006;99: 581-93.
7. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359: 938-49.
8. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost*. 2001;86: 452-63.
9. Spannagl M, Heinemann LA, DoMinh T, Assmann A, Schramm W, Schürmann R. Comparison of incidence/risk of venous thromboembolism (VTE) among selected clinical and hereditary risk markers: A community-based cohort study. *Thromb J*. 2005; 3:8.
10. García-Fuster MJ, Fernández C, Forner MJ, 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: 217-19.

11. Lee R. Factor V Leiden: a clinical review. *Am J Med Sci*. 2001;322: 88-102.

12. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity and risk factors in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005;118: 978-80.

13. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton J. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: 30 year population-based study. *Ann Intern Med*. 2005;143: 697-706.

14. 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: 2031-41.

15. Sullivan PS, Dworkin MS, Jones JL, Hooper WC. Epidemiology of thrombosis in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2000;14: 321-24.

16. Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G, Leroyer C, Mottier D et al. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21: 643-50.

17. Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Beyssier L, Elias A et al. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities. A multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. *Arch Intern Med*. 2003;163: 2613-18.

18. 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: 935-43.

19. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3suppl): 338-400.
20. Riber C, Alstrup N, Nymann T, Bogstad JW, Wille-Jorgensen P, Tonnesen H. Thromboembolic complications after ambulatory herniotomy. *Ugeski Laeger*. 1997;159: 3401-2.
21. 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: 818-20.
22. Zacharoulis D, Kakkar AK. Venous thromboembolism in laparoscopic surgery. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9: 356-61.
23. Hamad GG, Bergqvist D. Venous thromboembolism in bariatric surgery patients: an update of risk and prevention. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3: 97-102.
24. 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: 819-25.
25. Spyropoulos AC, Brotman DJ, Amin AN, Deitelzweig SB, Jaffer AK, McKean SC. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgery patient. *Cleve Clin J Med*. 2008 Apr;75 Suppl 3: S17-26.
26. Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, Wakefield TW, Khuri S, Henderson WG, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg*. 2007;45: 335-41.
27. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *Lancet*. 2004;363: 1295-305.
28. Kakkar AK. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgical patient. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Oct 8;27(29): 4881-1.

29. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval MV, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery. *Ann Surg.* 2011 Jul; 254(1): 131-7.

30. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5: 632-34.

31. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore).* 1999 Sep;78(5): 285-91.

32. Paneesha S, McManus A, Arya R. Frequency, demographics and risk (according to tumour type or site) of cancer-associated thrombosis among patients seen at outpatient DVT clinics. *Thrombosis & Haemostasis.* 2010;103.2: 338.

33. Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Throm Res.* 2015;135,Suppl. 1: S8-S11.

34. Henryk TS, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000 Dec 21;343(25): 1846-50.

35. White RH, Chew HK, Zhou H, Parikh-Patel A, Harris D, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005;165: 1782-87.

36. Lee AY. Epidemiology and management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Throm Res.* 2003;110: 167-72.

37. Falanga A, Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie.* 2012;32(2): 115-25.

38. Magnus N, D'Asti E, Meehan B, Garnier D, Rak J. Oncogenes and the coagulation system-forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 2): S1-9.

39. Stegner D, Dutting S, Nieswandt B. Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis. *Thromb Res.* 2014;133(Suppl 2): S149-57.

40. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res.* 2010;doi:10.1016/j.thromres.2009.12.023.

41. Di Castelnuovo A, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Olivieri M, Zito F, et al. Association of D-dimer levels with all-cause mortality in a healthy adult population: findings from the MOLI-SANI study. *Haematologica.* 2013;98(9): 1476-80.

42. Amirkhosravi A, Bigsby G, Desai H, Rivera-Amaya M, Coll E, Robles-Carrillo L, et al. Blood clotting activation analysis for preoperative differentiation of benign versus malignant ovarian masses. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(5): 510-7.

43. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ.* 1991;302: 709-11.

44. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Throm Haemost.* 2007;98: 756-64.

45. Guijarro R, Montes J, San Román C. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin.* 2008;131(Suppl 2): 2-9.

46. Arcelus JI, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Nuñez MJ, et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous

thromboembolism: results from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2008;99: 546-51.

47. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5.451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol.* 2004;93: 259-62.

48. Garcia AA, Perez JC, Calbacho MR, Benito H, Navarro JL. Influencia de los factores ambientales en la expresión clínica de los estados trombofílicos hereditarios. *Haematologica (Ed. Española).* 2005;90(Suppl 1): 135-9.

49. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125: 1-7.

50. Spencer FA, Gore JM, Reed G, Lessard D, Pacífico L, Emery C, et al. Venous thromboembolism and bleeding in the community setting: The Worcester venous thromboembolism study. *Thromb Haemost.* 2009;101: 878-85.

51. Agnelli MD, Bolis MD, Capussotti MD, 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: 89-95.

52. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2006;4: 1950-6.

53. Caprini JA. Risk assessment as a guide for the prevention of the many faces of venous thromboembolism. *Am J Surg.* 2010;199(Suppl 1): s3-s10.

54. Gould MK, García D, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients. *Chest.* 2012; 141(2)(Suppl): e227s-277s.

55. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. *Ann Surg.* 2010;251: 344-50.

56. Seruya M, Venturi ML, Iorio ML, Davidson SP. Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis in highest risk plastic surgery patients. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122: 1701-08.

57. Hatef DA, Kenkel JM, Nguyen MQ, Farkas JP, Abtahi F, Rohrich RJ, et al. Thromboembolic risk assessment and the efficacy of enoxaparin prophylaxis in excisional body contouring surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122: 269-79.

58. Stroud W, Whitworth JM, Miklic M. Validation of a venous thromboembolism risk assessment model in Gynecologic oncology. *Gynecol Oncol.* 2014 Jul;134(1): 160-3.

59. Lobastov KV, Barinov VE, Schastlivtsev IV, Laberko LA. Caprini score as individual risk assessment model of postoperative venous thromboembolism in patients with high surgical risk. *Khirurgiia.* 2014;12: 16-23.

60. Kumar H, Vavra AK, Kibbe MR. The utility of venous thromboembolism risk assessment models in general and vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2014;2: 335-41.

61. Ianuzzi JC, Young KC, Kim MJ, Gillespie DL, Monson JR, Flemming FJ. Prediction of postdischarge venous thromboembolism using a risk assessment model. *J Vasc Surg.* 2013;58: 1014-20.

62. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Desplandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008;371: 387-94.

63. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical

patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8: 2450-7.

64. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111: 4902-7.

65. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012. 2012: 626-30.

66. 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 Med.* 2005;352: 969-77.

67. Lecumberri R, Marqués M, Díaz-Navarraz MT, Panizo E, Toledo J, García-Mouriz, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost.* 2008;100: 699-704.

68. Cassidy MR, Rosenkranz P, McAneny D. Reducing postoperative venous thromboembolism complications with a standardized riskstratified prophylaxis protocol and mobilization program. *J Am Coll Surg.* 2014;218: 1095-104.

69. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, Reeves G, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;339: b4583.

70. Spyropoulos A, Hussein M, Lin J, Battleman D. Rates of symptomatic venous thromboembolism in US surgical patients: a retrospective administrative database study. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28: 458-64.

71. Kerkez MD, Culafic DM, Mijac DD, Rankovic VI, Lekic NS, Stefanovic DZ. A study of pulmonary embolism after abdominal surgery in patients undergoing prophylaxis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(3): 344-48.

72. 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 Oct;53(10): 1355-60.

73. Hammond MD, Kozma PhD, Hart MD, et al. Rates of venous thromboembolism among patients with major surgery for cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18: 3240-7.

74. Peedicayil A, Weaver A, Li X, Carey E, Cliby W, Mariani A. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *J Gynecologic Oncology*. 2011;121: 64-9.

75. VanDluc 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. *The Journal of Urology*. 2014;191: 943-7.

76. 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 hospitalized cancer patients: the SWISS Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER). *Annals of Oncology*. 2009.

77. Alsubaie H, Leggett C, Lambert P, Park J, Hochman D, Wirtzfeld D, et al. Diagnosis of VTE postdischarge for major abdominal and pelvic oncologic surgery: implications for a change in practice. *Can J Surg*. 2015 Oct;58(5): 305-11.

78. Trinh VQ, Karakiewicz PI, Sammon J, Sun M, Sukumar S, Gervais MK, et al. Venous thromboembolism after major cancer surgery: temporal trends

and patterns of care. *JAMA Surg.* 2014 Jan;149(1): 43-9.

79. Linbland B, Erikson A, Bergqvist D. Autopsy verified pulmonary embolism in a surgical department: Analysis of the period from 1951 to 1968. *Br J Surg.* 1991;78: 849-52.

80. Nieto JA, Espada NG, Merino RG, González TC. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee or hip arthroplasty: pool-analysis of phase III randomized clinical trials. *Thromb Res.* 2012;130: 183-91.

81. Trujillo-Santos J, Gussoni G, Gadelha T, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Barron M, Lopez L, et al. Influence of recent immobilization or surgery on mortality in cancer patients with venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2014 May;133 Suppl 2: S29-34.

82. Kakkar AK, Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute care hospital setting (ENDORSE survey): findings in surgical patients. *Ann Surg.* 2010;251: 330-8.

83. Lozano F. Métodos disponibles de profilaxis: farmacológicos y mecánicos. *Prevención de la Enfermedad Tromboembólica venosa en Cirugía General y del Aparato Digestivo.* Esmon Publicidad, S.A., Barcelona, cap.5, pp.77-106.

84. 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, orthopaedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988;318: 1162-73.

85. Agnelli G. Prevention of venous thromboembolism in surgical patients. *Circulation.* 2004;110(Suppl IV): 4-12.

86. 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;88: 913-30.

87. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6): 511-20

88. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015 Dec 17;373(25): 2413-24.

89. Arcelus JL, Lozano FS, Ramos JL, Alós R, Espín E, Rico P, et al. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía general. *Cir Esp.* 2009; (Suppl 1): 51-61.

90. Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Systematic Review.* 2000; 3:CD001484.

91. Parakh R, Kakkar VV, Kakkar AK, Venous thromboembolism core study group. Management of venous thromboembolism. *JAPI.* 2007;55: 49-70.

92. Nagata C, Tanabe H, Takakura S, Narui C, Saito M, Yanaihara N, et al. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with Gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol.* 2015;41: 1440-8.

93. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technology Assesment.* 2005;49: 1-78.

94. Zareba P, Wu C, Agzarian J, Rodríguez D, Kearon C. Meta-analysis of randomized trials comparing combined compression and anticoagulation with either modality alone for prevention of venous thromboembolism after surgery. *Br J Surg.* 2014;101: 1053-62.

95. 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.

96. Amin AN, Stemkowski S, Lin J, Yang G. Preventing venous thromboembolism in US hospitals: are surgical patients receiving appropriate prophylaxis? *Thromb Haemost.* 2008;99: 796-7.

97. Mushtaq A, Vaughns JD, Ziesenitz VC, Nadler EP, Van Den Anker JN. Use of enoxaparin in obese adolescents during bariatric surgery-a pilot study. *Obes Surg.* 2015; Feb 26.

98. Raftopoulos I, Martindale C, Cronin A, Steinberg J. The effect of extended post-discharge chemical thromboprophylaxis on venous thromboembolism rates after bariatric surgery: a prospective comparison trial. *Surg Endosc.* 2008 Nov;22(11): 2384-91.

99. Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, Bruetman JE, Perez Moreno PD, Bullorsky EO, et al. Efficacy of extended thromboprophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis.* 2008;99(6): 1104-11.

100. Kakkar VV, Balibrea JL, Martínez-González J, Prandoni P, CANBESURE Study Group. Extended prophylaxis with bemiparin for the prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *J Thromb Haemost.* 2010;8: 1223-9.

101. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal

surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006 Nov;4(11): 2384-90.

102. 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;259: 665-9.

103. Rasmussen MS, Jordensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1): CD004318.

104. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, Cohen ME, Barnett CC, Raval MV, et al. Post-discharge venous thromboembolism after cancer surgery: extending the case for extended prophylaxis. *Ann Surg.* 2011 Jul;254(1): 131-7.

105. Kalka C, Spirk D, Siebenrock KA, Metzger U, Tuor P, Sterzind D, et al. Lack of extended venous thromboembolism prophylaxis in high-risk patients undergoing major orthopaedic or major cancer surgery. *Thromb Haemost.* 2009;102: 56-61.

106. Colorectal Writing Group for the Surgical Care and Outcomes Assessment Program–Comparative Effectiveness Research Translation Network (SCOAP-CERTAIN) Collaborative. Thromboembolic Complications and Prophylaxis Patterns in Colorectal Surgery. *JAMA Surg.* 2015 Aug 1;150(8): 712–20.

107. 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. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6): 654-6.

108. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with

cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31: 2189–204.

109. Farge D, Debordeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 2013;11: 56-70.

110. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2016;17: e452-66.

111. National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS). Venous thromboembolism: Reducing the risk. NICE clinical guidelines 92. January 2010. www.nice.org.

112. Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2011;13: 592-6.

113. Colomer R, Martín M. Consenso SEOM sobre enfermedad tromboembólica en pacientes con cáncer. Madrid: Prodrug Multimedia. 2009.

114. Easaw JC, Shea-Budgell MA, Wu CMJ, Czaykowski PM, Kassis J, Kuehl B, et al. Canadian consensus Recommendations on the management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Curr Oncol*. 2015 Apr;22(2): 144–55.

115. Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB. Review on the evidence of diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med*. 2007;5: 63-73.

116. 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;30: 794-803.

117. Ruiz Giménez N, Frieria A, Sánchez Mulini P, Caballero P, Rodríguez Salváres F, Suárez C. Trombosis venosa profunda en miembros inferiores en un servicio de urgencias. Utilidad de un modelo clínico estratificado de riesgo. *Med Clin*. 2002;118: 529-33.
118. Khan SR, Joseph L, Abenhaim, Leclerc JR. Clinical prediction of deep vein thrombosis in patients with leg symptoms. *Thromb Haemost*. 1999;81: 353-7.
119. Perrier A, Bounameaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein-thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2001;86: 475-89.
120. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2004;126: 401s-428s.
121. Kearon C, Akl EA, Ornelas J. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and expert panel report. *Chest*. 2016 Feb;149(2): 315-52.
122. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358: 1037-52.
123. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383: 880–8.
124. 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: 773-80.
125. Kukreja JEB, Levey HR, Scosyrev E, Kiernan M, Berrondo C, McNamee C, et al. Effectiveness and safety of extended-duration prophylaxis in major urologic oncology surgery. *Urologic Oncology*. 2015;33: 387.e7-387.e16.

126. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism: International Consensus Statement. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2013;19: 116-231.

127. Streiff MB, Bockenstedt PL, Cataland SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Venous Thromboembolic Disease. www.nccn.org. 2013 Jan 29; 1-111.

128. Bouras G, Burns EM, Howell A-M, 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): e0145759.

129. Mandalà M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Recommendations. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4: iv182-iv184.

130. Pachón V, Ramos MJ, Rebollo M, Ballesteros D, Iglesias L, Romera-Villegas a, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. *Med Clin (Barc)*. 2015;144 Suppl 1: 3-15.

El doctorando / The *doctoral candidate* [**1 Ana Belen Bustos Merlo**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**Juan Ignacio Arcelus Martínez y Jose Antonio Ferrón Orihuela**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

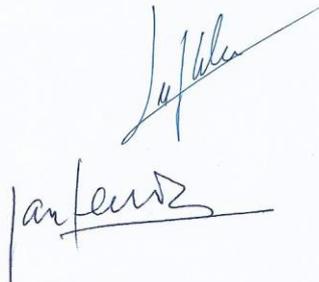
Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

Granada, 14 de Junio de 2017

Director/es de la Tesis / Thesis supervisor/s;

Doctorando / Doctoral candidate:



Firma / Signed



Firma / Signed