

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

Programa de Doctorat de Medicina Interna

Tesis Doctoral

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN EL PACIENTE ANCIANO. RESULTADOS DEL REGISTRO INFORMATIZADO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA (RIETE) EN NONAGENARIOS Y PROYECTOS CON DEMENCIA.

Director de Tesis

Doctorando

Dr. Manuel Monreal Bosch

Juan Carlos Villalba García

“En la juventud aprendemos, en la vejez entendemos”

Marie von Ebner-Eschenbach

A Merche, cuya dulzura encadena mi alma, y a Marc, donde comienza mi cielo, gracias por haber mejorado mi vida en todos los sentidos; con vosotros tengo contraída una deuda infinita. Y a Jass y Maggui, por vuestra incondicional compañía.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor **Manuel Monreal Bosch**, gracias por su tiempo, paciencia y dedicación; por ser arquetipo de trabajo y constancia, naturalidad y sencillez en la sabiduría; y, sobre todo, gracias por ayudarme a conducir a buen puerto este proyecto.

Muchas gracias a los profesores **Antoni Bayés Genís y Joan Ruiz Manzano**, al doctor **Francisco Javier Roncalés Mateo**, y a la doctora **Carme Font Puig**, por su atenta lectura de este trabajo; por sus reflexiones calmadas y serenas razones; porque el derecho a censurar lo tienen aquellos con corazón para dar.

Al doctor **Jordi Klambug i Pujol**, bajo cuya dirección es un privilegio ejercer, expresarle mi admiración por un prestigio que no le ha distanciado de los suyos; mi más sincera gratitud por su honestidad, empatía y magnanimidad; por ser maestro y amigo.

Con **todos los miembros del grupo RIETE**, estoy en deuda por la generosidad y gentileza demostradas al permitirme compartir con ellos el fruto de su trabajo.

Al doctor **Josep M^a Toboso Casado**, mi encomio por un éxito basado en el talento y la integridad. Y mi agradecimiento por su siempre buena disposición, cordial trato e indulgencia; por su apoyo en un momento difícil.

A **mis compañeros de la base del SEM de Badalona**, mi gratitud por su amistad, constante hilaridad y anuencia con mis muchas horas de aislamiento.

Al doctor **Pere Tudela Hita**, gracias por haber confiado en mi hace muchos años y brindarme la oportunidad de empezar a trabajar en el Hospital Germans Trias i Pujol.

A mi amigo **Antonio**, gracias por su perspicacia, elocuencia e incondicional compañía cuando he necesitado buenos consejos, palabras amables y un espíritu bizarro.

Mi gratitud a **Inés, Emilio, Dani, Martona, Nuria y Juan** (*in memoriam*) por el crédito que han concedido a mi ilusión en este trabajo.

Y vaya también mi agradecimiento para **Mari Revilla Briongos y Josep Plà Cortés**, de la Secretaría de la Unitat Docent de la Facultat de Medicina de l'Hospital Germans Trias i Pujol, porque siempre gusto de recordar a quienes han sido amables conmigo.

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetil salicílico
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACOS	Anticoagulantes orales
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
AP	Arteriografía pulmonar
ARM	Angiorresonancia magnética
AT	Antitrombina
ATC	Angio-tomografía computarizada
CIIH	Cofactor II de la heparina
Cl Cr	Aclaramiento de creatinina
CSIC	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
DD	Dímero D
DE	Desviación estándar
DVD	Disfunción del ventrículo derecho
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECO	Ecocardiografía
EEII	Extremidades inferiores
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
EVC	Ecografía venosa de compresión
FC	Frecuencia cardíaca
FE	Fracción de eyección
FLB	Flebografía

FP4	Factor plaquetario 4
FR	Frecuencia respiratoria
FVCI	Filtro vena cava inferior
GP	Gammagrafía pulmonar
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
Hg	Hemorragia
Hg GI	Hemorragia gastrointestinal
Hg M	Hemorragia mayor
Hg RTP	Hemorragia retroperitoneal
HIC	Hemorragia intracraneal
HNF	Heparina no fraccionada
HPPT	Hipertensión pulmonar postrombótica
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IMC	Índice de masa corporal
IMSERSO	Instituto de Mayores y Servicios Sociales
INE	Instituto Nacional de Estadística
INR	<i>International normalized ratio</i>
ISCIII	Instituto de Salud Carlos III
INSUF	Insuficiencia
Kg	Kilogramo
Lat/min.	Latidos por minuto
MmHg.	Milímetros de mercurio (Hg)
NQ	No quirúrgico
NYHA	<i>New York Hearth Association</i>

PaO₂	Presión arterial parcial de oxígeno
PAP	Presión en la arteria pulmonar
PNC	Péptido natriurético cerebral
SatO₂	Saturación de oxígeno de la hemoglobina
SPT	Síndrome posttrombótico
T	Trombina
T^a	Temperatura corporal
TAS	Tensión arterial sistólica
TC	Tomografía computarizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEP_R	Tromboembolismo pulmonar recurrente
TIH	Trombocitopenia inducida por heparina
Tn	Troponinas
TPLx	Trombopprofilaxis
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activada
TVP	Trombosis venosa profunda
TVP_R	Trombosis venosa profunda recurrente
UI	Unidades internacionales
ULE	Unidades de larga estancia
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VS	<i>Versus</i>

ÍNDICE

Secciones	Páginas
PREFACIO	1
INTRODUCCIÓN	3
1. Enfermedad tromboembólica venosa	4
1.1 Generalidades	4
1.2 Incidencia y distribución	5
1.3 Edad	6
1.4 Ámbito del diagnóstico	7
a) Hospitalización	7
b) Hospitalización a domicilio y en régimen ambulatorio	8
c) Institucionalización	9
1.5 Manifestaciones clínicas	11
a) TEP	11
a.1) Semiótica	11
a.2) Valoración sindrómica	12
a.3) TEP y EPOC	14
a.4) TEP e ICC	15
b) TVP	17
1.6 Momento del diagnóstico	21
a) TEP	21
b) TVP	22

Secciones	Páginas
1.7 Mortalidad	22
1.8 Morbilidad	24
1.9 Diagnóstico de la ETV	25
a) Modelos clínicos	26
b) Dímero D	30
c) Técnicas de imagen	31
c.1) TVP	31
c.2) TEP	32
d) Algoritmos diagnósticos	35
1.10 Pronóstico de la ETV	39
a) TEP	39
a.1) Parámetros biológicos	40
a.2) Disfunción del ventrículo derecho	43
a.3) Modelos clínicos	44
b) TVP y síndrome postrombótico	48
c) Recurrencia de la ETV	51
1.11 Tratamiento de la ETV	55
a) Bases	55
a.1) Heparina no fraccionada	56
a.2) Heparinas de bajo peso molecular	59
a.3) Antagonistas de la vitamina K	60

Secciones	Páginas
b) Principales complicaciones de la anticoagulación	62
b.1) Trombocitopenia inducida por heparina	63
b.2) Hemorragias	65
b.2.1) Hemorragias y antagonistas de la vitamina K	65
b.2.2) Hemorragias y heparinas	70
c) Recomendaciones terapéuticas actuales	72
1.12 Situaciones especiales en la ETV	82
a) Cáncer	82
b) Insuficiencia renal crónica	86
c) Pesos extremos	88
2. Ancianidad, demencia y ETV en España	91
2.1 Ancianidad	91
2.2 Demencia	98
2.3 ETV en proyectos	101
2.4 Epítome	105
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	107
MATERIAL Y MÉTODOS	109
1. Características del registro RIETE	110
2. Pacientes: nonagenarios y enfermos con demencia	112
3. Diseño del estudio	113
4. Variables analizadas y definiciones	113
5. Análisis estadístico	116

Secciones	Páginas
RESULTADOS	117
1. ETV en nonagenarios	118
2. ETV en pacientes con demencia	139
DISCUSIÓN	159
1. ETV en nonagenarios	160
2. ETV en pacientes con demencia	170
CONCLUSIONES	181
1. ETV en nonagenarios	182
2. ETV en pacientes con demencia	183
EPICRISIS	184
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	187
BIBLIOGRAFÍA	191
ANEXOS	267
<u>Estudio 1.</u> Vasco B, Villalba JC, López-Jiménez L, Falga C, Montes J, Trujillo-Santos J, et al; for the RIETE Investigators. Venous thromboembolism in nonagenarians. Findings from the RIETE registry. Thromb Haemost. 2009; 101; 1112-1118.	268
<u>Estudio 2.</u> Núñez MJ, Villalba JC, Cebrián E, Visoná A, López-Jiménez L, Núñez M, et al. Venous thromboembolism in immobilized patients with dementia. Findings from the RIETE Registry. Thromb Res. 2012; 130(2):173-177.	269
<u>Estudio 3 (información complementaria).</u> Villalba JC, Monreal M. Enfermedad tromboembólica venosa e inmovilización de causa médica. Med Clin (Barc). 2008;131(Supl 2):10-17.	270

—— ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas	Páginas
1. Principales diferencias entre tromboflebitis y flebotrombosis (TVP).	18
2. Semiótica de la TVP en extremidades inferiores.	19
3. Modelo probabilístico de Wells para TVP.	27
4. Modelo probabilístico de Wells para TEP.	28
5. Modelo probabilístico de Ginebra para TEP.	29
6. Situaciones en que puede estar elevado el DD.	42
7. Principales métodos de determinación del DD.	42
8. Pronóstico del TEP: escala de Ginebra.	45
9. Pronóstico del TEP: escalas PESI/sPESI.	46
10. TEP: riesgo comparado según escala aplicada.	47
11. Escala de Villalta-Prandoni para la valoración de SPT.	49
12. Algunos factores relacionados con la recurrencia de ETV.	54
13. Tromboprofilaxis en hospitalizados por causa médica	74
14. Tratamiento de la ETV: generalidades	74
15. Tratamiento de la ETV y cáncer	75
16. Tratamiento de la ETV y heparinas	75
17. Tratamiento de la ETV y AVK	76/77
18. Recomendaciones en TVP/TEP no confirmados	78
19. Tratamiento de TVP/TEP: factores comunes	78/79
20. Tratamiento de la TVP: aspectos específicos	80
21. Tratamiento del TEP: aspectos específicos	81

Tablas	Páginas
22. Resultados de la ETV aislada vs la asociada a cáncer.	84
23. Pacientes con cáncer y ETV aguda: complicaciones y resultados.	84
24. Resultados de la ETV y función renal.	87
25. Mortalidad en pacientes con ETV y peso normal o elevado.	89
26. Mortalidad y HgM en pacientes con ETV y pesos bajo vs normal.	90
27. Sexo y mortalidad por causas neurodegenerativas, vasculares y senilidad en España.	93
28. Mortalidad por causas neurodegenerativas, vasculares y senilidad en España según sexo y edad: franja de 65 a 74 años	94
29. Mortalidad por causas neurodegenerativas, vasculares y senilidad en España según sexo y edad: franja de 75 a 84 años.	95
30. Mortalidad por causas neurodegenerativas, vasculares y senilidad en España según sexo y edad: franja de >85 años.	96
31. Diferencias clínicas entre demencias corticales y subcorticales.	99
32. Incidencia de ETV en España por tramos de edad: período 1999-2005.	102
33. ETV en dos grupos de edad avanzada: características.	103
34. ETV en dos grupos de edad avanzada: contingentes y resultados.	104
35. Pacientes de ≥ 90 años vs < 90 años: características clínicas.	118
36. Pacientes de ≥ 90 años vs < 90 años: factores de riesgo de ETV.	119
37. Pacientes de ≥ 90 años vs < 90 años: patología de base.	119
38. TEP en nonagenarios: incidencia y características principales.	120
39. Tratamiento de la ETV en pacientes de ≥ 90 años vs < 90 .	121

Tablas	Páginas
40. Complicaciones de la ETV en pacientes de ≥ 90 años vs < 90 .	122
41. Forma de presentación de la ETV y mortalidad en nonagenarios.	124
42. TPLx en nonagenarios inmovilizados: características del grupo.	133
43. Nonagenarios inmovilizados: diferencias entre grupos TPLx/No TPLx.	134
44. TPLx en nonagenarios inmovilizados según causa de inmovilización.	136
45. TPLx en nonagenarios con inmovilización según duración y ámbito.	137
46. Pacientes con ETV y con o sin demencia: características clínicas.	139
47. Pacientes con ETV y con o sin demencia: patología de base y tratamiento asociado.	140
48. Pacientes con ETV y con o sin demencia: tratamiento inicial de la ETV.	141
49. Pacientes con ETV y con o sin demencia: tratamiento a largo plazo.	142
50. ETV en pacientes con/sin demencia: complicaciones a los 3 meses.	143
51. Pacientes con demencia: mortalidad según la manifestación inicial de su ETV.	146
52. Pacientes con ETV y demencia: tratamiento según la ETV inicial.	151
53. Pacientes con ETV y demencia: complicaciones no mortales según la ETV inicial.	152
54. Análisis univarianza para TEP y Hg fatales en pacientes con demencia: características clínicas y patología de base.	153
55. Análisis univarianza para TEP y Hg fatales en pacientes con demencia: factores de riesgo y tratamiento.	154
56. Análisis multivarianza para TEP y Hg fatales.	155

Tablas	Páginas
57. Análisis univarianza para TEP y Hg fatales en pacientes con demencia: inmovilización.	156
58. Diferencias en la presentación inicial entre pacientes con y sin demencia: síntomas y signos.	157
59. Diferencias en la presentación inicial entre pacientes con y sin demencia: gasométricas y electrocardiográficas.	158

Figuras

1. Aproximación diagnóstica al paciente con sospecha de TEP estable.	36
2. Aproximación diagnóstica al paciente con sospecha de TEP inestable.	37
3. Aproximación diagnóstica al paciente con sospecha de TVP.	38
4. ETV en nonagenarios: forma de presentación de la ETV y mortalidad.	123
5. Presentación inicial de la ETV y mortalidad en nonagenarios.	125
6. Distribución de la mortalidad en nonagenarios.	126
7. Distribución de la mortalidad por TEP en nonagenarios.	126
8. Incidencia acumulada de hemorragias mayor y fatal, ETV _R y TEP fatal en nonagenarios con ETV.	128
9. Distribución de la mortalidad por Hg fatal en nonagenarios.	129
10. Principales causas de inmovilización en los pacientes de ≥ 90 años.	130
11. Duración de la inmovilización previa a la ETV en nonagenarios.	131
12. Ámbito de la inmovilización previa al debut de ETV en nonagenarios.	132

Figuras	Páginas
13. Causas de inmovilización en nonagenarios sometidos a TPLx.	135
14. Causas de inmovilización en nonagenarios no sometidos a TPLx.	135
15. Duración y ámbto de inmovilización: cotas máxima/mínima de TPLx.	138
16. Mortalidad por TEP y Hg en pacientes con ETV y demencia.	144
17. ETV en pacientes con demencia: forma de presentación y mortalidad.	145
18. Clínica inicial de la ETV y mortalidad en pacientes con demencia.	147
19. Mortalidad por TEP en pacientes con ETV y demencia.	148
20. Incidencia acumulada de TEP y Hg fatales en pacientes con ETV y demencia según la ETV inicial.	150

PREFACIO

El término “enfermedad tromboembólica venosa” (ETV) fue introducido por Zilliacus en 1851 para precisar que la trombosis venosa es una enfermedad que afecta a la totalidad del organismo y no solamente al sector venoso en el que asienta. Es una patología frecuente, grave y de difícil diagnóstico; su incidencia aumenta con la edad y presenta una importante mortalidad, especialmente en el paciente anciano.

La elevada prevalencia de patología médica e inmovilización asociadas a la edad avanzada favorecen la aparición de ETV, pero pese a que diversas circunstancias relacionadas con la senectud condicionan una mayor labilidad en el anciano afecto de dicha enfermedad y complican su tratamiento, este grupo de pacientes es a menudo excluido de los ensayos clínicos.

En el trabajo que se presenta se examinarán las características, distribución y mortalidad a corto plazo (3 meses) de la ETV observada en el anciano, y constará de dos partes: en la primera de ellas se estudiará la ETV en pacientes muy provecos (nonagenarios), y en la segunda se analizará del mismo modo la ETV acontecida en los enfermos inmovilizados con demencia.

A fin de conservar la unidad de los dos estudios y puesto que se trata de investigaciones complementarias, se han unificado los objetivos de ambos trabajos y se ha realizado una presentación de los resultados y discusión conjuntas, siguiendo, para su mejor cotejo, el mismo esquema en sendos apartados.

INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad tromboembólica venosa

1.1 Generalidades

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es, después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral aguda, la afección cardiovascular más frecuente en nuestro entorno, y su espectro clínico incluye tanto la trombosis venosa profunda (TVP) como el tromboembolismo pulmonar (TEP)¹.

A pesar de que cerca del 20% de los episodios de TEP son idiopáticos², ambas entidades (TVP y TEP) se hallan estrechamente relacionadas, como se desprende de las observaciones de que hasta el 40% de las TVP se acompañan de TEP silente³ y de que cerca del 80% de los TEP presentan TVP residual⁴.

El TEP es una forma muy habitual de presentación de ETV, especialmente en el paciente anciano. Constituye su manifestación más grave y exhibe una elevada mortalidad global a corto plazo, pero la inespecificidad de sus manifestaciones clínicas y la frecuencia con que comparte signos y síntomas con otras enfermedades suelen dar lugar a un diagnóstico tardío del mismo.

Conocer pues los diversos factores de riesgo de ETV, efectuar un estricto seguimiento de los enfermos con mayor contingente, y establecer un alto índice de sospecha en pacientes seleccionados con clínica compatible, facilitará el conocimiento sobre la incidencia real de esta enfermedad, su diagnóstico precoz y contribuirá a reducir su elevada mortalidad.

1.2 Incidencia y distribución

En España y según cifras del Ministerio de Sanidad y Consumo, en el período comprendido entre 1999 y 2005, la incidencia global de ETV fue de 154 casos por cada 100.000 habitantes y año, figuró en el 0,82% de las altas hospitalarias, se describió como diagnóstico secundario en el 49% de los casos, y el 53% de todos los episodios confirmados lo fueron en forma de TEP⁵.

Pero diferencias relacionadas con el tipo de estudio, la población analizada, y la distinta sensibilidad de los profesionales implicados en la atención de los enfermos afectos de dicha patología, hacen que la incidencia real de ETV resulte difícil de evaluar^{5,6}, lo que se ha traducido en estimaciones que varían desde, por ejemplo, los más de 600.000 casos anuales referidos en Estados Unidos⁷, hasta los 110.000 de Francia⁸ o alrededor de los 60.000 de España⁹.

1.3 Edad

Datos epidemiológicos de 2009 estiman para los residentes en la Comunidad Europea una esperanza de vida de 75 años para el hombre y de 81 para la mujer¹⁰. El riesgo de padecer enfermedad tromboembólica venosa (ETV) depende de factores exponenciales y predisponentes, ya sean inherentes o adquiridos^{11,12}, y la prevalencia de la mayor parte de dichos contingentes viene determinada por la edad, de tal modo que con el aumento de esta se reducen el número de factores de riesgo necesarios para desarrollar ETV¹³.

En España, la edad media de máxima incidencia para el conjunto de ETV se sitúa en los 63 años para los varones y los 68 para las mujeres⁵. Teniendo en cuenta que la manifestación más grave de ETV la constituye el TEP, que este tiene su mayor incidencia a una edad superior que la TVP (70 años vs 64 respectivamente), que su prevalencia como forma de expresión de ETV aumenta con la edad, y que la mortalidad observada en los pacientes mayores afectados de dicha enfermedad es superior a la descrita en sus homólogos más jóvenes^{5,14-18}, el TEP constituye en el paciente anciano un diagnóstico diferencial a tener muy presente frente a clínica compatible y una causa evitable de muerte prematura, especialmente en las mujeres.

1.4 Ámbito del diagnóstico

a) Hospitalización

Son ya clásicos los estudios que señalaron los factores de riesgo de ETV y la elevada incidencia de esta en los enfermos hospitalizados que no recibieron adecuada profilaxis^{11,19-24}, y con la senectud, la probabilidad de requerir algún tipo de hospitalización se ve incrementada.

Aproximadamente el 60% de los casos de ETV acontecen en pacientes ingresados, el 35% por causa no quirúrgica^{25,26}; y la ETV en el enfermo médico suele mostrar, además, mayores gravedad, tasa de complicaciones y recurrencias que la ETV en el quirúrgico^{27,28}.

Con respecto al TEP, el número de casos idiopáticos y que son diagnosticados en la comunidad disminuye a medida que aumenta la edad de la población estudiada^{29,30}, entre el 42% y el 70% se confirman durante la fase de hospitalización^{6,31}, y su contribución en la mortalidad hospitalaria se ha descrito de hasta el 10%^{32,33}.

b) Hospitalización a domicilio y en régimen ambulatorio

Este grupo incluye a los enfermos que por su gravedad no requieren una atención del nivel de la dispensada en el hospital pero que tampoco son tributarios de recibir el alta. En dicho medio no hospitalario, y dependiendo de las series y poblaciones analizadas, se han contabilizado hasta el 63% de los episodios de ETV, el 30% de los casos de TEP y el 44% de los de TVP^{6,8,34-36}.

Tanto el paciente ingresado en régimen de hospitalización domiciliaria como el que sigue controles a nivel ambulatorio presentan, por concepto, un mejor estado general que sus homólogos hospitalizados, pero su riesgo de desarrollar ETV puede permanecer igualmente elevado puesto que: a) Diversos contingentes descritos en los pacientes hospitalizados también se observan en los no ingresados^{27,28,37,38}. b) La patología subaguda que motiva su control en alguno de estos ámbitos puede sumarse a enfermedades crónicas con riesgo de ETV e incrementar este último. Y c) Otros factores, entre los que destaca la inmovilización en el anciano, contribuyen a mantener un elevado contingente de ETV una vez superada la fase de hospitalización^{39,40}.

A este respecto, en un estudio llevado a cabo con más de 15.000 pacientes ambulatorios, Di Mino y cols⁴¹ observaron que el 70% de los enfermos exhibían 1 o más factores de riesgo moderado o bajo de ETV, y que el 20% tenían 1 o más de riesgo elevado. Y Haas y cols⁴², en un análisis prospectivo llevado a cabo en más de 1.200 pacientes en régimen de atención domiciliaria, refirieron que en la fase inicial del proceso (ETV), el 86% de estos habían visto reducida previamente su movilidad por un período de hasta 48 horas, y que el 37% de los mismos habían padecido inmovilización severa, esto es, encamamiento.

c) Institucionalización

A este colectivo pertenecen los pacientes que, una vez superada la fase aguda de su enfermedad, requieren de cuidados especiales, habitualmente prolongados, y que por tal motivo son ingresados en unidades de larga estancia (ULE)⁴³. Este tipo de enfermo institucionalizado presenta un riesgo elevado y de etiología multifactorial para desarrollar ETV, debido, por una parte, a características clínicas predisponentes como la propia senectud, la coexistencia de patología cardiorrespiratoria crónica, el cáncer activo, el antecedente de ETV previa, las alteraciones del estado mental o la deshidratación⁴⁴⁻⁴⁷; y por otra, a la suma de diversos contingentes específicos de ETV, como ya demostraron Sellier y Bosson^{48,49} en sendos estudios en los que el 52% de los pacientes exhibían 2 o más factores de riesgo para ETV, pero en el que hasta el 20,9% presentaban 3 o más, siendo la inmovilización el más prevalente con un 48%.

Resultados similares en cuanto a la intervención de ambos grupos de contingentes (clínicos y específicos) y al aumento del riesgo de padecer ETV en proporción lineal al incremento de la edad y a la suma de factores de riesgo, han sido ampliamente documentados^{15,16,29}.

El TEP merece una consideración especial debido a que, pese a su mayor gravedad y peor pronóstico, la habitual inespecificidad de sus manifestaciones clínicas puede dar lugar a un diagnóstico tardío del mismo. En el enfermo institucionalizado, dicha inespecificidad frecuentemente permite atribuir un empeoramiento en su estado general a un epifenómeno de su patología de base, como puede suceder por ejemplo en un cardiópata anciano que sufra un síncope o presente nuevos cambios electrocardiográficos, o en un respiratorio crónico que padezca un incremento de su disnea o cianosis habituales, un deterioro gasométrico o una exacerbación de su enfermedad pulmonar sin causa aparente, puesto que la prevalencia de estas alteraciones como expresión clínica del TEP aumenta con la edad⁵⁰⁻⁵².

Además, las limitaciones en la comunicación con el enfermo como consecuencia de secuelas neurológicas de enfermedades cerebrovasculares, procesos neurodegenerativos o demencia, y la sensibilidad variable para dicha patología (ETV) por parte de los distintos profesionales que atienden a este tipo de pacientes, son dos factores que pueden también retrasar la consideración de TEP como diagnóstico diferencial en este colectivo⁵³⁻⁵⁵.

1.5 Manifestaciones clínicas de la ETV

a) Tromboembolismo pulmonar (TEP)

a.1) Semiótica

En el TEP, síntomas generales como la disnea (85%) o el dolor torácico (80%), o signos como la taquipnea (85%), la tos (50%), la hemoptisis (30%) o el síncope (10%) son especialmente frecuentes^{3,56}, pero debido a que son también muy comunes a numerosas enfermedades, tienen una sensibilidad y especificidad muy bajas, del orden del 30%^{57,58}.

En jóvenes, las manifestaciones más habituales suelen ser la disnea, el dolor torácico de tipo pleurítico (muchas veces como primer síntoma) y la hemoptisis, siendo el síncope y la cianosis poco frecuentes.

Contrariamente, en ancianos, la disnea es más común y el dolor torácico no suele constituir el primer síntoma, pero el síncope (cuya prevalencia aumenta con la edad y en general triplica la de los jóvenes) y la cianosis tienen mayor representación^{51,52,59-62}. La disnea es de inicio súbito (minutos) en el 67% de los episodios, en el 61% de los enfermos aparece en reposo y solo el 16% la relaciona exclusivamente con el esfuerzo⁶³.

En los pacientes con TEP hemodinámicamente estable se observan taquipnea y taquicardia en un 57% y 26% respectivamente; la exploración física respiratoria resulta patológica en solo el 37% de los casos (destacando la hipofonesis); y pese a que un 36% refieren ortopnea, signos de hipertensión pulmonar únicamente se detectan en el 22% de los enfermos⁶³.

En el anciano, unas menores reserva cardiovascular y percepción nociceptiva visceral podrían justificar las diferencias observadas en la prevalencia de síncope y dolor torácico respecto a sus homólogos jóvenes; y la coexistencia de patología cardiorrespiratoria crónica y de diversos tratamientos concomitantes, contribuir a enmascarar el diagnóstico de TEP.

a.2) Valoración sindrómica

A raíz de las anteriores observaciones y desde el punto de vista clínico, puede concluirse que un índice razonable de sospecha de TEP deberá establecerse en aquel paciente que, además de tener factores de riesgo para desarrollar tromboembolismo venoso, presente un conjunto de síntomas y signos (aunque sean inespecíficos) compatibles con dicha patología, y fundamentarse más en una valoración sindrómica del enfermo que en un análisis aislado de sus manifestaciones clínicas.

En ausencia de patología cardiopulmonar crónica, los 3 principales síndromes clínicos del TEP son, por orden de frecuencia: a) El infarto pulmonar (50%), con hemoptisis y/o dolor pleurítico, muy común en el TEP periférico. b) La disnea aislada o no complicada (32%), más frecuente en el TEP central y donde destaca la hipoxemia. Y c) El colapso circulatorio (18%), con hipotensión o síncope y que traduce una obstrucción vascular pulmonar muy extensa⁶⁴⁻⁶⁶.

Los síndromes más graves (disnea aislada y colapso) conforman el 50% de los episodios de TEP y son más propios del paciente mayor (>70 años), con inmovilización reciente de 4 o más días, y afecto de patología médica, insuficiencia renal y cáncer³⁰. En cuanto a la mortalidad según la forma de presentación del TEP, a muy corto plazo (< 15 días) son los síndromes de colapso circulatorio y disnea aislada los de peor pronóstico (con una tasa de *éxitus* del 6,5% para ambas vs el 2,5% del infarto pulmonar), pero a los 3 meses se ha observado que es la disnea no complicada la que causa más fallecimientos (7,7% vs 4% del colapso e infarto pulmonar).

Así pues, dado el mayor contingente de padecer ETV del paciente anciano, especialmente en forma de TEP, de presentación más grave y con una elevada mortalidad a corto plazo^{5,30,64-66}, se justifica el establecimiento precoz de TEP como diagnóstico diferencial en enfermos con clínica compatible basándose en el análisis de los factores de riesgo individuales y priorizando el síndrome clínico a la presencia de síntomas aislados menos sensibles y específicos.

a.3) TEP y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el sedentarismo, la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión pulmonar son factores que predisponen a un estado de hipercoagulabilidad⁶⁷, lo que parece confirmarse por la elevada prevalencia de ETV en estos enfermos⁶⁸⁻⁷¹.

La mayoría de fallecimientos en el paciente con EPOC se producen durante una de las fases de exacerbación de su enfermedad, pero si bien la causa más habitual de estas últimas son las sobreinfecciones (50%-70%), hasta el 30% se consideran idiopáticas^{72,73}.

La prevalencia de TEP en los enfermos con EPOC que sufren una exacerbación moderada o grave de la misma se ha descrito desde el 3,3% en los asistidos en el área de urgencias hasta el 29% en los que han requerido ingreso por dicha causa, especialmente si la reagudización fue catalogada de idiopática^{70,71,74-76}.

El paciente con TEP aislado comparte numerosos signos y síntomas con su homólogo afecto de EPOC^{65,66,77}, pero aunque no suelen apreciarse diferencias significativas en la forma de presentación del TEP puro vs el asociado a EPOC^{71,74,75,78}, la mortalidad de los enfermos con TEP solo es menor que la registrada en aquellos con patología cardiorrespiratoria de base⁷⁸.

Por lo tanto, puede concluirse la importancia de establecer un alto índice de sospecha de TEP en pacientes afectados de EPOC, con reagudizaciones moderadas o graves sin causa aparente y que requieran ingreso hospitalario por tal motivo, así como en los enfermos con patología cardiorrespiratoria crónica que presenten un agravamiento importante de su disnea habitual o un deterioro en su clase funcional no atribuible a otros procesos⁷⁸⁻⁸⁰.

a.4) TEP e insuficiencia cardíaca congestiva

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) constituye un factor de riesgo mayor para desarrollar ETV que obedece a la reducción de la movilidad del enfermo, al estasis venoso secundario a un flujo circulatorio ralentizado, a la mayor viscosidad sanguínea, y al estado de hipercoagulabilidad propio de la ICC⁸¹⁻⁸⁹.

La relación entre ambas entidades se manifiesta principalmente por: a) La elevada prevalencia de ETV en los pacientes con ICC⁹⁰⁻⁹⁵. b) El aumento de la incidencia de ETV a medida que en estos empeora su clase funcional (*New York Heart Association – NYHA-*)^{96,97} y se reduce su fracción de eyección cardíaca (FE)^{90,98-101}. Y c) En base a estudios ecocardiográficos realizados en enfermos con TEP agudo que han destacado la frecuencia de trombosis intracardíaca en pacientes hemodinámicamente inestables así como en los afectados de ICC¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Los pacientes que desarrollan ETV en el contexto de ICC suelen ser de mayor edad, exhiben más comorbilidad, han padecido más inmovilización, presentan más alteraciones ecocardiográficas y gasométricas que sus homólogos sin ICC, y tienen una mortalidad (conjunta y por TEP fatal – 17% y 12% respectivamente -) más elevada que los que sufren TEP asociado a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (6,6% y 4,6% también respectivamente), aunque suelen presentar menos complicaciones hemorrágicas que estos (7,6% vs 9,3%)^{97,105}. En cuanto a la forma de presentación de la ETV (TEP vs TVP o TEP+TVP) en los enfermos con ICC, varía según las fuentes revisadas^{90,91,96,105}.

Así pues, en el grupo de pacientes ancianos y puesto que: a) Con la edad avanzada aumenta la prevalencia de ICC y con esta el riesgo de desarrollar ETV. b) Dicho contingente incrementa con el deterioro de la clase funcional y de la contractilidad miocárdica del enfermo con ICC. c) Los enfermos de edad avanzada exhiben *per se* una menor reserva cardiocirculatoria y una mayor labilidad. Y d) La ETV que aparece en el contexto de la ICC es más grave y con mayor tasa de mortalidad, tanto global como por TEP fatal, por todo ello, la existencia de ICC debería alertar a los facultativos que atienden a estos ancianos de su elevado riesgo de padecer ETV grave, especialmente en determinadas situaciones, y estimular la aplicación de las medidas preventivas más adecuadas a cada enfermo.

b) Trombosis venosa profunda (TVP)

La trombosis venosa se clasifica en superficial (TVS) o profunda (TVP) según su localización respecto la fascia de la extremidad afecta. La primera (TVS) se desarrolla a partir de la inflamación de la pared de una vena superficial que puede ser normal (tromboflebitis) o dilatada (varicoflebitis), mientras que la TVP es debida a la coagulación intravascular generada por la combinación de disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y éstasis circulatorio en una vena profunda (flebotrombosis).

Ambas entidades exhiben factores de riesgo comunes (vg: neoplasias) y presentan cierta relación (hasta un 15% de las TVS se propagan a venas profundas), pero presentan diferencias en su etiología, sintomatología e historia natural^{106,107} (tabla 1).

Tabla 1. Principales diferencias entre tromboflebitis y flebotrombosis (TVP).

	Tromboflebitis	Flebotrombosis (TVP)
Etiología	Inflamación pared venosa	Tríada de Virchow*
Coagulación intravascular	Causa 2 ^{aria}	Causa 1 ^{aria}
Factores de riesgo de ETV	No habitualmente	Muy frecuentes
Trombo	Plaquetas (blanco/mixto)	Fibrina (rojo)
Estabilidad del trombo	Estable	Inestable
Sintomatología	Muy evidente	Inespecífica
Complicaciones	Infrecuentes	Frecuentes
Secuelas	Poco habituales	Habituales

* Disfunción endotelial, hipercoagulabilidad y éstasis circulatorio.

Las TVP se localizan mayoritariamente en las extremidades inferiores y suelen tener su origen a nivel sóleo¹⁰⁸. Se clasifican como centrales cuando se distribuyen en pelvis y trayectos ílico o femoral, y como periféricas cuando se extienden en sentido descendente desde la vena poplítea. Pueden ser agudas o crónicas y en su evolución presentar o no complicaciones¹⁰⁹.

La TVP no solamente aparece en pacientes graves, hospitalizados y quirúrgicos, sino también en enfermos de causa médica, con patología menos severa e incluso en la población sana^{27,36,110}. Su incidencia es elevada^{5,8}, y al igual que en el caso del TEP, su diagnóstico requiere también de un elevado índice de sospecha debido a que los síntomas y signos que presenta pueden ser muy inespecíficos^{106,107} (tabla 2).

Tabla 2. Semiótica de la TVP en extremidades inferiores.

Síntomas y signos
Dolor, pesadez, edema, eritema, prurito
Aumento del perímetro de la extremidad y de su red venosa superficial
Trayecto venoso indurado y doloroso
Signos de Homans, Olow y Lowenberg positivos (en decúbito)
Dolor en la pantorrilla, que aumenta con la bipedestación, la marcha y las maniobras de Valsalva
Dolor en la fosa polítea si la TVP ha alcanzado la vena homónima
Dolor inguinal y/o femoral si la TVP asciende hasta este nivel
En posición erguida, tonalidad cerúlea en la extremidad afectada y mayor turgencia de las venas pretibiales (Signo de Pratt)
Puede complicarse y causar <i>flegmasia dolens</i> y necrosis venosa

En la historia natural de la TVP se deben tener en especial consideración: a) El riesgo de embolización a los vasos pulmonares (TEP), presente hasta en un 40% de los casos de TVP y con una elevada mortalidad global^{3,5}. Y b) La aparición a largo plazo de insuficiencia venosa crónica (síndrome postrombótico –SPT-) como consecuencia de las alteraciones estructurales endovasculares que el propio trombo ha originado, y que puede aparecer también hasta en un 40% de las TVP centrales¹¹.

Por lo tanto, un diagnóstico y tratamiento precoces de la TVP podrán reducir tanto la incidencia de TEP y la elevada mortalidad a este asociada, como la aparición de SPT, para lo cual, y dada la inespecificidad de sus manifestaciones clínicas, será recomendable evaluar los contingentes de ETV y establecer un adecuado índice de sospecha en los pacientes en situación riesgo elevado.

1.6 Momento diagnóstico de la ETV

a) Tromboembolismo pulmonar (TEP)

Salvo los casos en que la semiótica del paciente con TEP impresiona de gravedad (vg: síncope, disnea súbita), la habitual inespecificidad de sus manifestaciones clínicas suele dar lugar a una demora en su diagnóstico. Así por ejemplo, entre el 17% y el 30,4% de los episodios se diagnostican transcurridos 7 ó más días desde el síntoma inicial, el 19,7% se confirman entre los días 5º al 10º y hasta el 16,2% pasados estos, habiéndose descrito un mayor retraso en el paciente médico y con una o más enfermedades asociadas, especialmente si estas son de índole cardiorrespiratoria^{59,112,113}.

En algunos trabajos se ha observado que el diagnóstico precoz del TEP reduce su mortalidad¹¹⁴⁻¹¹⁶, pero otros estudios no han demostrado una relación tan clara^{117,118}. Las diferencias entre los grupos analizados (vg: comorbilidad, edad), el número de diagnósticos no concluidos, el distinto nivel de gravedad y finalmente el régimen terapéutico prescrito, podrían explicar estas discrepancias¹¹⁹⁻¹²¹. No obstante, teniendo en cuenta que hasta el 50% de la mortalidad por TEP se produce antes del 5º día de su diagnóstico¹²², y que en el paciente anciano suelen coexistir patologías crónicas que comparten semiótica con el TEP e incrementan además su mortalidad, resulta aconsejable contemplar precozmente este diagnóstico diferencial en proyectos en situación de riesgo y clínica compatible.

b) Trombosis venosa profunda (TVP)

Aproximadamente un 64% de los casos de TEP se confirman antes del 5º día del síntoma inicial y un 12% pasada la primera semana, pero solo el 47% de los casos de TVP son diagnosticados durante los 5 primeros días del episodio y hasta el 21% lo son pasados los siete^{5,59,112,113,122}. En el paciente anciano, la coexistencia de patología neurológica, vascular, o reumática, y una comunicación difícil por una parte; y una atención limitada al síntoma dolor y una escasa sensibilidad para la ETV de los facultativos que atienden estos enfermos por otra, pueden enmascarar la expresividad clínica de dicha ETV (lo que se confirma por la elevada frecuencia de episodios asintomáticos de TVP -hasta el 40%-), y explicar esta mayor demora en el diagnóstico de la TVP respecto al del TEP¹²³.

1.7 Mortalidad

La mortalidad media por todas las causas en la ETV es del 3,9%, y varía del 2,4% para los casos de TVP al 11,6% en los de TEP, su manifestación más grave⁵. En el paciente con TEP viene determinada fundamentalmente por la inestabilidad hemodinámica en el momento del diagnóstico, y ésta se define como la hipotensión arterial sistólica de 90 mmHg. o menos o la caída de 40 mmHg. o más respecto las sistólicas habituales del enfermo, condiciones que deben ser mantenidas durante 15 minutos o más y sin otra causa que las justifique¹²⁴.

En estas circunstancias, la mortalidad varía del 3% al 15% para el TEP hemodinámicamente estable y del 15% hasta el 58,3% para el inestable¹²⁵⁻¹²⁸, y parámetros relacionados con la afectación hemodinámica como son la presencia de disfunción del ventrículo derecho¹²⁹⁻¹³¹ o la elevación de determinados marcadores de daño miocárdico también se han relacionado con una mayor tasa de fallecimientos¹³²⁻¹³⁵. Pero existen otros predictores independientes de mortalidad por TEP (clínicos en este caso), como son la edad superior a 70 años, la insuficiencia cardíaca, la patología respiratoria crónica y el cáncer, la alteración del estado mental, la hipoxemia (determinada por una $p_aO_2 < 60\text{mmHg}$. o una saturación de oxígeno $< 90\%$), los antecedentes de ETV, la inmovilización previa de ≥ 4 días, el sexo masculino, la raza negra, y los signos de insuficiencia cardiorrespiratoria taquicardia y taquipnea superiores a 110 latidos y 30 inspiraciones por minuto respectivamente¹³⁶⁻¹³⁸.

Por lo tanto y basándonos en que: a) El 50% de los estudios necrópsicos suelen mostrar resultados no esperados¹³⁹. b) El 40% de las TVP se acompañan de TEP silente³. c) El TEP presenta, utilizando los criterios de Goldman y cols.¹⁴⁰, una discordancia clínico-patológica específica muy superior a la media (64,8%-68,4% vs 33,9%-48,4% respectivamente)^{141,142}. Y d) Diversas series necrópsicas confirman una sospecha *ante mortem* de TEP de solo un 11%-19,7%^{143,144} que únicamente aumenta hasta un 30%-49% en el caso de los pacientes hospitalizados (en especial por causa no quirúrgica^{145,146}), por todo ello, resulta aconsejable incrementar el índice de sospecha de TEP en los pacientes en riesgo para reducir así la tasa de infradiagnósticos y por extensión la mortalidad por dicha enfermedad.

1.8 Morbilidad

Hasta ahora hemos valorado globalmente para la ETV, y en especial para el TEP, la incidencia, distribución y mortalidad por grupos de edad y ámbito diagnóstico. Pero una vez superada la fase aguda del episodio tromboembólico, no resulta infrecuente la aparición de complicaciones directamente relacionadas con la propia ETV como son la recurrencia de la enfermedad (ETV_R), el desarrollo de un síndrome postrombótico (SPT) o la hipertensión pulmonar postrombótica (HPPT).

Así por ejemplo y con relación a la TVP, se ha referido que hasta un 30% de los pacientes que han sufrido una TVP presentarán recurrencia de la misma en el plazo de 10 años¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, y que alrededor del 30% de los enfermos que la han padecido (TVP) desarrollarán un síndrome postrombótico dentro de los 5 años posteriores al evento trombótico¹⁵⁰, de los cuales un 10% será severo¹⁴⁹⁻¹⁵¹ y cuya incidencia seguirá aumentando con el paso del tiempo¹⁵².

Y respecto al tromboembolismo pulmonar, se ha observado que: a) Tras un episodio de TEP, hasta un 50% de los pacientes sin tromboprofilaxis secundaria pueden padecer una recurrencia de la enfermedad en los tres primeros meses, especialmente si el TEP fue idiopático¹⁵³. b) Si la primera manifestación de ETV fue un TEP, la recurrencia de la ETV es tres veces más probable que se exprese nuevamente en forma de TEP que si aquella fue una TVP¹⁵⁴.

c) Durante los 2 años siguientes al episodio de TEP, hasta un 3,8% de los enfermos desarrollarán hipertensión pulmonar postrombótica (HPPT)¹¹⁶, con una incidencia doble en los casos de TEP idiopático respecto los secundarios¹⁵⁵. Y d) La aparición de dicha HPPT puede condicionar así mismo y dependiendo de su gravedad la tasa de mortalidad a medio plazo, la cual se ha descrito del 12% en los pacientes con una presión en la arteria pulmonar (PAP) <30 mmHg. y del 50% si dicha PAP supera los 50 mmHg.^{156,157}.

1.9 Diagnóstico de la ETV

La ETV no solo supone una complicación en el curso evolutivo del paciente grave, quirúrgico y hospitalizado, sino que también afecta al enfermo de causa médica y a la población sana, pero la baja sensibilidad y especificidad de sus síntomas y signos suele condicionar una confirmación tardía de la misma y probablemente una elevada tasa de infradiagnósticos.

Con el objetivo de mejorar la eficacia diagnóstica y disminuir el coste de pruebas innecesarias, en los últimos años se han desarrollado diversos algoritmos basados en la combinación de modelos clínicos, determinación de dímero D y pruebas de imagen para facilitar la elección de la estrategia más adecuada en el paciente con sospecha de ETV, y que se exponen brevemente.

a) Modelos clínicos

Las escalas clínicas combinan signos, síntomas y factores de riesgo de ETV con la finalidad de establecer una probabilidad diagnóstica de padecer TVP y/o TEP en los sujetos seleccionados. Entre las más extendidas están la de Wells y la de Ginebra¹⁵⁸⁻¹⁶¹ (tablas 3-5), y a menudo constituyen la base de los algoritmos diagnósticos de ETV. Estas escalas están estandarizadas, son fácilmente reproducibles y se ha comprobado que incrementan la eficacia diagnóstica respecto al juicio clínico, por lo que constituyen actualmente el primer paso en el proceso diagnóstico de la ETV^{162,163}.

Tabla 3. Modelo probabilístico de Wells para TVP.

Características clínicas	Valor
Cáncer activo	1
Paresia, parálisis o inmovilización de una extremidad	1
Encamamiento reciente de ≥ 3 días o cirugía mayor en los 3 meses previos	1
Dolor a la presión en el trayecto del sistema venoso profundo	1
Tumefacción en toda la extremidad	1
$\uparrow \emptyset$ de la extremidad de ≥ 3 cts., (10cts. por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema en la extremidad sintomática	1
Venas superficiales colaterales no varicosas	1
Antecedente documentado de TVP	1
Diagnóstico alternativo al menos tan probable como TVP	-2

Valores/probabilidad clínica: <1: baja; 1-2: moderada; ≥ 3 : alta

Tabla 4. Modelo probabilístico de Wells para TEP.

Características clínicas	Valor
Signos y síntomas de TVP	3
TEP al menos tan probable como otro diagnóstico	3
Frecuencia cardíaca > 100 lat/min.	1,5
Inmovilización de ≥ 3 días o cirugía mayor en los 3 meses previos	1,5
Antecedentes de ETV	1,5
Hemoptisis	1
Cáncer activo	1

Valores/probabilidad clínica: <2: baja; 2-6: moderada; ≥ 7 : alta

Tabla 5. Modelo probabilístico de Ginebra para TEP.

Características clínicas	Valor
Edad > 65 años	1
ETV previa	3
Cirugía o fractura en el mes anterior	2
Cáncer activo	2
Dolor en una pierna	3
Hemoptisis	2
Frecuencia cardíaca 75-94 lat/min.	3
Frecuencia cardíaca ≥ 94 lat/min.	5
Dolor en sistema venoso profundo a la palpación y edema en la pierna	4

Valores/probabilidad clínica: <3: baja; 4-10: moderada; ≥ 11 : alta

b) Dímero-D

El dímero-D (DD) es un producto de degradación de la fibrina y la ausencia de valores elevados prácticamente descarta la trombosis. Como método de despistaje presenta una elevada sensibilidad y una baja especificidad, por lo que su utilidad radica en su alto valor predictivo negativo (VPN) y por lo tanto para la exclusión de enfermedad trombótica^{163,164}.

Pero diversos factores como la técnica de determinación, situación clínica del enfermo, duración de los síntomas, localización de la ETV y tratamiento anticoagulante influyen en la sensibilidad de la técnica. Con la edad avanzada se ha observado, además, un aumento fisiológico de las concentraciones de DD que permite no aconsejar, por encima de los 80 años, su determinación rutinaria para la exclusión de ETV dada la baja probabilidad de obtener un DD negativo en pacientes muy provecos^{165,166}.

c) Técnicas de imagen

Una vez establecido un índice de sospecha razonable de ETV, esta debe confirmarse por métodos objetivos, los cuales varían según se trate de TVP o TEP.

c.1) Trombosis venosa profunda (TVP)

c.1.1) Flebografía (FLB)

Es una prueba muy exacta y hasta hace pocos años se consideró la de referencia, pero es invasiva y no está exenta de dificultades técnicas y complicaciones¹⁶⁷. Actualmente está indicada en pacientes con alta probabilidad clínica de TVP pero en los que la ecografía venosa con compresión es no concluyente o incluso negativa.

c.1.2) Ecografía venosa con compresión (EVC)

Hoy representa la exploración de elección en el diagnóstico de TVP. Permite la visualización del trombo y la no compresibilidad del trayecto venoso estudiado confirma la TVP. En el sector proximal tiene una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 95%-100%, y la adición del sistema dópler mejora la sensibilidad (aunque no la especificidad). Tiene sus principales limitaciones en la TVP de localización distal, en extremidades superiores y en los casos de TVP recurrente en una misma extremidad^{168,169}.

Recientemente se han incorporado otras técnicas de visualización vascular como son la angio-tomografía computarizada (ATC) en fase venosa y la angiorresonancia magnética (ARM). Son pruebas muy fiables, que permiten además establecer un diagnóstico diferencial y tienen unas elevadas sensibilidad, especificidad y concordancia con la EVC^{170,171}.

c.2) Tromboembolismo pulmonar (TEP)

c.2.1) Radiografía de tórax

Es imprescindible en cualquier paciente con sintomatología cardiopulmonar, pero en el TEP resulta, al igual que la gasometría y la electrocardiografía, muy inespecífica¹⁷².

c.2.2) Ecografía venosa con compresión

Constituye una prueba en la estrategia diagnóstica del TEP, dado que alrededor del 80% de los casos de TEP tienen su origen en las extremidades inferiores y en un 30%-50% de los TEP confirmados se detecta TVP residual^{4,173-175}. En definitiva pues, en determinados pacientes con alta sospecha de TEP, una EVC positiva para TVP puede obviar la necesidad de otras pruebas complementarias.

c.2.3) Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión

Hasta hace poco tiempo ha sido la prueba más utilizada en el diagnóstico del TEP. Detecta los defectos de perfusión distal que este genera en la vasculatura pulmonar, pero la ausencia de circulación puede ser debida también diversas causas, y por esta razón se han tenido que definir unos patrones de alta probabilidad de TEP con una especificidad muy elevada¹⁷⁶.

Datos del *Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*^{177,178} pusieron de manifiesto que la proporción de pacientes con GP no concluyente alcanza el 73,5%, pero que la especificidad de las dos categorías diagnósticas (GP de alta probabilidad para la confirmación de TEP y GP normal o de muy baja probabilidad para su exclusión) es del 97,7%. Estos resultados confirman la GP como una prueba útil para el diagnóstico de TEP, especialmente en el caso de pacientes con insuficiencia renal o alergia al contraste yodado y en las embarazadas con EVC negativa, pero hasta en un 26,5% de los pacientes se requerirá confirmación diagnóstica por otros métodos de imagen.

c.2.4) Angio-tomografía computarizada (ATC)

Los estudios practicados con un aparato monodetector tienen una sensibilidad del 88% y una especificidad del 90% en arterias proximales, pero que se reduce hasta el 21% en las subsegmentarias^{179,180}. Con los sistemas multidetector se alcanza una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% , con un valor predictivo positivo (VPP) del 96% y 92% respectivamente en los pacientes con sospecha clínica alta o media según la escala de Wells, y un valor predictivo negativo (VPN) del 96% en el caso de sospecha clínica baja o media aplicando la misma escala, habiéndose conseguido además mejorar la precisión de la técnica en los tramos vasculares más distales^{181,182}.

La ATC tiene también como ventajas añadidas el facilitar un diagnóstico alternativo, identificar factores de mal pronóstico, diferenciar un TEP antiguo y permitir, en casos necesarios, la realización de una flebografía en fase venosa sin la necesidad de administrar contraste adicional^{179,180,183}.

c.2.5) Arteriografía pulmonar (AP)

Al igual que la flebografía en el caso de la TVP, la AP ha sido hasta hace pocos años la prueba referente para la confirmación diagnóstica de TEP, pero es una prueba invasiva, no exenta de complicaciones, limitada a pocos centros hospitalarios y con escasa sensibilidad en la identificación de TEP en ramas arteriales subsegmentarias¹⁸⁴.

Otras pruebas diagnósticas de TEP son la ecocardiografía transtorácica (ETT) y la angiorresonancia magnética (ARM). La primera está ampliamente distribuida, es asequible e inocua y tiene un elevado valor predictivo negativo (VPN) en pacientes hemodinámicamente inestables, permitiendo a su vez establecer diagnósticos alternativos. Y la segunda ofrece las mismas ventajas que la ATC sin necesidad de administrar radiación ionizante, aunque con sus mismas limitaciones en los tramos arteriales subsegmentarios y estando mucho menos disponible¹⁸⁵⁻¹⁸⁷.

d) Algoritmos diagnósticos

Al sospechar ETV, el primer paso debe ser la evaluación de los factores de riesgo y del conjunto de síntomas y signos que presente el paciente. La combinación de: a) La probabilidad diagnóstica estimada según los modelos clínicos respectivos (para TVP o TEP); b) Las concentraciones de DD determinadas mediante técnicas sensibles; Y c) Los resultados aportados por las pruebas de imagen, constituyen la base de la aproximación racional al diagnóstico de ETV y de los diversos algoritmos diagnósticos más empleados actualmente¹⁸⁸⁻¹⁹⁵. En caso de sospechar TEP inestable, esto es, cuando el paciente se presenta en *shock* o hipotensión arterial sostenida y no atribuible a otra causa, se ha propuesto un algoritmo específico¹⁶³ (figuras 1-3).

Figura 1. Aproximación diagnóstica al paciente con sospecha de TEP estable.

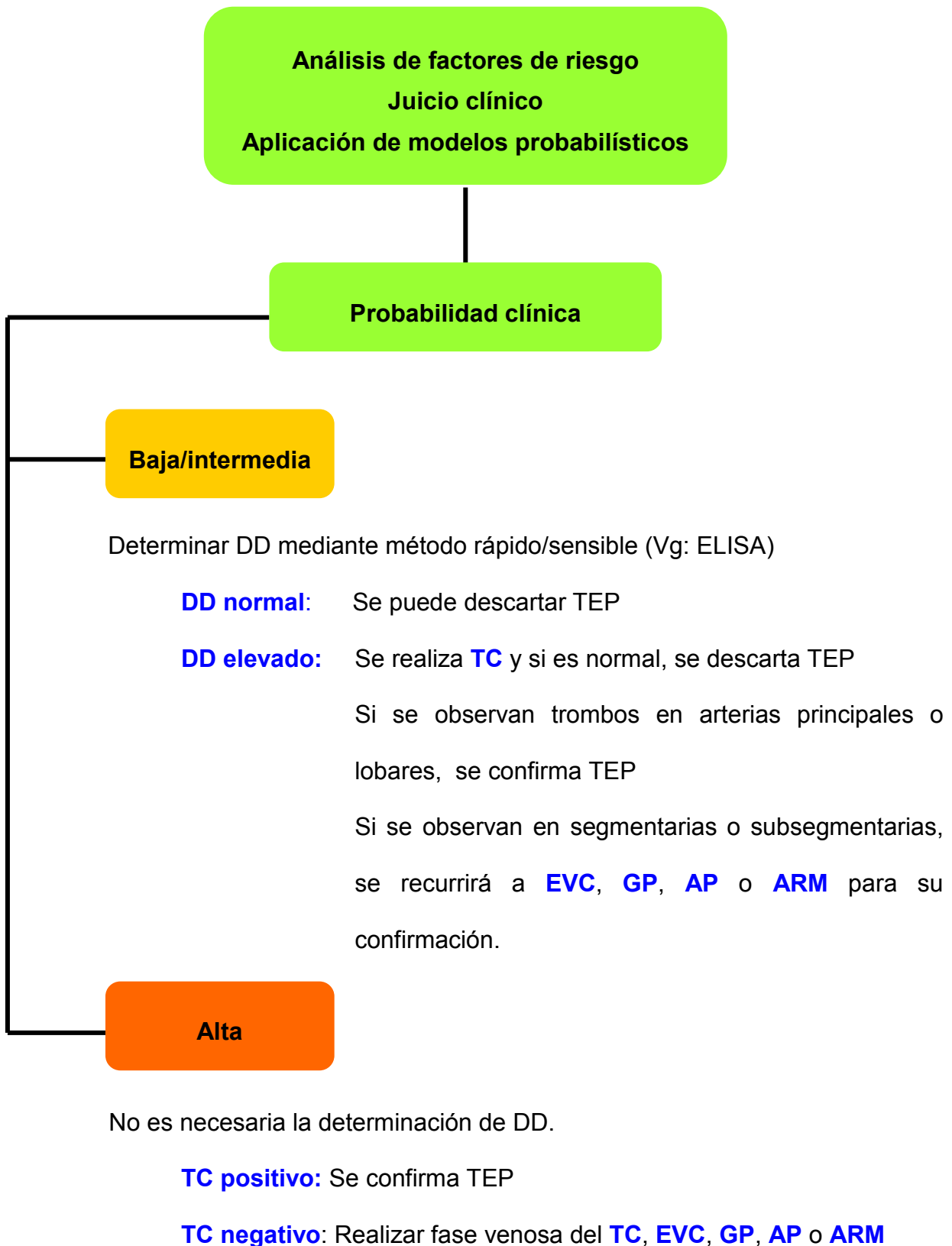


Figura 2. Aproximación diagnóstica al paciente con sospecha de TEP inestable.

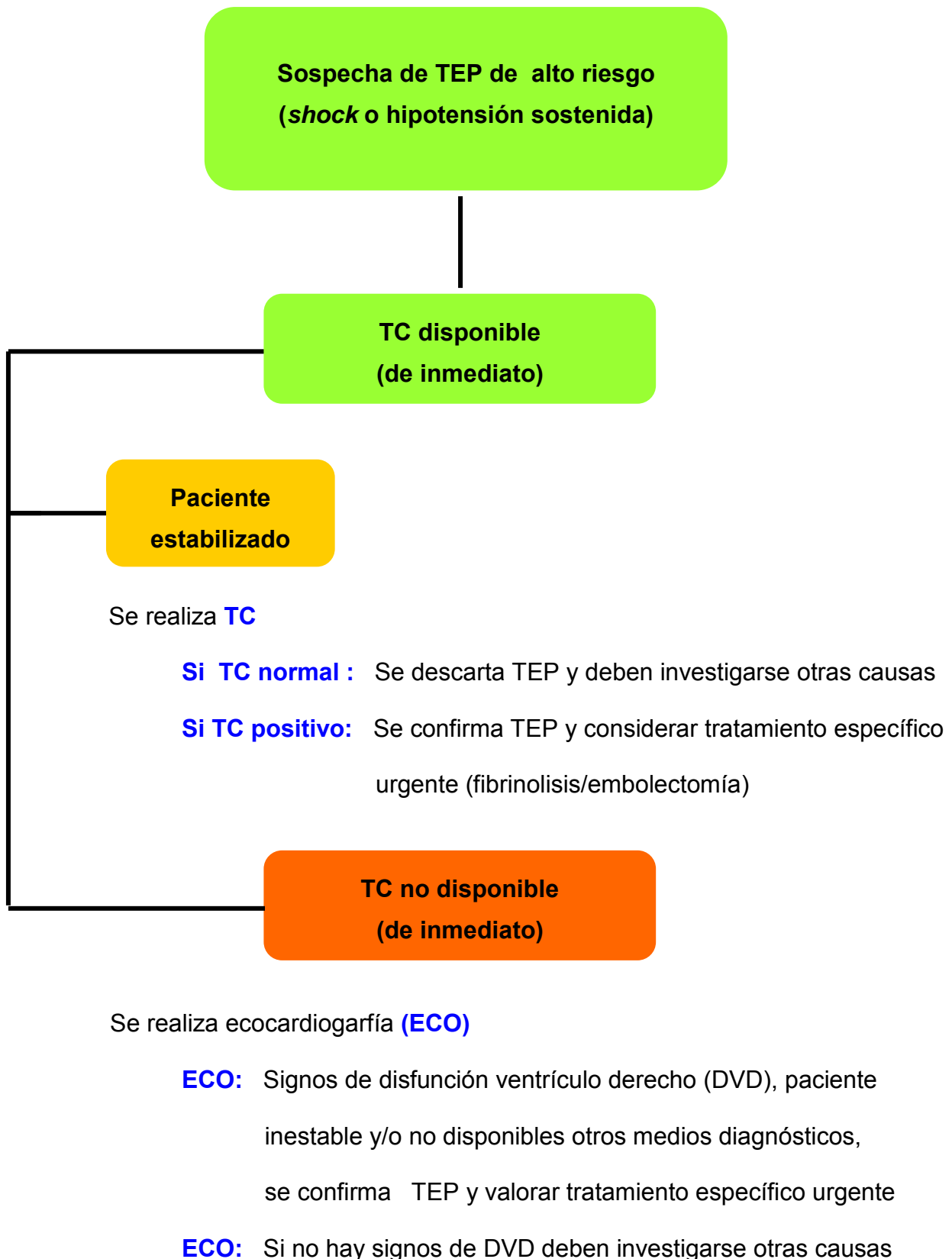
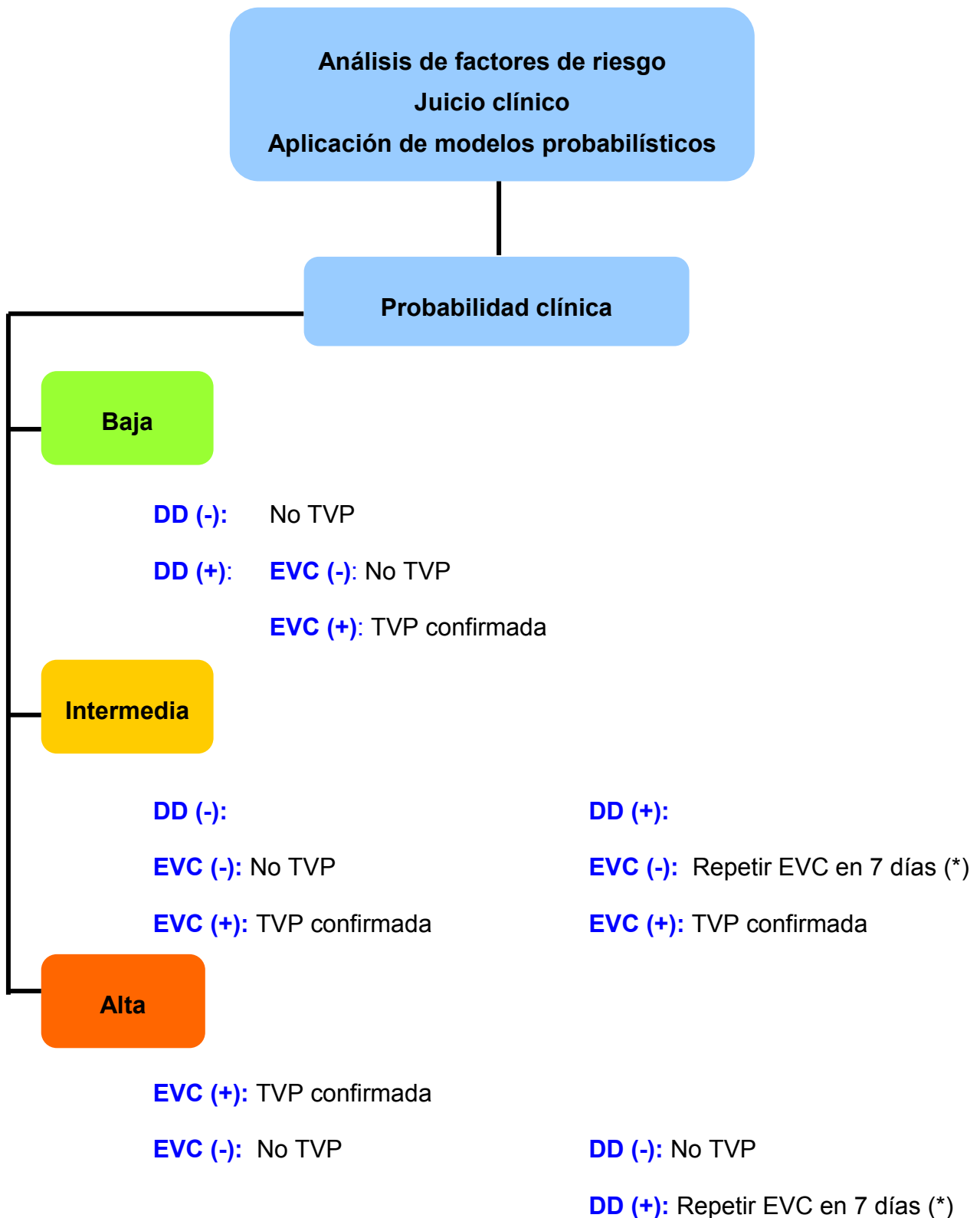


Figura 3. Aproximación diagnóstica al paciente con sospecha de TVP



(*) Dado que en estos grupos hasta el 15% desarrollan TVP durante este período¹⁹⁵.

1.10 Pronóstico de la ETV

a) Tromboembolismo pulmonar (TEP)

El TEP constituye la manifestación más grave de ETV y tiene una elevada mortalidad⁵, cuyo principal determinante es la inestabilidad hemodinámica en el momento del diagnóstico¹²⁶. No obstante, la reserva cardiocirculatoria, la respuesta neurohormonal y la presencia de patología asociada condicionarán la capacidad de reacción del paciente frente a esta situación, lo que se traducirá en una tasa de fallecimientos variable según las series.

Aunque la mayoría de enfermos con TEP se presentan hemodinámicamente estables, la mortalidad en este grupo resulta también elevada^{196,197}, lo cual ha dado lugar en los últimos años al estudio de diversos parámetros que contribuyan a establecer un pronóstico del enfermo con TEP sin afectación hemodinámica grave y faciliten por lo tanto la toma de decisiones terapéuticas. Actualmente se recomienda efectuar dicha valoración pronóstica a todo paciente con TEP y los principales predictores estudiados pueden agruparse en biológicos, funcionales y clínicos¹⁶³.

a.1) Parámetros biológicos

Han sido varios los parámetros analizados con relación al TEP y su evolución a corto plazo, pero los más estudiados son el péptido natriurético cerebral (PNC), las troponinas (Tn) y el dímero D (DD).

a.1.1) Péptido natriurético cerebral (PNC)

El PNC tiene una vida media corta y fue inicialmente utilizado para el despistaje de la disnea de origen cardíaco^{198,199}, pero valores elevados del mismo también se han relacionado con la disfunción severa del ventrículo derecho (DVD) y con el TEP de peor evolución y mayor mortalidad²⁰⁰⁻²⁰². Debido a su alto VPN (>95%), su principal utilidad radica actualmente en la identificación, una vez excluida la ICC, de los pacientes con bajo riesgo²⁰³.

a.1.2) Troponinas (Tn)

En los pacientes con TEP, la presencia de concentraciones elevadas de troponinas (Tn) como marcadores de daño miocárdico ha sido ampliamente descrita como factor de mal pronóstico y predictivo de mortalidad²⁰⁴⁻²⁰⁶, incluso en los casos de TEP hemodinámicamente estables^{135,197}.

El porcentaje de enfermos con concentraciones elevadas de Tn varía sensiblemente en función del punto de corte aplicado y de la forma de presentación del TEP^{133,207}, pero aumentos discretos de estas parecen ser también premonitorios de inestabilidad hemodinámica a corto plazo¹³⁴. Por lo tanto, y teniendo en cuenta el alto VPN de las Tn (>98%), podría considerarse su determinación seriada durante las primeras 12-24 horas del episodio dadas sus implicaciones pronósticas, aunque sus elevaciones son más discretas y tardías que en la patología coronaria²⁰⁴.

a.1.3) Dímero D (DD)

Como método de despistaje, el dímero D (DD) presenta una elevada sensibilidad y una baja especificidad, lo cual le confiere un elevado valor pronóstico negativo (VPN) y por extensión una gran capacidad para excluir ETV. El DD puede hallarse elevado en numerosas situaciones clínicas, existen diversas técnicas para su determinación, y la sensibilidad de estas se ve influenciada por circunstancias relacionadas tanto con el paciente (vg: edad, ETV previa) como con la propia ETV (vg: extensión, duración y/o tratamiento de la misma)²⁰⁸⁻²¹⁰ (tablas 6 y 7).

Tabla 6. Situaciones en que puede estar elevado el DD.

ETV	Insuficiencia renal
Embarazo	Cirrosis hepática
Cirugía	Neoplasia
Traumatismo	Sepsis
Quemaduras graves	Senectud
Enfermedad vascular cerebral aguda	Síndrome coronario agudo

Tabla 7. Principales métodos de determinación del DD.

Técnica	Sensibilidad	Especificidad
ELISA	Alta	Baja
Aglutinación de partículas de látex	Intermedia	Intermedia
Aglutinación de hematíes	Alta/intermedia	Intermedia
Inmunofiltración	Alta/intermedia	Baja/intermedia
Inmunoturbidimétricas	Alta	Intermedia

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

Pero además y según algunos estudios recientes, el DD parece que también puede resultar útil como factor pronóstico de la ETV. Así por ejemplo, se ha observado que concentraciones persistentemente elevadas de DD tras suspender la anticoagulación se relacionan con un incremento en la tasa de recurrencia de ETV²¹¹; y que valores muy elevados se corresponden con una mayor mortalidad tanto a muy corto plazo (15 días) como a los 3 meses^{212,213}. No obstante, las diferencias poblacionales, metodológicas y de técnicas de determinación aplicadas no permiten aún extraer conclusiones en firme.

a.2) Disfunción del ventrículo derecho (DVD)

La brusca elevación de la presión pulmonar debida a un episodio agudo de TEP genera alteraciones inmediatas en la circulación menor que se traducen en signos indirectos de sobrecarga derecha, como son la dilatación e hipocinesia del ventrículo derecho, la insuficiencia tricuspídea, la falta de colapso inspiratorio de la vena cava inferior o el movimiento paradójico del septo interventricular²¹⁴⁻²¹⁶.

La mortalidad del TEP que se presenta con inestabilidad hemodinámica es muy elevada, pero la mayoría de los pacientes con TEP se hallan hemodinámicamente estables en el momento de su diagnóstico^{196,217}. La tasa de muertes por TEP estable sin DVD se sitúa alrededor del 3%, pero la existencia de DVD incrementa dicha tasa hasta el 15%^{126,214,215}.

Por lo tanto, la presencia de DVD en enfermos con TEP hemodinámicamente estable permite obtener datos en cuanto al pronóstico del mismo y puede ayudar también al manejo terapéutico de estos pacientes en base a la existencia o no de dicha disfunción.

a.3) Modelos clínicos

El TEP es una enfermedad potencialmente fatal, que requiere un adecuado manejo y en la que, pese a la demostrada efectividad del tratamiento anticoagulante, se observa una tasa de mortalidad que puede variar del 3% en los pacientes estables sin DVD al 58% en los enfermos inestables hemodinámicamente o superar incluso el 90% en los episodios con paro cardiorrespiratorio secundario^{126,196,217,218}.

Conocer los parámetros relacionados con un mayor número de muertes en los pacientes con TEP permitirá establecer una aproximación pronóstica de dicha enfermedad y optimizar así su manejo y tratamiento iniciales. Basándose en diversos predictores independientes de mortalidad²¹⁹⁻²²³, se han desarrollado modelos pronósticos que permiten evaluar el riesgo de efectos adversos o muerte a corto plazo de los pacientes con TEP, siendo los más empleados en la actualidad el de Ginebra, el *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) y más recientemente la versión simplificada del mismo (*Simplified PESI –sPESI*)^{137,224-226} (tablas 8-10).

Tabla 8. Pronóstico del TEP: escala de Ginebra.

Predictores	Puntuación asignada
Cáncer	+2
Insuficiencia cardíaca	+1
ETV previa	+1
TAS < 100 mmHg.	+2
p _a O ₂ <60 mmHg.	+1
TVP confirmada por EVC	+1

TAS: tensión arterial sistólica. p_aO₂: presión arterial de oxígeno. Puntos (Riesgo): ≤2 (bajo); ≥3 (elevado). EVC: ecografía venosa con compresión.

Tabla 9. Pronóstico del TEP: escalas PESI/sPESI.

Predictores	PESI	sPESI
	Puntuación asignada	
Edad (años)	Edad (en años)	(>80 años) +1
Sexo masculino	+10	-
Cáncer	+30	+1
Insuficiencia cardíaca	+10	+1
Neumopatía crónica	+10	
FC \geq 110 latidos/min	+20	+1
TAS <100 mmHg.	+30	+1
FR \geq 30 inspiraciones/min	+20	-
T ^a < 36 °C	+20	-
Estado mental alterado	+60	-
SatO ₂ <90 mmHg.	+20	+1

FC: frecuencia cardíaca. TAS: tensión arterial sistólica. FR: frecuencia respiratoria. T^a: temperatura. SatO₂: saturación de oxígeno de la hemoglobina. Puntos (Riesgo) - PESI: <65 (muy bajo); 66-85 (bajo); 86-105 (intermedio); 106-125 (elevado); >125 (muy elevado); sPESI: 0 (Bajo); \geq 1 (elevado).

Tabla 10. TEP: Riesgo comparado según escala aplicada.

Riesgo: Odds ratio (95%IC)	Ginebra	PESI	sPESI
	Efectos adversos* (a 3 meses)	Mortalidad (al mes)	Mortalidad (al mes)
Muy bajo	-	1,1 (0,7-1,7)	2,1 (0,2-4,5)
Bajo	2,2 (0,9-5,6)	3,1 (2,5-4,0)	2,7 (0,6-4,9)
Intermedio	-	6,5 (5,5-7,6)	5,4 (2,8-8,1)
Elevado	26,1 (18,0-36,2)	10,4 (9,0-11,9)	10,3 (6,2-14,3)
Muy elevado	-	24,5 (22,7-26,9)	22,2 (15,4-29,0)
VPN	98 (94-99)	97,5 (95,5-99,1)	99 (97,9-100)
Sensibilidad	58 (36-77)	88,5 (81,4-95,5)	96,1 (91,9-100)

*Efectos adversos: mortalidad, hemorragia mayor o ETV recurrente. VPN: valor predictivo negativo. Modificado de Jiménez et al²²⁶ y Nendaz y cols²²⁴.

Finalmente y por lo expuesto en este apartado de pronóstico del TEP, podemos concluir que, además del estado general del enfermo en el momento de efectuar el diagnóstico, la forma de presentación del TEP y la repercusión hemodinámica que este genere, otros parámetros pueden resultar útiles (por su elevado VPN) en la valoración del paciente de bajo riesgo de mortalidad a corto plazo. Con respecto al grupo de edad muy avanzada que estudiamos en este trabajo, resulta obvio que por su idiosincrasia muchos serán los que se hallen en situación de riesgo elevado.

b) Trombosis venosa profunda y síndrome postrombótico

En el pronóstico de la TVP se deben considerar, por una parte y como ya hemos descrito en apartados anteriores, el riesgo de embolización del trombo a la vasculatura pulmonar (TEP); y por otra, el desarrollo de un síndrome postrombótico (SPT), cuya incidencia es también elevada pero que debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y de los criterios diagnósticos aplicados, no está bien establecida.

El SPT es una complicación crónica de la TVP cuyos principales mecanismos patogénicos son la hipertensión venosa debida a la insuficiencia valvular, la persistencia de material trombótico en el vaso afectado, y las alteraciones microvasculares y linfáticas secundarias^{227,228}. Se caracteriza por una serie manifestaciones clínicas como pesadez, dolor, hiperpigmentación e incluso ulceraciones cutaneas que reducen la calidad de vida del paciente^{229,230}, y su incidencia varía del 15% al 56,3% entre el primer y segundo año del episodio de TVP según las series²³¹⁻²³⁵.

La sospecha de SPT puede requerir en ocasiones una exploración anatómica y funcional detalladas, pero en la práctica clínica, en un paciente con semiótica compatible y antecedente documentado o altamente probable de TVP, el diagnóstico puede establecerse en base a la presencia de signos y síntomas típicos²²⁸.

Para facilitar el trabajo de campo, Villalta y Prandoni^{236,237} desarrollaron una escala probabilística con el objeto de facilitar el diagnóstico del SPT y el evaluar el grado de severidad del mismo, mejorar el manejo del paciente con esta enfermedad, y contribuir a racionalizar la indicación de pruebas complementarias (tabla 11).

Tabla 11. Escala de Villalta-Prandoni para la valoración de SPT.

Síntomas	Signos	
Cada parámetro puntúa entre 0 (ausente) y 3 (severo)		
Pesadez	Edema pretibial	Eritema
Calambres	Piel indurada	Dolor a la compresión
Dolor	Hiperpigmentación	Ulceración
Prurito	Éstasis venoso	
Parestesias		

Puntuación (en 2 determinaciones consecutivas)/SPT
 <5: SPT ausente; 5-14: SPT moderado; ≥15: SPT severo

Recientemente se ha subdividido la categoría de SPT moderado según el modelo inicial (con una puntuación entre 5 y 14) en otras dos que son leve (para notas de 5 a 9) y moderado propiamente dicho (para valores de 10 a 14), y establecido también la validez del diagnóstico como resultado de una única valoración²³⁸⁻²⁴⁰.

A pesar de que se han desarrollado otras escalas predictivas²⁴¹, debido a su fiabilidad interobservador, su validez en establecer la afectación del SPT en la calidad de vida del enfermo, la correlación que presenta con las alteraciones anatómicas y funcionales de la vena afectada, y por su sensibilidad para apreciar cambios en la evolución del propio SPT^{242,248}, la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* ha recomendado recientemente la estandarización de la escala de Villalta para el diagnóstico y pronóstico del SPT²⁴⁹.

Como factores de riesgo para el desarrollo de SPT se han descrito la edad avanzada, el sexo masculino, la localización central (femoral e ilíaca), la recurrencia de la trombosis, la obesidad, la persistencia de concentraciones elevadas de DD y la anticoagulación subóptima durante los primeros meses de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK)^{234,250,251}, pero con resultados diferentes según los estudios²⁵²⁻²⁵⁵.

Por lo tanto: a) Conocer las características clínicas que definen a los pacientes de mayor riesgo para desarrollar SPT y evaluarlos periódicamente mediante una escala predictiva que haya demostrado su efectividad. b) Realizar un control intensivo de la anticoagulación a la que han sido sometidos (especialmente en los primeros meses). Y c) Promover la movilización precoz y la aplicación de medias de compresión elástica desde las fases iniciales del tratamiento, contribuirá a reducir una enfermedad que presenta una incidencia elevada ya a medio plazo, que una vez establecida sigue un curso progresivo, y que afecta gravemente la calidad de vida del paciente que la padece, especialmente si, como en el trabajo que presentamos, atañe a pacientes ancianos ya funcionalmente limitados.

c) Recurrencia de la ETV

En el tratamiento de la ETV, una anticoagulación insuficiente conlleva un riesgo elevado de recurrencia de la enfermedad (ETV_R), mientras que un tratamiento adecuado reduce de manera significativa la incidencia de esta (ETV_R)²⁵⁶⁻²⁶¹. No obstante, tras un episodio de ETV y a pesar de recibir una anticoagulación adecuada, se ha observado que hasta un 6% de los pacientes pueden desarrollar ETV_R durante los 3 primeros meses de tratamiento²⁶², y que dicha ETV_R puede alcanzar una incidencia acumulada del 40% a los 10 años^{263,264}.

Si bien la TVP recurrente (TVP_R) favorece la aparición de síndrome postrombótico (SPT)^{265,266}, la recurrencia del TEP (TEP_R) presenta una mayor gravedad puesto que predispone a la hipertensión pulmonar postrombótica (HPPT)²⁶⁷ e incrementa sensiblemente la mortalidad de este grupo de pacientes²⁶⁸⁻²⁷⁰, por lo que una correcta identificación de los enfermos con un contingente elevado de ETV_R facilitará el manejo de los mismos y contribuirá a reducir la aparición de complicaciones graves²⁷¹.

Aproximadamente la mitad de los casos de ETV suelen ser idiopáticos¹²³. La incidencia de ETV_R es muy superior en estos al compararlos con los de causa secundaria²⁷²⁻²⁷⁴, y las situaciones de riesgo tromboembólico persistente implican una mayor probabilidad de padecer ETV_R que sus homólogas de transitorio²⁷⁵.

A este respecto, Douketis et al ya definieron como factores de riesgo independientes de ETV_R a corto plazo (3 meses) el cáncer, la cardiopatía y neumopatía crónicas, y la patología gastrointestinal, neurológica, hematológica, renal, hepática y/o multisistémica, y observaron que los pacientes con TEP_R tenían mayor prevalencia de comorbilidad cardiopulmonar²⁷⁶.

Respecto a la forma de presentación de ETV, en los pacientes cuya primera manifestación fue un TEP sintomático se ha observado una mayor tasa de ETV_R al compararlos con los que debutaron con TVP^{18,277}. Además, algunos pacientes diagnosticados de TVP presentan también TEP silente²⁷⁸⁻²⁸⁰, y la coexistencia de este último en los enfermos con TVP parece elevar el número de recurrencias de ETV^{281,282}.

En cuanto al sexo, hombres y mujeres tienen un contingente similar de desarrollar un primer episodio de ETV²⁸³⁻²⁸⁵, pero la incidencia de ETV_R parece ser algo más elevada en los hombres^{286,287}. Y en cuanto a la edad, algunos estudios han observado una relación directamente proporcional entre el aumento de esta y el riesgo de padecer ETV_R^{148,272}, mientras que en otros dicha relación se ha establecido en orden inverso^{276,288,289}.

Finalmente, se han descrito otros predictores de ETV_R como son la obesidad, el síndrome antifosfolípido y la presencia de trombofilias, la localización proximal del trombo inicial, la persistencia de concentraciones elevadas de dímero D (DD) al mes de suspender la anticoagulación, la trombosis residual, y el antecedente de ETV y síndrome posttrombótico (SPT)^{27,290-305} (tabla 12).

Tabla 12. Algunos factores relacionados con la recurrencia de ETV.

Anticoagulación insuficiente
ETV idiopática
Cáncer (especialmente metastásico y en tratamiento quimioterápico/hormonal)
Síndrome antifosfolípido y trombofilias
TVP proximal (vs distal) y en extremidades inferiores (vs superiores)
Obesidad
Dímero D (DD) persistentemente elevado tras finalizar anticoagulación
Peristencia de trombosis residual
Síndrome postrombótico (SPT)

Por lo tanto, en los enfermos de edad avanzada, además de los distintos factores de riesgo de ETV: a) La frecuente comorbilidad cardiorrespiratoria, neoplásica y neurológica que presentan podría incrementar la tasa de ETV_R y la gravedad de sus manifestaciones. b) La escasa expresividad clínica de la ETV y las concentraciones fisiológicamente elevadas de DD podrían dificultar el diagnóstico de ETV_R. c) La habitual limitación crónica de la movilidad que padecen los proyectos puede contribuir a mantener un contingente elevado de ETV_R una vez superado el episodio inicial. Y d) Su mayor fragilidad puede determinar una menor tasa de tromboprolifaxis y una anticoagulación subóptima.

1.11 Tratamiento de la ETV

a) Bases

Como se ha referido hasta ahora, la ETV es una enfermedad que presenta un elevado número de complicaciones graves, pero además es responsable de aproximadamente 300.000 fallecimientos anuales en Estados Unidos y Europa^{6,306}.

Los primeros en demostrar que la anticoagulación disminuía significativamente la recurrencia de la ETV y la mortalidad por TEP fueron Barrit et al en 1960³⁰⁷. Desde entonces, el tratamiento de dicha enfermedad se ha basado en el equilibrio entre el beneficio obtenido por una anticoagulación adecuada²⁵⁸⁻²⁶¹, y el elevado riesgo de ETV_R si esta resulta insuficiente³⁰⁸ o el de hemorragias graves e incluso fatales en los pacientes excesivamente descoagulados³⁰⁹.

Los anticoagulantes parenterales se clasifican en directos, esto es, cuando no requieren cofactores plasmáticos para ejercer su acción (vg: hirudina, argatrobán) e indirectos cuando sí los requieren. En el trabajo que presentamos y dentro de este último grupo se hará referencia tanto a la heparina no fraccionada (HNF) como a las de bajo peso molecular (HBPM), las cuales, al no tener una actividad anticoagulante intrínseca, realizan su acción activando la antitrombina (un inhibidor endógeno de varios factores de la coagulación).

Pero también se expondrán brevemente las características fundamentales de un grupo de fármacos que ejercen su acción anticoagulante inhibiendo la activación de la vitamina K, la cual resulta necesaria para la activación ulterior de otros factores de la coagulación, y que se denominan genéricamente antagonistas de la vitamina K (AVK).

a.1) Heparina no fraccionada (HNF)

La heparina no fraccionada (HNF) es una mezcla de glicosaminoglicanos con un peso molecular muy variable (entre 5 y 30 Kd) y cuya vida media depende básicamente del tamaño de las moléculas y la dosis administrada. Se trata de un anticoagulante parenteral indirecto que requiere la participación de un cofactor plasmático (la antitrombina -AT-) y cuyo principal mecanismo de acción consiste en el cambio conformacional que la unión de una cadena pentasacárida de dicha HNF genera en la molécula de AT, con lo que esta AT se convierte en un inhibidor rápido de la trombina (T)³¹⁰⁻³¹⁴.

Este pentasacárido es el responsable de la mayor parte de los efectos anticoagulantes de la HNF, pero solo alrededor de un tercio de las moléculas de HNF lo poseen^{315,316}. No obstante, las cadenas de HNF que no tienen esta fracción presentan también una inhibición de la trombina mediada por un segundo cofactor (cofactor II de la heparina –CIIH-), aunque se requieran concentraciones mayores que las habitualmente empleadas en clínica para observar su efecto³¹⁷.

El complejo HNF/AT inactiva, además de la trombina (T), los factores IX, X, XI y XII de la coagulación³¹³. La trombina y el factor Xa son los más sensibles a la inhibición mediada por HNF, y si bien para la inactivación de la trombina a través de la HNF se requiere la formación de un complejo HNF/AT/T, para la inhibición del factor Xa vía AT la HNF solo necesita unirse a la AT por un pentasacárido³¹⁸. De manera indirecta, la HNF también inhibe la activación de las plaquetas y los factores V y VIII mediada por la trombina³¹⁹⁻³²¹.

La actividad anticoagulante y la farmacocinética de la HNF resulta muy heterogénea debido a las diferencias de peso y tamaño molecular. Puede administrarse por vías endovenosa (EV) y subcutánea (SC), y una vez en el torrente circulatorio se une a proteínas plasmáticas (lo que provoca una reducción de su actividad anticoagulante respecto a ensayos *in vitro* y explica las variaciones interindividuales observadas en los pacientes tratados^{322,323}), y también a células endoteliales y macrófagos (lo que justifica su reducida vida media)³²⁴. Se elimina por dos mecanismos, uno rápido y saturable debido a la internalización y despolimerización de la HNF por las células referidas, y otro más lento, dosis dependiente y debido a la depuración renal³²⁵⁻³³¹.

La eficacia del tratamiento de la ETV con HNF depende principalmente de la dosis administrada y del tiempo empleado en obtener las adecuadas concentraciones terapéuticas determinadas por el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). De este modo, las dosis altas y las ajustadas al peso del paciente según el modelo desarrollado por Raschke y cols³³² se relacionan con una menor tasa de ETV_R que las bajas y estandarizadas; y con la administración EV se consigue mucho más rápidamente el TTPA objetivo (aproximadamente el 75% de los casos dentro de las primeras 24 horas) que con la prescripción SC. Pero el riesgo de sangrado relacionado con el tratamiento con HNF también aumenta a medida que lo hace la dosis administrada, por lo que resulta necesario llevar a cabo un estricto control del efecto anticoagulante de la HNF.

A este respecto, desde los trabajos de Basu et al³³³ y pese a las variaciones debidas a la técnica de determinación^{334,335}, una TTPA objetivo de 1.5-2,5 veces el control del paciente (o su correspondencia en unidades anti-Xa) se ha asociado con una reducción significativa de la tasa de ETV_R y también a una adecuada anticoagulación según las guías actuales del ACCP³³⁶.

a.2) Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se obtienen por despolimerización de la HNF, y con respecto a esta ejercen mayor actividad inhibitoria sobre el factor Xa que sobre la trombina, tienen una mejor relación riesgo/beneficio, poseen una farmacocinética que las hace más fácilmente manejables, no requieren monitorización (salvo en circunstancias muy especiales) y presentan menos riesgo de sangrado³³⁷⁻³⁴⁸.

Aunque la más extendida en la práctica clínica es la enoxaparina, existen varios tipos de HBPM aprobadas para su uso en Estados Unidos, Canadá y Europa (vg: dalteparina, nadroparina, etc). Las características de estas HBPM difieren según los diversos métodos de despolimerización aplicados y muestran una relación anti-Xa/anti-IIa que varía entre 2:1 y 4:1, lo que justifica que no sean intercambiables entre ellas y que tengan distintos regímenes de dosificación^{349,350}.

En general, las HBPM tienen un peso molecular bajo y presentan poca unión a proteínas plasmáticas, células endoteliales y plaquetas, lo que respectivamente explica su efecto anticoagulante más predecible y duradero, así como la menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina (TIH)³⁵⁰⁻³⁵¹. Exhiben una biodisponibilidad superior al 90% en administración SC, alcanzan su acmé de actividad anti-Xa entre las 3 y 5 horas posteriores a su administración y tienen eliminación renal³⁵²⁻³⁵⁵.

En el tratamiento de la ETV con enoxaparina se pueden emplear indistintamente dosis de 1mg/kg/12h o de 1,5mg/kg/24h³³⁶ (aunque algunos estudios han descrito una mayor reducción del tamaño del trombo y una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas en la administración fraccionada^{356,357}), y no requiere monitorización rutinaria, pese a que en determinadas circunstancias (vg: insuficiencia renal, pesos extremos o embarazo) se aconseja su realización a través del análisis de la actividad anti-Xa 4 horas después de su administración subcutánea³⁵⁸.

a.3) Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Los fármacos AVK son derivados de la cumarina y actúan inhibiendo el sistema enzimático que transforma la vitamina K en su forma activa, la cual es a su vez necesaria para para la activación de los factores II, VII, IX y X y de las proteínas C y S³⁵⁹⁻³⁶² que intervienen en la cascada de la coagulación.

Los más empleados actualmente son el acenocumarol (en España y Europa) y la warfarina (en Gran Bretaña y Estados Unidos)³⁶³, y la principal diferencia entre ambos radica en su farmacocinética, con unas respectivas semivida y duración de acción de 5-9 horas y 2-3 días para el acenocumarol, y de 36-48 horas y 2-5 días para la warfarina^{364,365}. Cada agente cumarínico presenta dos formas enantioméricas (R y S) con propiedades farmacológicas sensiblemente distintas, por lo que se administran en mezclas racémicas³⁶⁶.

Los AVK son rápidamente absorbidos en el tracto gastrointestinal (con un pico máximo de absorción a los 90 minutos), presentan una gran biodisponibilidad, circulan unidos a la albúmina plasmática en un 98%-99%, se metabolizan en el hígado y son excretados por vía renal³⁶⁷. Tienen una gran variabilidad de acción interindividual y requieren por lo tanto una estricta monitorización de su efecto farmacológico, el cual se realiza habitualmente por el “*International Normalized Ratio*” (INR).

Durante los 2 o 3 primeros días de iniciado el tratamiento con AVK, el efecto anticoagulante se debe principalmente a la disminución de los factores dependientes de la vitamina K de menor semivida, especialmente el VII (6 horas) y el IX (24 horas), pero el efecto antitrombótico no se observa hasta que se reducen los factores II y X (con semividas respectivas de 40 y 60 horas), por lo que hasta pasados 4 o 5 días debe mantenerse el tratamiento combinado con heparina³⁶⁸. Para el ajuste de dosis se recomienda considerar la dosis semanal total, aumentar la frecuencia de los controles del INR, tener presente que los cambios en el mismo suelen reflejarse en 2 o 3 días, y analizar la frecuente interacción farmacológica de los AVK con otras sustancias^{369,370}.

Así pues, en los pacientes que se estudian en este trabajo y que van a recibir tratamiento anticoagulante en cualquiera de sus modalidades se deberá: a) Analizar el elevado riesgo de hemorragia que presentan debido a su mayor labilidad, a la presencia de patologías subyacentes con riesgo de sangrado, y a la interferencia de otros fármacos que puedan modificar la efectividad de la anticoagulación. b) Realizar una estricta monitorización del efecto anticoagulante cuando se administren HNF y AVK, especialmente al inicio del mismo y con el objeto de evitar complicaciones graves e incluso fatales, pero también en algunos casos seleccionados cuando se prescriban HBPM. Y c) Considerar, debido a su elevada biodisponibilidad en régimen subcutáneo, a su efecto anticoagulante predecible y fácilmente ajustable al peso del enfermo, y a la ventaja de no requerir monitorización rutinaria de su actividad, la probable idoneidad de las HBPM en el grupo de pacientes ancianos.

b) Principales complicaciones de la anticoagulación

Las complicaciones del tratamiento anticoagulante dependen del grado de anticoagulación y duración de la misma, el fármaco administrado y la idiosincrasia del enfermo. Pueden ser leves (como alteraciones del funcionalismo hepático, reacciones de hipersensibilidad, alopecia, osteoporosis o necrosis cutánea), graves (como hemorragias mayores o trombocitopenia inducida por heparina -TIH-) e incluso mortales (hemorragias fatales). En este apartado describiremos brevemente las dos últimas, puesto que no es objetivo del trabajo que presentamos efectuar una exposición detallada del conjunto de posibles complicaciones ni de su tratamiento.

b.1) Trombocitopenia inducida por heparina (TIH)

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es más frecuente con el uso de HNF que con el de HBPM³⁷¹. Existe una forma de TIH leve, asintomática, no inmunológica, de aparición al inicio del tratamiento (<2 días) y resolución espontánea, que ocasiona un ligero descenso del número de plaquetas (raramente por debajo de 100.000/mm³), que puede afectar a un 10%-30% de los pacientes tratados y que no suele requerir la retirada de la heparina³⁷²⁻³⁷⁴. Y otra grave, que se da en $\leq 2\%$ de los casos, es de base inmunológica debido a la formación de anticuerpos que reconocen el complejo heparina/factor plaquetario 4 (FP4), se inicia generalmente a partir del 5º día de tratamiento (aunque este período puede variar), que cursa con un descenso significativo del número de plaquetas (>30%) de resolución a corto o medio plazo con la suspensión de la heparina, y que puede generar una importante agregación plaquetaria seguida de trombosis tanto arteriales como venosas³⁷⁵⁻³⁷⁹.

El mecanismo de la TIH se puede explicar básicamente como el resultado de una interacción antígeno/anticuerpo: el FP4 almacenado en el interior de las plaquetas es liberado al torrente circulatorio cuando estas son activadas, pero en presencia de heparina, el FP4 tiene más afinidad por esta que por sus receptores endoteliales fisiológicos y forma complejos heparina/FP4^{380,381}. Estos complejos son inmunogénicos y dan lugar a la síntesis de anticuerpos específicos que se fijan a las plaquetas produciendo un descenso en su número y una nueva activación de las mismas³⁸², pero también se unen a receptores endoteliales, monocitos y neutrófilos incrementando así la producción de trombina^{383,384}.

La TIH suele aparecer en los 5 a 10 días posteriores a la administración de la heparina^{385,386}, pero esta ventana puede acortarse en el caso de exposición a la misma en los 3 meses previos (especialmente durante los últimos 30 días)^{385,387}, o alargarse sin que exista relación con la dosis administrada, puesto que se ha descrito TIH retardada tanto en casos de cirugía de pontaje coronario (en la que se infunden cantidades elevadas de heparina) como en otros asociados simplemente al mantenimiento de la permeabilidad de una vía (donde se administran cantidades muy pequeñas³⁸⁸⁻³⁹⁰).

Finalmente, debido a que alrededor del 50% de los pacientes que desarrollan TIH presentan alguna complicación trombótica³⁹¹ (más frecuentemente venosa -sobre todo en forma de TEP-) que arterial (donde predomina la afectación de las extremidades inferiores sobre el íctus o el infarto de miocardio)³⁹², y a que la presencia de complejos heparina/FP4 no siempre implica la aparición de TIH^{393,394}, se han desarrollado algunos modelos estadísticos para evaluar la probabilidad de padecer TIH^{395,396}; pero el diagnóstico de TIH sigue estableciéndose actualmente en base a criterios clínicos (trombocitopenia y/o trombosis asociada a la administración de heparina sin otra causa aparente), y de laboratorio (descenso del $\geq 50\%$ del número de plaquetas respecto la cifra basal del enfermo durante el tratamiento con heparina, con trombocitopenia típicamente moderada – $\geq 50.000-60.000$ plaquetas/mm³-)^{382,395}.

b.2) Hemorragias

Las hemorragias (Hg) constituyen la complicación más grave del tratamiento anticoagulante y resumidamente se clasifican como “mayor” si es retroperitoneal, intracraneal o requiere la transfusión de ≥ 2 unidades de concentrados de hematíes, y como “fatal” si es la responsable de la muerte del paciente (véase más adelante el apartado de definiciones en material y métodos). Aparecen tanto con la administración de antagonistas de la vitamina K como de heparinas (ya sean fraccionadas o no), y el riesgo de sufrir un episodio depende de variables relacionadas con el tratamiento y con algunas características del paciente.

b.2.1) Hemorragias y antagonistas de la vitamina K

La aparición de complicaciones hemorrágicas en los pacientes en tratamiento con AVK depende fundamentalmente del grado de anticoagulación, de la interacción con otros fármacos y finalmente de determinadas características del enfermo.

b.2.1.1) Grado de anticoagulación

A pesar de una estricta monitorización de su anticoagulación, los enfermos tratados con AVK tienen el doble de riesgo de padecer una Hg mayor (HgM) e intracerebral (HIC) que sus homólogos controles³⁹⁷⁻⁴⁰⁰.

El principal contingente hemorrágico del tratamiento con AVK es la anticoagulación de alta intensidad determinada por el INR elevado^{398,401-404}; pero también se ha observado que independientemente del INR medio, las fluctuaciones del mismo tanto en intensidad como en frecuencia aumentan significativamente el riesgo de Hg^{404,405}.

En cuanto al momento de mayor riesgo de Hg, muchos estudios han demostrado que la incidencia de complicaciones hemorrágicas es más elevada al inicio del tratamiento con AVK^{398,407-411}, lo cual se ve confirmado por la observación de que en la anticoagulación con AVK en rango terapéutico (INR medio 2,0-3,0) no se han descrito diferencias significativas en la incidencia de HgM al comparar los tratamientos prolongados de 3 y 6 meses con los cortos de 4 a 6 semanas⁴¹²⁻⁴¹⁵. Además, si bien Schulman y cols demostraron que en regímenes terapéuticos (INR medio de 2,0-2,85) pero prolongados (de 6 meses a 4 años) la incidencia de Hg aumentaba con el tiempo, también observaron que el 60% de los episodios de hemorragia mayor (HgM) acontecían durante los primeros 6 meses de seguimiento^{416,417}.

Esta mayor incidencia de complicaciones Hg durante el período inicial del tratamiento con AVK pueden explicarse básicamente por: a) La dificultad de conseguir rápidamente una anticoagulación óptima y estable ya desde el principio del tratamiento. b) Una situación clínica del enfermo probablemente de mayor contingencia hemorrágica al principio del mismo. Y c) El adecuado ajuste de la dosis de AVK secundario a la estricta monitorización de la anticoagulación.

b.2.1.2) Interacción farmacológica

A lo largo del tratamiento con AVK, numerosos procesos intercurrentes requieren el uso de fármacos que potencian la efectividad de aquellos y por lo tanto aumentan el riesgo de hemorragia. En el grupo de pacientes ancianos que estudiamos en este trabajo destacan por su frecuencia los antiagregantes plaquetarios y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

En los enfermos tratados con AVK, la prescripción de ácido acetil salicílico (AAS) incrementa significativamente su riesgo de padecer HgM⁴¹⁸⁻⁴²⁴; la adición de acetaminofén/paracetamol provoca una elevación significativa de su INR⁴²⁵⁻⁴²⁷ (en ambos casos con un efecto dependiente de la dosis y la duración del tratamiento añadido); y la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) aumenta también su riesgo de padecer hemorragia gastrointestinal (HgGI)^{424,428}.

Otros fármacos de uso frecuente en propectos y que pueden potenciar el efecto anticoagulante y por lo tanto el contingente hemorrágico son, por ejemplo, los antagonistas H₂, los antiarrítmicos como la amiodarona o la quinidina, el alopurinol, las sulfonilureas, los imidazoles y las sulfonamidas, las hormonas tiroideas, los fibratos, y los antibióticos como tetraciclinas, eritromicina y neomicina.

b.2.1.3) Características del paciente

La senectud es un predictor independiente de hemorragia mayor (HgM) en los pacientes tratados con AVK. A este respecto, Pengo et al ya observaron que la edad ≥ 75 años estaba más directamente relacionada con la aparición de complicaciones hemorrágicas que las propias enfermedades orgánicas⁴²⁹, y Hutten y cols⁴³⁰ que los ancianos tenían el doble de riesgo de presentar un episodio hemorrágico que sus homólogos más jóvenes. Respecto al sexo y pese a que no ha demostrado ser un factor de riesgo hemorrágico independiente, parece ser que las mujeres presentan menos complicaciones Hg^{429,431}.

En cuanto a la incidencia de HIC, el riesgo también aumenta con la edad muy avanzada (≥ 85 años) al compararlo con los pacientes menos ancianos de 70 a 74 años (un 30% en los casos de INR en rango terapéutico de 2,0-3,0 o hasta el doble en los casos con un INR de 3,5–3,9)⁴⁰³. Además, en los propectos, una limitada información acerca del tratamiento que están recibiendo y una escasa instrucción en el manejo del mismo se ha definido también como un importante factor de riesgo para la aparición de complicaciones hemorrágicas⁴³².

Otras características del paciente que incrementan el riesgo de hemorragias relacionadas con la anticoagulación en cualquiera de sus modalidades son la anticoagulación excesiva, la insuficiencia renal^{405,433,434}, el cáncer⁴³⁵⁻⁴³⁷, la trombocitopenia y la anemia⁴³⁸, los antecedentes de enfermedad vascular cerebral^{433,439,440}, la coexistencia de miocardiopatías, hipertensión arterial y diabetes mellitus⁴⁴¹⁻⁴⁴⁸, el mal estado general y el bajo peso⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹, los antecedentes de sangrado reciente⁴⁵²⁻⁴⁵⁴, e incluso la presencia de variantes genéticas de la enzima CYP2C9 del citocromo P450 que determinan un metabolismo más lento de los AVK⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷.

Finalmente, debido al elevado riesgo de sangrado que se asocia al tratamiento anticoagulante y con el objeto de facilitar el manejo de estos pacientes (especialmente en el ámbito no hospitalario), se han desarrollado diversas escalas de predicción de HgM basadas en la combinación de los factores de riesgo independiente ya referidos y entre las que destacan los modelos de Beyth⁴⁵², Kuijer⁴⁵⁸, Shireman⁴⁵⁹, Gage⁴⁶⁰, Wells⁴⁶¹ y el más reciente de Decousus⁴⁶².

Estos modelos no tienen por objeto decidir el inicio o no del tratamiento anticoagulante, pero junto con otros factores como el riesgo de recurrencia tromboembólica, el medio en que se llevará a cabo principalmente la anticoagulación, el estado cognitivo del paciente y su grado de adhesión terapéutica, permiten optimizar la relación riesgo/beneficio de la anticoagulación, ajustar el tipo, intensidad y duración de esta, y establecer una adecuada frecuencia de monitorización⁴⁶³⁻⁴⁶⁶.

b.2.2) Hemorragias y heparinas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con heparinas también puede dar lugar a complicaciones hemorrágicas, y al igual que se ha descrito en el apartado de los antagonistas de la vitamina K (AVK), el grado de anticoagulación, la interacción farmacológica y determinadas características clínicas condicionarán su incidencia.

En el caso de las HNF, la monitorización del tratamiento anticoagulante se realiza de modo rutinario y a través de la medición del TTPA, mientras que en el de las HBPM se efectúa a través del análisis de la actividad anti-Xa y solo en situaciones especiales, no de manera habitual.

Además de la relación entre la magnitud de la anticoagulación con heparinas y la aparición de hemorragias mayores (HgM)⁴⁶⁷, la vía de administración de la HNF también parece influir en la incidencia de estas. Así por ejemplo y aun en el caso de mantener la heparinización en rango terapéutico (TTPA), se ha observado una mayor incidencia de HgM con la infusión endovenosa (EV) que con la subcutánea (SC)⁴⁶⁸. Pero cuando la dosificación EV se ajusta al peso del enfermo, aunque suele generarse un TTPA supraterapéutico al principio del tratamiento (<24 horas), también se alcanza más precozmente el objetivo terapéutico al compararla con la prescripción estándar (no ajustada al peso), sin que por dicha variación se haya observado una mayor tasa de sangrado⁴⁶⁹.

Al comparar la administración de HNF con la de HBPM varios estudios han coincidido en señalar una menor tasa de complicaciones hemorrágicas con el uso de HBPM⁴⁷⁰⁻⁴⁷³, aunque si las dosis de HNF se ajustan al peso del paciente estas diferencias se hacen menos obvias^{474,475}. En cuanto a la posología, la dosis única diaria de HBPM no parece, salvo casos especiales, revertir en un mayor contingente hemorrágico que la pauta cada 12 horas⁴⁷⁶, hecho que se mantiene con independencia del medio en que se aplique el tratamiento (hospitalario o ambulatorio)^{477,478}. Y al cotejar el tratamiento con AVK en rango terapéutico no intensivo (INR 2,0-3,0) con el llevado a cabo con HBPM en dosis que varían desde las 4.000 UI/día hasta las 200UI/Kg/día y por un periodo de 3 meses, dos metaanálisis han concluido que la incidencia de HgM es significativamente menor en el grupo que ha recibido HBPM^{479,480}.

Las heparinas exhiben un contingente de interacciones farmacológicas mucho menor que los AVK, y éstas son básicamente las ocasionadas por los propios AVK⁴⁸¹ y las sustancias que incrementan el riesgo de sangrado en su administración conjunta, como los AINEs y antiagregantes plaquetarios por ejemplo.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes heparinizados que aumentan significativamente su riesgo de padecer Hg, son fundamentalmente las mismas que se han expuesto en el caso de los AVK, salvo las variantes genéticas del citocromo CYP2C9 a no ser que se prescriban conjuntamente heparinas y AVK.

c) Recomendaciones terapéuticas actuales

Desde hace varios años, diversas organizaciones especializadas vienen elaborando y revisando periódicamente las guías de actuación recomendada para facilitar el manejo del paciente con ETV y la toma de decisiones terapéuticas al respecto de su enfermedad^{482,483}. Las más empleadas actualmente son las del *American College of Chest Physicians* (ACCP), que son actualizadas cada cuatro años (última revisión publicada en febrero de dos mil doce) y se basan en el sistema de análisis de la evidencia científica descrito por Atkins, Schunemann y Guyat⁴⁸⁴⁻⁴⁸⁶.

En estas guías³³⁶ se establecen dos grados de recomendación (grado 1 – fuerte - y 2 – débil -) basados en 3 niveles de evidencia científica según los trabajos realizados al respecto sean de calidad alta (nivel A), moderada (nivel B) o baja (nivel C), y teniendo en cuenta también la metodología aplicada, la relación riesgo/beneficio de la medida en estudio y las implicaciones de la misma. En general utilizan el término “se recomienda” para la recomendación fuerte o de grado 1, y el de “se sugiere” para la débil o de grado 2⁴⁸⁷.

El compendio de las actuales guías del ACCP es muy extenso y se escapa al propósito de esta introducción. Por tal motivo se exponen únicamente los aspectos más destacables relacionados con la profilaxis y el tratamiento de la ETV en relación a las principales características del colectivo objeto de estudio (tablas 13-21).

Tabla 13. Tromboprofilaxis en hospitalizados por causa médica.

. En pacientes con riesgo elevado de ETV, se recomienda TPLx con HBPM, dosis bajas de HNF, o fondaparinux (1B). En hospitalizados con bajo riesgo de ETV, no se recomienda el uso rutinario de medidas TPLx (1B).

. En pacientes con sangrado activo o riesgo elevado de Hg, no se recomienda la TPLx farmacológica (1B). Si el riesgo de ETV es también elevado, se sugiere aplicar medidas mecánicas de TPLx (2C), y cuando haya disminuido el riesgo de Hg, si el de ETV persiste, se sugiere pasar a medidas farmacológicas (2B).

. En hospitalizados en tratamiento TPLx, se sugiere no extender la TPLx pasado el período de inmovilización o el de hospitalización aguda (2B).

. En personas crónicamente inmovilizadas en domicilio o en residencias, se sugiere no aplicar TPLx de modo rutinario (2C).

Tabla 14. Tratamiento de la ETV: generalidades.

. En pacientes que van a ser tratados en medio no hospitalario se sugiere iniciar dosis estándar de AVK durante 2 días y ajustarlas según respuesta determinada por el *“International Normalized Ratio”* (INR) (2C).

. Al iniciar AVK no se recomienda el estudio farmacogenético de modo rutinario (1B).

. En enfermos con ETV aguda, se sugiere iniciar AVK ya el 1º o 2º día de tratamiento con HBPM o dosis bajas de HNF más que esperar varios días (2C).

Tabla 15. Tratamiento de la ETV y cáncer.

. En pacientes con cáncer no hospitalizados sin contingentes adicionales de ETV, se sugiere no aplicar TPLx de modo rutinario con HBPM o HNF (2B), y se recomienda no administrar AVK (1B).

. En pacientes no hospitalizados con tumores sólidos con contingentes adicionales de ETV y bajo riesgo de Hg, se sugiere aplicar TPLx con HBPM o HNF (2B).

. En enfermos no hospitalizados con cáncer y portadores de vías centrales, se sugiere no aplicar rutinariamente TPLx con HBPM o HNF (2B), ni con AVK (2C).

Tabla 16. Tratamiento de la ETV y heparinas.

. Para enfermos con ETV que van a comenzar HNF (EV), se sugiere que la dosis se ajuste al peso (80 UI/Kg seguido de 18 UI/Kg/h) o se administre una dosis fija de 5000 UI seguida de 1000 UI/h, más que otros regímenes alternativos (2C).

. Para pacientes no ingresados con ETV tratados con HNF (SC), se sugiere ajustar la dosis al peso (333 UI/Kg la primera, después 250 UI/Kg) sin monitorización, más que una dosis fija o ajustada al peso monitorizada (2C).

. En enfermos con insuficiencia renal grave ($Cr < 30 \text{ ml/min}$) tratados con dosis terapéuticas de HBPM, se sugiere una reducción de la dosis estándar (2C).

. En pacientes con ETV de más de 100 Kg tratados con fondaparinux, se sugiere aumentar la dosis de este a 10 mg/día SC (2C).

Tabla 17. Tratamiento de la ETV y AVK.

. Para pacientes con INR terapéutico estable, se sugiere una frecuencia de control de INR de hasta 12 semanas (2B).

. Para pacientes con INR terapéutico estable con un único episodio fuera de rango de $\leq 0,5$, se sugiere continuar con la misma dosis y nuevo control en 1 o 2 semanas (2C).

. Para pacientes con INR terapéutico estable con un único rango subterapéutico, se sugiere no administrar refuerzo con heparina de modo rutinario (2C).

. En pacientes que reciben AVK se sugiere no administrar suplementos de VK rutinariamente (2C).

. En pacientes con AVK capaces, competentes, motivados, y con los medios necesarios de autocontrol, se sugiere autocontrol mejor que monitorización externa (2B), y para los demás, el seguimiento en unidades especializadas.

. Para facilitar la dosificación durante el tratamiento con AVK, se sugiere el empleo de nomogramas o validados de ayuda en la toma de decisiones (2C).

. En enfermos con AVK se sugiere evitar el uso concomitante de AINES y determinados antibióticos (2C), así como el de antiplaquetarios excepto en casos de pacientes con prótesis valvulares mecánicas, síndrome coronario agudo, *stent*, coronario o cirugía de *by-pass* recientes (2C).

. Con AVK, se recomienda un INR terapéutico de rango 2,0-3,0 (objetivo 2,5) más que un INR < 2 o mayor (rango 3,0-5,0) (1B).

Tabla 17. Tratamiento de la ETV y AVK (Cont.).

. Si el INR se halla entre 4,5-10,0 y no hay evidencia de Hg, se sugiere no administrar VK rutinariamente (2B).

. Si el INR es $\geq 10,0$ y no hay evidencia de Hg, se sugiere administrar VK oral (2C).

. En pacientes con AVK y Hg mayor, se sugiere la rápida reversión de la anticoagulación con complejo protrombínico más que con plasma (2C), y el empleo adicional de VK (5,0-10,0 mg) (EV) lento más que con factores aislados (2C).

. Se sugiere que los modelos probabilísticos de Hg no sean el único criterio para limitar el empleo de AVK (2C). Y en caso de suspender el tratamiento con AVK, se sugiere hacerlo de modo abrupto más que progresivo (2C).

Tabla 18. Recomendaciones en TVP/TEP no confirmados.

. TVP/TEP aún no confirmado, pero sospecha elevada:

Se sugiere iniciar anticoagulación con HBPM o HNF mientras son confirmados (2C)

. TVP/TEP aún no confirmado, pero sospecha moderada:

Se sugiere tratamiento con HBPM o HNF si el resultado de las pruebas diagnósticas va a demorarse ≥ 4 horas (2C).

. TVP/TEP aún no confirmado, pero sospecha baja:

Se sugiere no iniciar anticoagulación con HBPM o HNF mientras se confirma el diagnóstico si este no va a demorarse más de 24 horas (2C).

Tabla 19. Tratamiento de TVP/TEP: factores comunes.

. Se recomienda iniciar AVK desde el primer día de anticoagulación parenteral, y mantener esta un mínimo de 5 días hasta conseguir un INR $\geq 2,0$ durante un mínimo de 24 horas (1B)

. Se sugiere iniciar el tratamiento con HBPM más que con HNF (EV) (2C) o con HNF (SC) (2B).

. En pacientes tratados con HBPM, se sugiere la administración única diaria (2C).

. En enfermos con TVP/TEP y contraindicaciones para anticoagulación, se recomienda el empleo de FVCI (1B), y se sugiere un tratamiento anticoagulante convencional si su riesgo de Hg se resuelve (2B).

Tabla 19. Tratamiento de TVP/TEP: factores comunes (cont.).

. Si TVP/TEP son provocados por contingentes transitorios no quirúrgicos, se recomienda anticoagulación durante 3 meses sobre tratamientos cortos (1B), prolongados (6 a 12 meses) (1B) o extendidos si existe riesgo de Hg (1B).

. Si TVP/TEP son idiopáticos, se recomienda anticoagulación ≥ 3 meses sobre tratamientos cortos (1B) y reevaluar al final de este período el riesgo de Hg. En los pacientes con un primer episodio de TVP/TEP idiopático con bajo o moderado riesgo de Hg, se sugiere extender el tratamiento sobre el tratamiento de 3 meses (2B). Si el riesgo Hg es elevado, se recomienda un tratamiento de 3 meses sobre otro extendido (1B).

. Si se trata de un segundo episodio de TVP/TEP idiopático, se recomienda el tratamiento anticoagulante extendido sobre el de 3 meses si el riesgo Hg es bajo (1B) o moderado (2B). Si el riesgo de Hg es elevado, se sugiere el tratamiento de 3 meses sobre uno extendido (2B).

. En pacientes con cáncer activo, si el riesgo de Hg es bajo o moderado, se recomienda el tratamiento extendido sobre el de 3 meses (1B).

Tabla 20. Tratamiento de TVP: aspectos específicos.

. En enfermos seleccionados, se recomienda el tratamiento domiciliario sobre el hospitalario (1B).

. En pacientes con TVP se sugiere anticoagulación sola sobre trombolisis mecánica (2C), sistémica (2C) o trombectomía (2C).

. En pacientes TVP no se recomienda la implantación de filtro en vena cava inferior en adición a los anticoagulantes (1B).

. En pacientes con TVP se sugiere la deambulación precoz sobre el encamamiento (2C).

. En pacientes con cáncer, se sugiere HBPM sobre AVK (2B), y si no van a ser tratados con HBPM, AVK sobre dabigatrán o rivaroxabán (2B)

. En el tratamiento a largo plazo, se sugiere mantener el mismo anticoagulante prescrito durante los 3 primeros meses (2C), y también el uso de medias de compresión elásticas para prevenir la aparición de síndrome posttrombótico (2B).

Tabla 21. Tratamiento de TEP: aspectos específicos.

. En pacientes seleccionados de bajo riesgo y con los medios adecuados, se sugiere el alta precoz sobre la estándar (2B).

. En la mayoría de enfermos con TEP estable no se recomienda la trombolisis (1C).
En pacientes con TEP inestable (TAS<90mmHg) que no presenten riesgo elevado de Hg, se sugiere trombolisis sistémica (2C).

. En pacientes seleccionados con TEP estable con bajo riesgo de Hg, y cuya evolución después de haber iniciado la anticoagulación sugiera alto riesgo de hipotensión, se sugiere tratamiento trombolítico (2C).

. Cuando se administren trombolíticos, se sugieren tiempos cortos de infusión (2C), y administración por vía periférica más que por arteria pulmonar (2C).

. En pacientes con TEP inestable, con contraindicaciones para trombolisis, trombolisis fallida, o *shock* con compromiso vital antes de que la trombolisis pueda ser efectiva, se sugiere trombectomía mecánica (2C) si se cuenta con los medios.

. En el supuesto anterior y si falla la trombectomía mecánica, se sugiere la embolectomía quirúrgica (2C) si se cuenta con los medios adecuados.

. En enfermos con TEP sin cáncer, se sugieren AVK sobre HBPM a largo plazo (2C), y si no van a emplearse AVK, se sugiere HBPM sobre dabigatrán o rivaroxabán (2C).

1.12 Situaciones especiales en la ETV

a) Cáncer

La incidencia de ETV en los enfermos con cáncer es más elevada que en la población con patología médica general^{488,489}, suele presentarse en los estadios avanzados de la neoplasia y es un indicador de mal pronóstico.

Esta mayor frecuencia de ETV en el paciente neoplásico es debida fundamentalmente al estado de hipercoagulabilidad causado por la propia enfermedad⁴⁹⁰⁻⁴⁹⁴ y al daño endotelial secundario al tratamiento quimioterápico⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁸. Pero otros factores como la cirugía, la presencia de vías centrales, los procesos intercurrentes de causa médica o infecciosa y los habituales períodos de inmovilización con que cursa dicha patología, constituyen también un contingente añadido de ETV^{336,499}.

El riesgo de ETV en los pacientes con cáncer es más elevado durante los períodos de hospitalización, la etapa de tratamiento activo de la enfermedad, la fase en que esta se halla ya diseminada, y en el caso de determinados tumores como páncreas, cerebro, próstata y colorrectal en varones, y mama, ovario y pulmón en mujeres^{489,500-}

502

La mortalidad de los enfermos con cáncer que desarrollan ETV es significativamente más elevada que la observada en los pacientes con ETV sin cáncer y también que la descrita en los pacientes con cáncer pero sin ETV⁵⁰³⁻⁵⁰⁸.

Con respecto a los pacientes con ETV aislada, los enfermos con cáncer y ETV suelen ser de más edad, tener una mayor prevalencia de insuficiencia renal y de bajo peso, han padecido más cirugía y presentan una mortalidad global (22% vs 4,4%) , por TEP fatal (2,6% vs 1,4% - el 63,5% por el episodio inicial-) y por Hg también fatal (1% vs 0,3% -la mitad de ellas durante la primera semana de tratamiento-) significativamente más elevada⁵⁰⁹ (tabla 22).

En estos enfermos con cáncer y ETV se han descrito también una mayor tasa de complicaciones, como son la aparición de hemorragias mayores (HgM) relacionadas con el tratamiento de la propia ETV (4,4% vs 2,0% respectivamente), y la recurrencia de la enfermedad (ETV_R) (5,3% vs 2,0% también respectivamente)⁵⁰⁹. Además, la evolución de los enfermos con cáncer y ETV aguda parece relacionarse con las complicaciones que hayan manifestado: la mortalidad global a corto plazo (3 meses) ha alcanzado el 28% si han desarrollado TVP recurrente (TVP_R), el 58% si han sufrido un TEP recurrente (TEP_R), y el 60% si han presentado una Hg mayor (aunque el 5,8% de estos últimos fallecen por TEP_R fatal frente a ningún caso Hg mortal en los afectados de TEP_R)⁵¹⁰ (tabla 23).

Tabla 22. Resultados de la ETV aislada vs la asociada a cáncer.

	Resultados (a los 3 meses -%-)	
	ETV – No cáncer	ETV - Cáncer
Mortalidad	4,4	22
TEP fatal	1,4	2,6
Hg fatal	0,3	1
Hg mayor	2	4,4
ETV _R	2	5,3

Modificado de Monreal y cols⁵⁰⁹. Todas las diferencias entre grupos son significativas ($p < 0,001$).

Tabla 23. Pacientes con cáncer y ETV aguda: complicaciones y resultados.

	Resultados a los 3 meses (%)		
	TVP _R	TEP _R	HgM
Pacientes (%)	2,6	2,4	5,0
Mortalidad	28	58*	60*
TEP _R fatal	0	44*	5,8*
Hg fatal	1*	0	30*

Modificado de Trujillo-Santos et al⁵¹⁰. * $p < 0,001$ vs pacientes sin las complicaciones referidas.

Finalmente, en los pacientes con neoplasia maligna, la TVP sintomática en extremidades superiores (EES) es poco habitual (3,4%-4,3%)^{511,512}, pero suele relacionarse con la presencia de catéteres venosos (la mayoría centrales), afectar a los enfermos más jóvenes y con menos patología crónica, mostrar una tasa de complicaciones similar a la observada en los afectos de TVP en extremidades inferiores (6,1% de ETV_R y 4,1% HgM)⁵¹³, y hasta en un 10% de los pacientes existe TEP asociado⁵¹⁴.

b) Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica (IRenC) afecta al 13% de la población mayor de 20 años en Estados Unidos⁵¹⁵, y en nuestro país, según datos del Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España (EPIRCE), la prevalencia de IRenC en pacientes mayores de 64 años es del 21,4%⁵¹⁶.

En los enfermos con IRenC es frecuente la existencia de diversos factores de riesgo para la aparición de ETV³³⁶, y la relación entre ETV y IRenC ha sido confirmada en numerosas series⁵¹⁷⁻⁵²⁰.

La probabilidad de padecer ETV en los enfermos con IRenC aumenta a medida que la función renal decrece, llegando a duplicarse en los estadios más avanzados y a alcanzar una incidencia de 149 casos por cada 100.000 pacientes dializados durante el primer año de tratamiento^{517,521}.

Respecto a los pacientes con ETV y función renal normal, los enfermos con IRenC que desarrollan ETV suelen ser de mayor edad, tener una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca e inmovilización, padecer TVP y TEP más graves, y presentar una peor evolución de la enfermedad⁵²² (tabla 24).

Tabla 24. Resultados de la ETV y función renal.

Resultados (a los 15 días -%)-	Aclaramiento de creatinina (CI Cr –ml/min-)		
	CI Cr > 60	CI Cr 30-60	CI Cr < 30
Mortalidad global	2,3	5,8*	16*
TEP fatal	1	2,6*	6,6*
Hg fatal	0,2	0,3	1,2
Hg mayor	1	4*	5,4*

Modificado de Monreal y cols⁵²². *Diferencias significativas ($p < 0,001$) respecto a CI Cr >60ml/min.

Finalmente, los mecanismos implicados en la aparición de ETV en los pacientes con IRenC no están bien establecidos, pero además de los contingentes de ETV habituales, se han implicado la disfunción endotelial⁵²³, el aumento de la actividad y agregabilidad plaquetarias⁵²⁴, las concentraciones elevadas de dímero D (DD) y otros factores procoagulantes^{525,526}, la disminución de las cifras de antitrombina (AT)⁵²⁷ y de la actividad fibrinolítica⁵²⁸, y diversas alteraciones del sistema de coagulación⁵²⁹⁻⁵³¹.

c) Pesos extremos

La anticoagulación constituye el tratamiento de elección en la mayoría de casos de ETV. Las guías actuales recomiendan que todos los pacientes con ETV sean tratados en la fase aguda de la enfermedad con HNF o HBPM conjuntamente con anticoagulantes orales durante un período mínimo, para proseguir con estos últimos a largo plazo según las características del enfermo³³⁶. Pero la optimización del tratamiento con heparinas requiere de ajustes en la dosis en los que se contemplan, entre otras variables, el peso del paciente. Debido a que los pacientes con desviaciones extremas de peso no son incluidos habitualmente en los estudios, la influencia de este en la evolución de la ETV no está bien establecida.

En la población general, los individuos con obesidad (índice de masa corporal –IMC- de ≥ 30 Kg/m²) o sobrepeso (IMC de 25 a 29,9 Kg/m²) presentan una mayor mortalidad que sus homólogos con peso normal⁵³²⁻⁵³⁵, aunque en algunas patologías crónicas se ha descrito un “efecto paradójico” de dicha obesidad⁵³⁶⁻⁵³⁹.

La ETV es la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente y comparte algunos mecanismos fisiopatológicos con la aterosclerosis⁵⁴⁰⁻⁵⁴³. Pero a pesar de la existencia de contingentes comunes entre dicha patología cardiovascular y la ETV⁵⁴⁴, la relación de la ETV con el proceso aterotrombótico permanece incierta⁵⁴⁵, y el único factor de riesgo cardiovascular que se ha relacionado con la aparición de ETV es la obesidad⁵⁴⁶⁻⁵⁴⁸.

A este respecto, en un estudio llevado a cabo en más de 10.000 pacientes con ETV, Barba y cols⁴⁵¹ observaron que el grupo de enfermos con sobrepeso y obesidad (IMC respectivos de 25-30 Kg/m² y >30 Kg/m²) eran de mayor edad, padecían menos cáncer e insuficiencia renal, y referían menos inmovilización al compararlos con los de peso normal (determinado por un IMC de 18,5-24,9 Kg/m²), y que además, a los 3 meses, presentaban una mortalidad por todas las causas significativamente menor. Sin embargo, los resultados obtenidos al comparar los pacientes con bajo peso (IMC <18,5 Kg/m²) y ETV con los afectados de ETV en situación de normopeso son muy distintos⁴⁵¹, incluso a muy corto plazo (15 días)⁴⁵⁰: los de bajo peso padecen más cáncer e insuficiencia renal grave (CICr <30ml/min), refieren más inmovilización y presentan una mayor mortalidad global y tasa de complicaciones hemorrágicas (tablas 25 y 26).

Tabla 25. Mortalidad en pacientes con ETV y peso normal o elevado.

Mortalidad (%)	Índice de masa corporal (IMC-Kg/m ² -)		
	>30	25-30	18,5-24,9
Mortalidad global	4,2*	6,2*	12
TEP fatal	0,8*	1,2*	2,1
Hg fatal	0,3	0,5	0,6

Modificado de Barba y cols⁴⁵¹. *Diferencias significativas (p<0,001) respecto a IMC 18,5-24,9 Kg/m².

Tabla 26. Mortalidad y HgM en pacientes con ETV y pesos bajo vs normal.

Mortalidad (%)	Índice de masa corporal (IMC-Kg/m ²)	
	18,5-24,9	<18,5
Mortalidad global	12	28*
TEP fatal	2,1	2
Hg fatal	0,6	2
Hg mayor	2,7	7,2*

Modificado de Barba et al⁴⁵¹. *Diferencias significativas respecto a IMC 18,5-24,9 Kg/m².

Teniendo en cuenta el habitual menor peso de los enfermos de edad muy avanzada, en el grupo de pacientes nonagenarios y de inmovilizados afectos de demencia que estudiamos en este trabajo, además de otros contingentes ya descritos, un bajo índice de masa corporal constituye un factor añadido de mal pronóstico en la evolución de la ETV y permite suponer una mayor incidencia de complicaciones derivadas del tratamiento de la misma.

2. Ancianidad, demencia y ETV en España

2.1 Ancianidad

En este apartado no se pretende efectuar un análisis epidemiológico de la ancianidad en España, pero para tener un mejor conocimiento del grupo de pacientes en el que se fundamenta el presente estudio, se referirán algunos datos de la población proyecta española obtenidos de los Institutos Nacional de Estadística (INE), de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO), de Salud Carlos III (ISCIII) y también del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

La mayor esperanza de vida registrada en los países desarrollados determina un incremento del número de individuos ancianos que componen sus respectivas sociedades. En España, datos del Instituto Nacional de Estadística confirman esta tendencia, puesto que de una población total de 45.200.737 habitantes en 2007, 7.531.826 pertenecían ya al grupo de ≥ 65 años (16,7%).

Pero además, en estos países avanzados se observa un marcado aumento de la longevidad en el grupo de los más provecos, lo que condiciona un progresivo envejecimiento del propio colectivo anciano.

A este respecto y durante el período 2003-2007, en España se observó un incremento del 4,9% en el número de ciudadanos de 65 y más años frente al 21,1% en el de los octogenarios, lo que comparado a nivel internacional sitúa a nuestro país en el cuarto puesto después de Japón, Italia y Alemania en cuanto a la comunidad de ≥ 65 años, y en el sexto en la de ≥ 80 años.

La mujer tiene una mayor esperanza de vida que el hombre, y en España, a los 65 años, existen 90 varones por cada 100 mujeres mientras que por encima de los 85 solo 44. Pero esta mayor esperanza de vida no implica que los años ganados lo sean en buena salud, puesto que el número de individuos con discapacidad aumenta con la edad avanzada, especialmente a partir de los 80 años.

La mayor longevidad favorece la aparición de determinadas patologías y homogeneiza la morbilidad en las últimas etapas de la vida. En España, por ejemplo, la limitación de la movilidad como levantarse o andar atañe a más de 1.600.000 mayores de 65 años (el 21,2% del total de individuos en este grupo etario); la discapacidad afecta al 50% de la comunidad a partir de los 80 años y al 75% a partir de los 90; y el 4,6% de la población de más de 85 años viven residencias fundamentalmente a causa de dichas limitaciones; 9 de cada 10 fallecidos por patología cardiocirculatoria tienen ≥ 65 años; el cáncer constituye la segunda causa de muerte en los ancianos aunque su mortalidad es mucho más elevada en los tramos de edad más jóvenes; y la demencia y la enfermedad de Alzheimer (EA) afectan respectivamente a 600.000 y 400.000 individuos por encima de los 70 años⁵³.

Según datos del INE de 2008, las mujeres fallecen más por enfermedades cerebrovasculares y neurodegenerativas (demencia vascular, no especificada y EA), insuficiencia cardíaca y senilidad que los hombres y a una mayor edad media, mientras que los hombres presentan una tasa de mortalidad superior por cardiopatía isquémica más jóvenes (tabla 27).

Tabla 27. Sexo y mortalidad por causas neurodegenerativas, vasculares y senilidad en España.

Causas	Hombres		Mujeres	
	Tasa ^a	Defunciones ^b	Tasa ^a	Defunciones ^b
Neurodegenerativas				
Demencia (vascular)	4,07	9016(83,56)	6,23	1439(87,62)
Demencia (no especificada)	13,44	3026(84,91)	30,02	6970(88,53)
Parkinson 1 ^a y 2 ^o	5,93	1336(81,67)	5,62	1296(83,64)
Alzheimer	14,01	3155(82,77)	31,39	7245(85,47)
Senilidad				
	3,15	709(90,96)	8,66	1998(92,64)
Vasculares				
Isquemia cardíaca	88,88	20010(75,30)	66,91	15444(83,57)
Insuficiencia cardíaca	30,67	6904(81,83)	57,42	13252(87,42)
Enf. cerebrovascular	59,41	13375(78,69)	79,40	18327(84,23)
Arteriosclerosis	4,27	962(84,48)	7,12	1643(89,19)

Tasa^a: casos por 100.000 habitantes. Defunciones^b: número(edad media en años). Fuente: INE(datos de 2008).

Por edades, entre los 65 y 74 años la mortalidad masculina supera la femenina por cualquier causa salvo por EA; entre los 75 y los 84 la mujer fallece más por insuficiencia cardíaca, EA y senilidad; y a partir de los 85 es la mortalidad femenina la que supera la masculina por cualquier causa (salvo por cardiopatía isquémica), destacando la enfermedad neurodegenerativa y cerebrovascular (tablas 28-30).

Tabla 28. Mortalidad por causas neurodegenerativas, vasculares y senilidad en España según sexo y edad: franja de 65 a 74 años.

65-74 años	Hombres			Mujeres		
	Muertes	Tasa ^a	%	Muertes	Tasa ^a	%
Causas neurodegenerativas						
Demencia (vascular)	94	5,38	0,25	47	2,31	0,25
Demencia (no especificada)	202	11,57	0,54	192	9,43	1,02
Parkinson 1 ^a y 2 ^o	154	8,82	0,42	128	6,29	0,68
Alzheimer	272	15,58	0,73	380	18,67	2,01
Senilidad						
	14	0,8	0,04	8	0,39	0,04
Causas vasculares						
Isquemia cardíaca	4059	232,48	10,95	1568	77,05	8,31
Insuficiencia cardíaca	731	41,87	1,97	567	27,86	3,00
Enf. cerebrovascular	2206	126,35	5,95	1373	67,47	7,27
Arteriosclerosis	77	4,41	0,21	45	2,21	0,24

Muertes: número de defunciones. Tasa^a: casos por 100.000 habitantes. Fuente: INE (datos de 2008).

Tabla 29. Mortalidad por causas neurodegenerativas, vasculares y senilidad en España según sexo y edad: franja de 75 a 84 años.

75-84 años	Hombres			Mujeres		
	Muertes	Tasa ^a	%	Muertes	Tasa ^a	%
Causas neurodegenerativas						
Demencia (vascular)	399	34,08	0,58	415	24,64	0,71
Demencia (no especificada)	1178	100,6	1,72	1674	99,38	2,85
Parkinson 1 ^a y 2 ^o	717	61,24	1,05	572	33,96	0,98
Alzheimer	1603	136,9	2,34	2767	164,3	4,72
Senilidad						
	112	9,57	0,16	196	11,64	0,33
Causas vasculares						
Isquemia cardíaca	7122	608,3	10,38	5464	324,4	9,32
Insuficiencia cardíaca	2391	204,2	3,49	3507	208,2	5,98
Enf. cerebrovascular	5449	465,4	7,94	6205	368,4	10,58
Arteriosclerosis	352	30,06	0,51	364	21,61	0,62

Muertes: número de defunciones. Tasa^a: casos por 100.000 habitantes. Fuente: INE (datos de 2008).

Tabla 30. Mortalidad por causas neurodegenerativas, vasculares y senilidad en España según sexo y edad: franja de >85 años.

>85 años	Hombres			Mujeres		
	Muertes	Tasa ^a	%	Muertes	Tasa ^a	%
Causas neurodegenerativas						
Demencia (vascular)	414	138,25	0,87	972	151,76	1,09
Demencia (no especificada)	1590	530,95	3,33	5082	793,46	5,71
Parkinson 1 ^a y 2 ^o	424	141,59	0,89	579	90,4	0,65
Alzheimer	1226	409,4	2,57	4044	631,4	4,54
Senilidad						
	582	194,35	1,22	1793	279,94	2,01
Causas vasculares						
Isquemia cardíaca	4715	1574,4	9,87	7700	1202,2	8,65
Insuficiencia cardíaca	3168	1057,9	6,63	8957	1398,5	10,07
Enf. cerebrovascular	4202	1403,1	8,80	9928	1550,1	11,16
Arteriosclerosis	496	165,63	1,04	1220	190,48	1,37

Muertes: número de defunciones. Tasa^a: casos por 100.000 habitantes. Fuente: INE (datos de 2008).

En resumen: la mayor esperanza de vida registrada en los países desarrollados conlleva un incremento de la población anciana en el seno de estas sociedades. Este aumento tiene lugar fundamentalmente a expensas del grupo de los más proventos, lo que comporta a su vez un progresivo envejecimiento del colectivo anciano y por lo tanto una mayor prevalencia de enfermos lábiles, con patologías crónicas, neurodegenerativas y con una limitación importante de su movilidad, con un elevado riesgo inherente de ETV, y que sufrirán además procesos intercurrentes que elevan significativamente dicho contingente.

2.2 Demencia

La demencia se define como el deterioro global de las funciones intelectuales adquiridas, con preservación del estado vigíl, que interfiere con el rendimiento social del individuo, y que conlleva la pérdida de la autonomía personal (Lishman, 1987).

La prevalencia de demencia aumenta con la edad⁵⁴⁹. El riesgo acumulado es más elevado en las mujeres que en los hombres, especialmente por encima de los 65 años (45% vs 28%), y en España se estima que globalmente afecta del 5% al 20% a las personas de entre 80 a 84 años y del 15% al 45% a las de >89 dependiendo del área geográfica y tipo de estudio⁵³. Su etiología es muy amplia, puede incluir prácticamente cualquier enfermedad que afecte al sistema nervioso central y varía según el ámbito de estudio: así por ejemplo, en un hospital general se observan mayor número de causas tóxicas, metabólicas y tumorales, mientras que en las residencias destacan las de índole degenerativa (sobre todo la enfermedad de Alzheimer - 60%-), vascular (25%) o la combinación de ambas (15%).

Pero debido a la heterogeneidad causal y topográfica, el cuadro clínico de la demencia resulta muy variado y no permite establecer un diagnóstico exacto en base al conjunto de sus síntomas y signos, por lo que en la aproximación inicial al paciente con demencia se acepta el uso de la dicotomía sindrómica cortical/subcortical, constituyendo sendos ejemplos la enfermedad de Alzheimer (EA) y la de Parkinson, y cuyas principales características se resumen en la siguiente tabla (tabla 31).

Tabla 31. Diferencias clínicas entre demencias corticales y subcorticales.

Alteraciones clínicas	Corticales	Subcorticales
Alteraciones de la personalidad/conducta	Tardías	Apatía ya inicial
Disminución de la memoria	Precoz	Precoz
Deterioro del aprendizaje	Temprano	Tardío
Alteraciones del lenguaje	Afasia precoz	Discurso lento
Apraxia y agnosia	Tempranas	Tardías o nunca
Pérdida de funciones instrumentales	Tardía	Precoz
Alteraciones de la motricidad	Tardías	Precoces

Existen diversas escalas especializadas de cuantificación global de la demencia, pero en su evolución se establecen fundamentalmente tres etapas: una inicial en la que el paciente presenta un deterioro cognitivo y personal pero conservando su autonomía; una segunda fase en la que pierde capacidad instrumental y requiere supervisión progresiva; y una tercera en la que el enfermo se hace completamente dependiente para las actividades mínimas de la vida diaria. La limitación de la movilidad en los ancianos⁵⁵⁰ y la incapacidad para la realización de 3 ó más actividades mínimas de la vida diaria (AVD)⁵⁵¹ secundarias a la progresión de la demencia han demostrado ser un importante factor de riesgo de ETV, tanto para los pacientes ingresados en unidades de larga estancia como para aquellos que reciben cuidados domiciliarios, y que en el caso de TVP asintomática puede alcanzar una prevalencia el 16%-18%^{44,552}.

Los principales contingentes para desarrollar EA son: a) La edad, con un aumento exponencial a partir de los 65 años^{549,553}. b) Los antecedentes en familiares de primer grado, en cuyo caso el riesgo es del 15% en los pacientes de ≥ 80 años y se eleva al 39% si tienen ≥ 90 ^{554,555}. Y c) Diversos factores de riesgo ateroesclerótico^{556,557}. En el caso de la demencia vascular, son contingentes destacados también la edad y los factores de riesgo ateroesclerótico, el volumen del tejido cerebral afectado así como determinadas localizaciones, y una pobre perfusión u oxigenación cerebrales (vg: insuficiencias respiratoria crónica y/o cardíaca congestiva)^{558,559}. Los numerosos factores de riesgo que ambas (EA y demencia vascular) comparten podría justificar la elevada prevalencia de demencia mixta (EA+Vascular) observada en los ancianos^{560,561,562}.

Por lo tanto, en el grupo de pacientes del estudio que presentamos, la edad muy avanzada, la propia demencia aun en distintos estadios evolutivos, la limitación de la movilidad inherente tanto a la propia senectud como a las fases avanzadas de dicha enfermedad neurodegenerativa, la coexistencia de patología crónica contingente para tromboembolismo venoso, y las repetidas ocasiones en que estos enfermos incurrir en factores de riesgo transitorio de ETV, todos ellos, son contingentes que hacen de dicho colectivo una población con elevado riesgo de ETV, además de muy lábil.

2.3 ETV en proyecciones

En España, el 49% de los casos de ETV se describen como diagnóstico secundario, y se asocian principalmente a neoplasias (13,4%), insuficiencia cardíaca (5,69%) y enfermedad vascular cerebral (5,61%) en el grupo de pacientes con patología médica; y a neoplasias también (24,4%) y procesos traumatológicos de las extremidades inferiores (9,5%) en el colectivo de enfermos quirúrgicos⁵.

La incidencia global de tromboembolismo venoso aumenta con la edad⁵ (tabla 32), pero aunque el mecanismo por el cual la edad avanzada representa un factor de riesgo independiente de ETV no está bien establecido, parecen contribuir a ello la presencia de cambios vasculares degenerativos, determinadas alteraciones de la hemostasia, la limitación de la movilidad del paciente (que afecta al 21,2% de los sujetos de ≥ 65 años), la dependencia para 3 ó más actividades básicas de la vida diaria según el índice de Katz, la coexistencia de patología crónica contingente para ETV, y el incremento de este último debido a situaciones de riesgo transitorio añadido^{44,336,451,563-565}.

Tabla 32. Incidencia de ETV en España por tramos de edad: período 1999-2005.

	Tramos de edad (años)					
	60-64	65-69	70-74	75-79	80-85	>85
Hombres	125,4	188,3	259,6	359,9	468,3	508,6
Mujeres	84,4	132,3	201,8	287,2	383,7	506,7

Modificado de Gujarro-Merino y cols⁵. Incidencia: casos por 100.000 habitantes/año.

En el caso de los pacientes ancianos, además de los factores descritos, resultan también contingentes de tromboembolismo venoso determinados tratamientos farmacológicos⁵⁶⁶, el edema crónico de las extremidades inferiores y la paresia o parálisis de las mismas⁵⁶⁷, la limitación de la movilidad aun en grados menores^{499,565}, y la inmovilización, que afecta al 35% de los pacientes de ≥ 80 años y al 41% de los de ≥ 90 ^{568,569}.

Según datos del estudio Worcester, el 59% de los casos de ETV se producen en pacientes de 65 o más años, el 28% de los cuales corresponden a TEP. En los individuos de dicho grupo etario y respecto al de los más jóvenes, se observa mayor: a) Prevalencia de insuficiencias cardíaca y renal crónicas, cáncer e infecciones. b) Representación del sexo femenino (61% vs 39%). c) Número de episodios de ETV secundaria y de aparición en medio hospitalario; Y d) Incidencia de complicaciones hemorrágicas y tasa de mortalidad, ya sea a corto (30 días) o largo plazo (1 y 3 años)⁵⁷⁰.

En los pacientes de ≥ 80 años con ETV, al compararlos con sus homólogos de menos edad, también se ha observado mayor: a) Número de mujeres afectadas (65% vs 35%). b) Prevalencia de individuos de bajo peso (<65 Kg), enfermedades cardiorrespiratorias e insuficiencia renal crónicas. Y c) Tasa de complicaciones hemorrágicas y mortalidad a los 3 meses⁵⁶⁸. Al contabilizar el número total de casos de ETV, aproximadamente uno de cada cuatro tenían 80 años o más, el 52% de los cuales correspondían a TEP. Además, la mitad de todos los episodios de TEP fatal y el 36% de las Hg fatales se produjeron en en este grupo etario⁵⁶⁸ (tablas 33 y 34).

Tabla 33. ETV en dos grupos de edad avanzada: características.

(%)	≥ 65 años	≥ 80 años
Hombres/mujeres	39/61	35/65
Hospitalizados	29	29
Peso <65 Kg	-	42
Neumopatía crónica	-	14
ICC	9,9	14
IRenC	8,5	27

Modificado de López-Jiménez y cols⁵⁶⁸ y Spencer et al⁵⁷⁰. ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva. IRenC: Insuficiencia renal crónica.

Tabla 34. ETV en dos grupos de edad avanzada: contingentes y resultados.

	Spencer et al.	López-J. y cols.
Contingentes y resultados (%)	≥65 años	≥80 años
Cáncer	37,3	18
Cirugía	26,5	8
Inmovilización	-	35
Participación (en ETV total)	59	25
% de TEP como forma de ETV	28	52
Hg Mayor	9,2	3,4
ETV recurrente	3,9	2,1
Mortalidad por TEP	-	3,7
Mortalidad por Hg	-	0,8
Mortalidad global	11,2	14

Modificado de López-Jiménez y cols⁵⁶⁸ y Spencer et al⁵⁷⁰.

Así pues y por lo anteriormente expuesto, se puede concluir que la ETV en la senectud es una enfermedad de etiología multifactorial, elevada prevalencia y que atañe a un colectivo con mucha comorbilidad asociada, lo que determina su condición de mayor riesgo respecto a la población de menor edad y complica sensiblemente su tratamiento .

2.4 Epítome

La ETV es la tercera causa de mortalidad cardiovascular en nuestro medio, pero la habitual inespecificidad de sus manifestaciones clínicas hace que aun hoy en día siga constituyendo un reto diagnóstico. Por lo tanto, resulta esencial considerar precozmente la ETV como diagnóstico diferencial en pacientes con factores de riesgo y semiótica compatible, y seguir un algoritmo diagnóstico adecuado en los casos seleccionados para conocer su probabilidad clínica de padecer ETV y evitar así la realización de pruebas complementarias costosas e innecesarias.

El riesgo de padecer tromboembolismo venoso en la población anciana se ve incrementado por cambios involutivos relacionados con el proceso mismo del envejecimiento, la existencia de patologías crónicas que aumentan el contingente de ETV, y la presencia de diversos factores de riesgo entre los que destacan la inmovilización y la limitación crónica de la movilidad, ya sea por cortapisa de la propia senectud o como consecuencia de enfermedades físicas o neurodegenerativas, especialmente en los más provecos.

El incremento de la esperanza de vida en los países desarrollados conlleva el aumento de la población anciana, especialmente del subgrupo de más edad, y por lo tanto del número de individuos con mayor riesgo de desarrollar ETV. Dicho colectivo presenta más comorbilidad y peor estado general que sus homólogos más jóvenes, factores que hacen de estos enfermos un grupo muy frágil tanto en lo referente al curso evolutivo de la propia enfermedad como al tratamiento de ésta, y predice por lo tanto una ETV más grave, complicada y con peor pronóstico.

Debido precisamente a su mayor labilidad, los ancianos con ETV no suelen ser incluidos en los ensayos clínicos, y por lo tanto la evolución de dicha enfermedad no está bien establecida en este grupo etario. El trabajo que se presenta tiene como objetivo analizar en pacientes de edad muy avanzada (nonagenarios) y en enfermos inmovilizados con demencia el curso de la ETV a corto plazo (3 meses), estudiando las tasas de mortalidad, recurrencia de la enfermedad y la aparición de complicaciones hemorrágicas.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Los enfermos de edad muy avanzada y los pacientes con demencia presentan diversos contingentes que predisponen al desarrollo de ETV, pero debido a su mayor labilidad con respecto a sus homólogos más jóvenes, suelen ser excluidos de los ensayos clínicos.

Las actuales guías del *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomiendan que los pacientes con ETV sean tratados inicialmente con heparina seguida de anticoagulación oral a largo plazo, pero la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante en enfermos inmovilizados con demencia y propectos no están bien establecidas.

En base a lo expuesto se plantean los siguientes objetivos:

1º. Analizar el curso de la ETV a corto plazo (3 meses) en pacientes muy ancianos (nonagenarios) y en inmovilizados afectos de demencia, estudiando la mortalidad, la recurrencia de la propia ETV y la aparición de complicaciones hemorrágicas durante el período de seguimiento.

Y 2º. Definir en ambos grupos de enfermos los factores que pueden contribuir a identificar a los pacientes de mayor riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Características del registro RIETE

El Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) nace el 1 de marzo de 2001 con el objetivo de disponer en Internet de una amplia base de datos de los pacientes atendidos por ETV en los hospitales españoles, inicialmente en número de 27. En el se recoge toda la información relacionada con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento durante un período mínimo de 3 meses de los enfermos con ETV.

El registro se compone de un consejo directivo que, mediante reuniones periódicas, realiza el control y la toma de decisiones que sirven de guía a sus colaboradores. Se trata de un registro observacional, multicéntrico y multidisciplinario de casos consecutivos de ETV confirmados por pruebas objetivas (ecografía dópler, pletismografía o flebografía para la TVP, y tomografía computarizada helicoidal, gammagrafía pulmonar, angiorresonancia magnética nuclear o arteriografía pulmonar para el TEP) en el que los pacientes son tratados a criterio de su médico sin directrices preestablecidas.

La recogida de información se lleva a cabo mediante un cuaderno electrónico compuesto de un gestor de datos y las rutinas de verificación y contraste para asegurar la calidad del registro. Se garantiza la privacidad y salvaguarda de la identidad del paciente, a cuyos datos solo el médico responsable tiene acceso, identificando a cada uno de aquellos únicamente con las cifras correspondientes a su hospital y con el número de orden de inclusión en la base del RIETE.

El RIETE es un registro independiente en el que colaboran Sanofi-Aventis España y Red Respira del Instituto Carlos III (Red Respira-ISCIi-RTC-03/11), ambas sin acceso a la base de datos, ni influencia económica o en la política de publicaciones. La coordinación logística, monitorización y análisis estadístico lo realiza una agencia también independiente (*S&H Medical Science Service*, Madrid).

Los objetivos principales del registro son: a) Recoger información prospectiva y uniforme de los pacientes con ETV para analizar modelos diagnósticos y terapéuticos. b) Ayudar a los clínicos en su toma de decisiones y mejorar el manejo terapéutico del enfermo. Y c) Evaluar los distintos patrones de tratamiento y seguimiento.

Y los objetivos secundarios son : a) Disponer de un grupo estable de profesionales interesados en esta enfermedad. b) Facilitar una comunicación ágil entre los mismos para la realización de ulteriores estudios. Y c) Contar con una amplia cohorte de pacientes con datos recogidos homogéneamente.

Se consideran pacientes de riesgo aquellos que presenten alguna de las características siguientes: sangrado importante en el último mes, embarazo, trombocitopenia de $<60.000/\text{mm}^3$, tiempo de protombina $<50\%$, creatinina plasmática $> 3\text{mg/dl}$, y/o TEP con inestabilidad hemodinámica. Y se ha prestado especial atención a la aparición de complicaciones durante el período de seguimiento (mínimo de 3 meses) que incluyen, muerte, recurrencia de la ETV (ETV_R) y aparición de hemorragias^{571,572}.

2. Pacientes

Se han incluido consecutivamente todos los pacientes diagnosticados de ETV (TVP y/o TEP) aguda, sintomática y confirmada por métodos objetivos según procediese (ecografía venosa de compresión o flebografía en la TVP; y tomografía computarizada, gammagrafía de ventilación/perfusión, angiorresonancia magnética o arteriografía pulmonar en el TEP). Se han excluido aquellos que estuvieran participando en otros ensayos controlados y/o a los que no pudieran concluir el período de vigilancia. Todos los participantes han dado su consentimiento para la participación en el registro de acuerdo con los respectivos comités éticos locales.

3. Diseño del estudio

A todos los pacientes registrados se les ha realizado un seguimiento mínimo de 3 meses desde el episodio inicial de ETV, y se ha evaluado la recurrencia de la ETV, la mortalidad global, la incidencia de hemorragias mayor y fatal así como también de TEP fatal durante este período. Cada caso ha sido manejado según la práctica habitual de los respectivos hospitales participantes sin intervención predeterminada alguna, y todos los episodios sospechados de ETV recurrente han sido documentados nuevamente por las pruebas diagnósticas objetivas ya referidas.

4. Variables analizadas y definiciones

En el RIETE se registran, de todos los pacientes:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 4.1 <u>Características basales:</u> | Edad, sexo y peso corporal. |
| 4.2 <u>Patología subyacente:</u> | Anemia, insuficiencia respiratoria, cardíaca o renal, y hemorragia mayor reciente. |
| 4.3 <u>Contingentes para ETV:</u> | Cirugía reciente, inmovilización, cáncer activo y ETV previa. |

- 4.4 Tromboprofilaxis previa: Fármaco, dosis y duración de la misma.
- 4.5 Tratamiento recibido: Anticoagulantes orales (ACOS) o heparina (fraccionada –HBPM- o no –HNF-).
- 4.6 Resultados: Mortalidad, recurrencias y hemorragias.

Todas las unidades han sido expresadas utilizando la nomenclatura internacional y el aclaramiento de creatinina se ha calculado usando la fórmula de *Cockcroft y Gault*⁵⁷³.

- 4.7 Paciente quirúrgico: El que ha sufrido una intervención dentro de los dos meses anteriores al diagnóstico de ETV.
- 4.8 Inmovilización: Restricción de la movilidad (reposo en cama absoluto o con privilegios –baño-) de ≥ 4 días durante los dos meses previos al episodio de ETV y de causa no quirúrgica.
- 4.9 Cáncer activo: El diagnosticado recientemente (≤ 3 meses antes) y en tratamiento antineoplásico de cualquier tipo.

Las hemorragias se han clasificado según los criterios establecidos por *Doyle et al*⁵⁷⁴.

4.10 Hemorragia reciente: La definida como mayor y acontecida dentro del mes anterior al evento de ETV.

4.11 Hemorragia mayor: Aquella de localización cerebral y/o retroperitoneal, o bien la que que origine un descenso de la hemoglobina de ≥ 2 gr/dl y/o motive la transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes.

4.12 Hemorragia fatal: La que causa directamente el fallecimiento del paciente, o la mayor que se ha producido precozmente (< 7 días) antes de la muerte del mismo.

4.13 Hemorragia menor: Cualquiera que no cumpla los criterios descritos.

4.14 Anemia: Contenido de hemoglobina de < 13 gr/dl en los hombres y de < 12 gr/dl en mujeres.

- 4.15 TEP fatal: Cuando el fallecimiento se ha producido precozmente después del diagnóstico de TEP, o es compatible con TEP en ausencia de autopsia y de causa alternativa de muerte.

5. Análisis estadístico

En el trabajo que presentamos se ha analizado la evolución a los tres meses de la ETV acontecida en pacientes de ≥ 90 años respecto a sus homólogos de < 90 en el primer estudio, y en pacientes inmovilizados con demencia respecto a sus homólogos no demenciados en el segundo. También se han estudiado las características de ambos grupos de enfermos según la ETV inicial haya sido TEP o TVP. Las variables categóricas han sido cotejadas empleando el test de Fisher y se ha calculado la *odds ratio* (OR) y el correspondiente intervalo de confianza (95% -IC-) considerado un nivel de significación estadística de p -valor $< 0,05$. Las variables obtenidas durante el seguimiento pero que no estaban disponibles al inicio del mismo no han sido incluidas como potenciales predictoras de TEP o Hg fatales. El tratamiento recibido por los pacientes no se ha incluido en el análisis multivariable debido a que la elección del mismo está influenciada por el manejo que del riesgo hemorrágico y de ETV recurrente ejercen los médicos responsables de cada enfermo. Todos los análisis se han llevado a cabo con el paquete estadístico *Social Sciences* (SPSS – versiones 13.0 y 15.0 para windows, SPSS Inc. Chicago, IL, USA-) y el Epidat 3.1. Las curvas de supervivencia se han construido siguiendo el modelo de Kaplan-Meier y se han aplicado los test de Student y Mann-Whitney para variable continua.

RESULTADOS

1. ETV en nonagenarios

Hasta febrero de 2008 se han incluido en el RIETE un total de 21.873 pacientes con ETV sintomática aguda, de los cuales 610 (2,8%) tenían ≥ 90 años. En este grupo de enfermos ha predominado el sexo femenino (76%), y al compararlo con el de sus homólogos de < 90 años, se ha observado que los nonagenarios presentan menor peso corporal y menos antecedentes de cáncer y cirugía reciente, pero que tienen mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca, anemia y concentraciones elevadas de creatinina plasmática, y que han padecido más inmovilización previa al episodio tromboembólico (tablas 35-37).

Tabla 35. Pacientes de ≥ 90 años vs < 90 años: características clínicas.

Características	≥ 90 años (n=610)	< 90 años (n=21.263)	Odds ratio (95% IC)	p-valor
Edad (años -rango)	92 (90-103)	65 (10-89)	-	-
Hombres (n -%-)	145 (24)	10632 (50)	0,3 (0,3-0,4)	$< 0,001$
Peso (Kg \pm DE)	63 \pm 12	65 \pm 17	-	$< 0,001$

Datos expresados en número (porcentaje). DE: desviación estándar. IC: intervalo de confianza.

Tabla 36. Pacientes de ≥ 90 años vs < 90 años: factores de riesgo de ETV.

Factores de riesgo	≥ 90 años (n=610)	< 90 años (n=21.263)	Odds ratio (95% IC)	p-valor
Cirugía reciente	52 (8,5)	2673 (13)	0,6 (0,5-0,9)	0,003
Inmovilización (≥ 4 días)	240 (39)	5339 (25)	1,9 (1,6-2,3)	$< 0,001$
Cáncer	90 (15)	4481 (21)	0,6 (0,5-0,8)	$< 0,001$
ETV previa	82 (13)	3353 (16)	0,8 (0,7-1,1)	NS
Ninguno (idiopática)	282 (46)	10607 (50)	0,9 (0,7-1,1)	NS

Datos expresados en número (porcentaje). IC: intervalo de confianza. NS: no significativa.

Tabla 37. Pacientes de ≥ 90 años vs < 90 años: patología de base.

Patología de base	≥ 90 años (n=610)	< 90 años (n=21.263)	Odds ratio (95% IC)	p-valor
Neumopatía crónica	54 (8,9)	2180 (10)	0,9 (0,6-1,1)	NS
Insuf. cardíaca crónica	108 (18)	1105 (5,2)	3,9 (3,2-4,9)	$< 0,001$
Hg reciente	16 (2,6)	535 (2,5)	1,0 (0,6-1,7)	NS
Anemia	257 (42)	6911 (33)	1,5 (1,3-1,8)	$< 0,001$
[Creatinina] _p elevada	217 (36)	2923 (14)	3,5 (2,9-4,1)	$< 0,001$

Datos expresados en número (porcentaje). Insuf: insuficiencia. Hg: hemorragia. [Creatinina]_p: creatinina plasmática. NS: no significativa. IC: intervalo de confianza.

Los pacientes con ≥ 90 años han sido incluidos más frecuentemente por TEP y han presentado hipoxemia severa ($P_aO_2 < 60$ mmHg.) también más a menudo. La mayoría de enfermos de ambos grupos (nonagenarios y enfermos de < 90 años) han sido tratados inicialmente con HBPM (93% vs 91%) sin diferencias significativas en la dosis media que han recibido (UI/Kg/día), aunque en los de ≥ 90 años se ha empleado más la HBPM como tratamiento a largo plazo que en los de < 90 (46% vs 25%) (tablas 38 y 39).

Tabla 38. TEP en nonagenarios: incidencia y características principales.

TEP y sus características	≥ 90 años (n=610)	< 90 años (n=21.263)	Odds ratio (95% IC)	p-valor
TEP	307 (50)	9290 (44)	1,3 (1,1-1,5)	0,001
$p_aO_2 < 60$ mmHg.	155 (51)	3230 (35)	1,9 (1,5-2,4)	$< 0,001$
TAS < 100 mmHg.	25 (8,1)	702 (7,6)	1,1(0,7-1,6)	NS
FC > 100 lpm.	115 (39)	3733 (41)	0,9 (0,7-1,2)	NS

Datos expresados en número (porcentaje). TEP: tromboembolismo pulmonar. p_aO_2 : presión arterial parcial de oxígeno. TAS: tensión arterial sistólica. FC: frecuencia cardíaca (lpm -latidos por minuto-). NS: no significativa. IC: intervalo de confianza.

Tabla 39. Tratamiento de la ETV en pacientes de ≥ 90 años vs < 90 .

Tratamiento	≥ 90 años (n=610)	< 90 años (n=21.263)	Odds ratio (95% IC)	p-valor
Inicial con HBPM	568 (93)	19263(91)	1,4 (1,0-1,9)	0,04
Dosis media de HBPM*	182 \pm 47	180 \pm 37	-	NS
AVK a largo plazo	255 (42)	15019 (71)	0,3 (0,3-0,4)	NS
HBPM a largo plazo	278 (46)	5279 (25)	2,5 (2,2-3,0)	$< 0,001$
FVCI	3 (0,5)	408 (1,9)	0,3 (0,1-0,8)	0,006

Datos expresados en número (porcentaje). HBPM: heparina de bajo peso molecular. *: UI/Kg/día. AVK: fármacos antivitaminas K. FVCI: filtro vena cava inferior. NS: no significativa. IC: intervalo de confianza.

A los 3 meses de seguimiento, los pacientes de ≥ 90 años han tenido una incidencia más elevada de hemorragia mayor (4,9% vs 2,3%), hemorragia fatal (3,0% vs 1,0%), y TEP mortal (7,4% vs 1,5%), y una mortalidad global muy superior a la de sus homólogos de menor edad (23% vs 7,7%).

De los 610 nonagenarios con ETV, 140 (23%) fallecieron: 45 por TEP (lo que representa el 7,4% del grupo -45/610- y el 32,1% de toda la mortalidad registrada en este colectivo -45/140-); y 18 por hemorragia fatal (es decir, el 3,0% del grupo -18/610- y el 12,8% del total de fallecimientos -18/140-). Por lo tanto, solamente los episodios fatales de TEP y hemorragias han contabilizado el 45% (63/140) del total de muertes descritas en este colectivo (tabla 40).

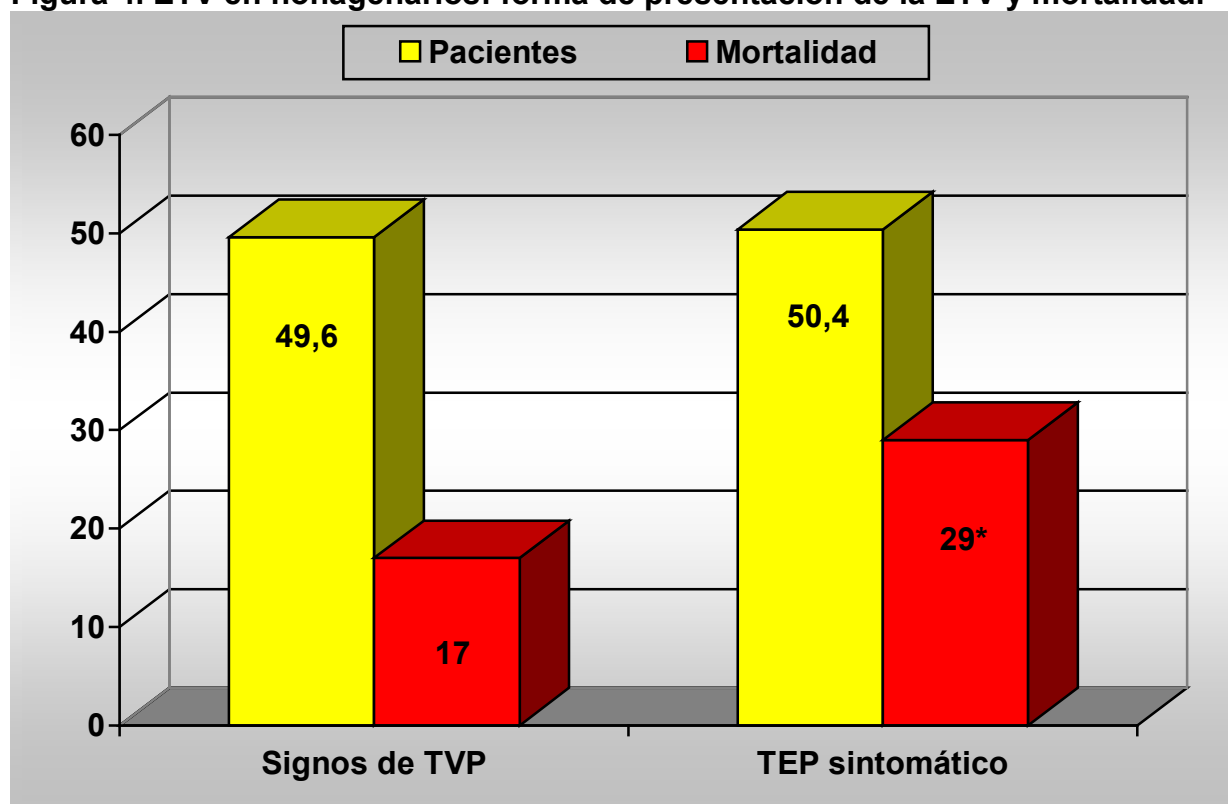
Tabla 40. Complicaciones de la ETV en pacientes de ≥ 90 años vs < 90 .

Complicaciones (a los 3 meses)	≥ 90 años (n=610)	< 90 años (n=21.263)	Odds ratio (95% IC)	p-valor
Hemorragia mayor	30 (4,9)	488 (2,3)	2,2 (1,5-3,2)	$< 0,001$
Hemorragia fatal	18 (3,0)	204 (1,0)	3,1 (1,9-5,1)	$< 0,001$
ETV recurrente	16 (2,6)	490 (2,3)	1,1 (0,7-1,9)	NS
TEP fatal	45 (7,4)	309 (1,5)	5,4 (3,9-7,5)	$< 0,001$
Mortalidad global	140 (23)	1628 (7,7)	3,6 (3,0-4,4)	$< 0,001$

Datos expresados en número (porcentaje). TEP: tromboembolismo pulmonar. NS: no significativa. IC: intervalo de confianza.

De los 610 pacientes con ≥ 90 años incluidos por ETV en el RIETE, 307 (50,4%) lo fueron por TEP sintomático y 303 (49,6%) por solo signos de TVP. La tasa de mortalidad global en estos pacientes de ≥ 90 años al finalizar el primer trimestre de seguimiento ha sido del 23%; pero se ha observado que dicha tasa, así como su distribución, varían según la forma de presentación inicial de la ETV, es decir, de si los enfermos debutaron con TEP sintomático o con semiótica de TVP (figura 4).

Figura 4. ETV en nonagenarios: forma de presentación de la ETV y mortalidad.



Las cifras expresan el porcentaje sobre el número total de pacientes de ≥ 90 años ($n=610$). * $p<0,001$.

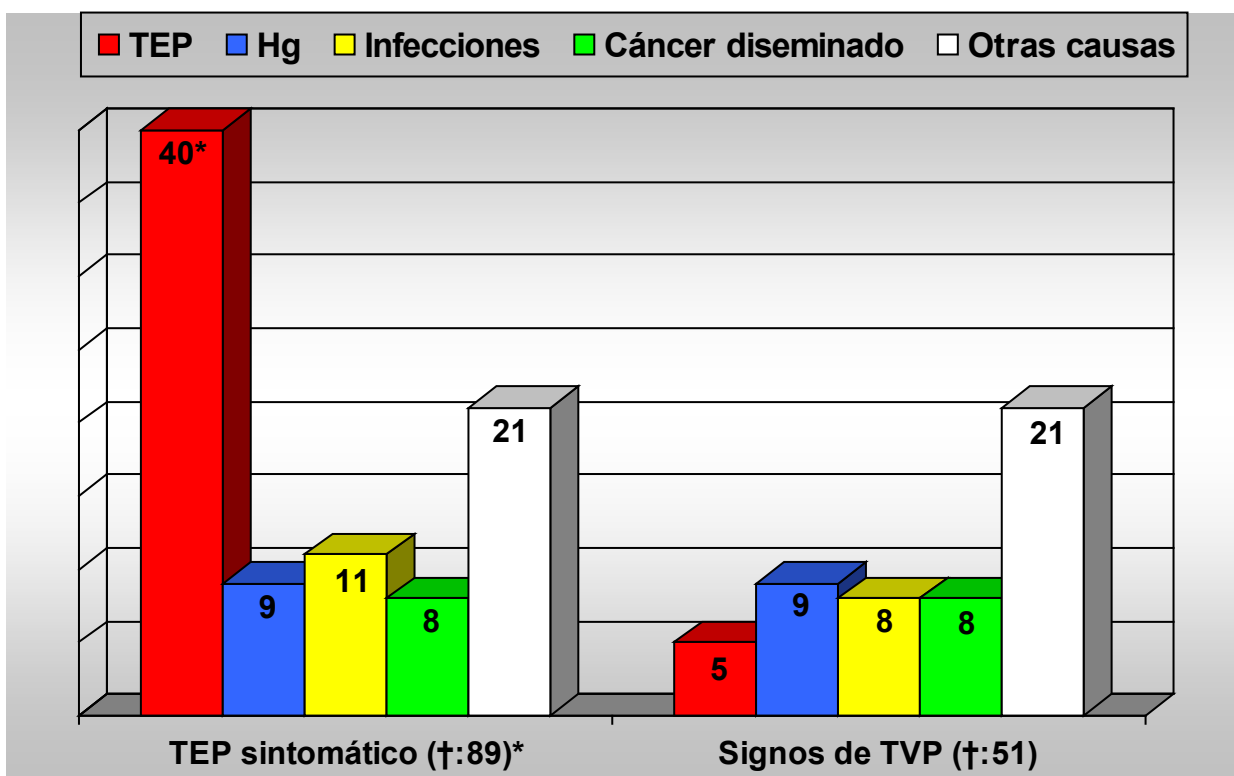
En los nonagenarios con TEP sintomático como primera manifestación de ETV ($n=307$), la tasa global de mortalidad ha sido superior a la observada en el grupo de sus homólogos que debutaron con TVP (29% vs 17% respectivamente). De los 89 fallecimientos registrados en los pacientes de ≥ 90 años con TEP clínico inicial, el propio TEP ha sido la causa fundamental en 40 de ellos, lo que representa el 13% de dicho colectivo (40/307) y el 45% de la mortalidad total descrita en este grupo (40/89). Además, el TEP inicial fatal constituye la principal causa de muerte en estos pacientes con un 11% (34/307) y contribuye en un 38,2% al total de muertes contabilizadas (34/89) (tabla 41) (figura 5).

Tabla 41. Forma de presentación de la ETV y mortalidad en nonagenarios.

Causa de muerte	TEP sintomático (n=307)	Signos de TVP (n=303)	Odds ratio (95% IC)	p-valor
Mortalidad global	89 (29)	51 (17)	2,0 (1,4-3,0)	<0,001
TEP ₀ fatal	34 (11)	0	-	<0,001
TEP _R fatal	6 (2,0)	5 (1,7)	1,2 (0,3-4,3)	NS
Hg fatal	9 (2,9)	9 (3,0)	1,0 (0,4-2,6)	NS
Muerte inesperada	1 (0,3)	0	-	NS
Disnea inexplicada	4 (1,3)	1 (0,3)	4,0 (0,5-99)	NS
Cáncer diseminado	8 (2,6)	8 (2,6)	1,0 (0,4-2,8)	NS
Infecciones	11 (3,5)	8 (2,6)	1,4 (0,5-3,6)	NS
Insuf. Cardíaca	5 (1,6)	4 (1,3)	1,2 (0,3-5,2)	NS
Neumopatía crónica	2 (0,7)	1 (0,3)	2,0 (0,2-59)	NS
Íctus isquémico	0	3 (1,0)	-	NS
Otras causas	9 (2,9)	12 (4,0)	0,7 (0,3-1,8)	NS

Datos expresados en número (porcentaje). TEP_(0/R):TEP_(inicial/recurrente). NS: no significativa. Insuf: insuficiencia.

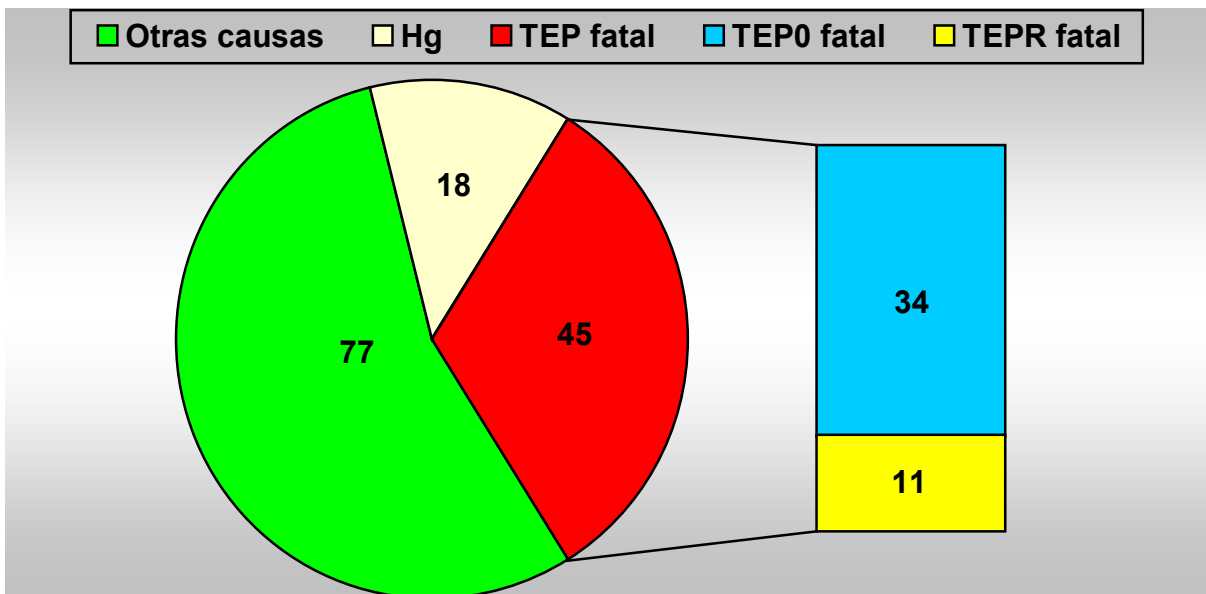
Figura 5. Presentación inicial de la ETV y mortalidad en nonagenarios.



Las cifras expresan el número de fallecimientos (n) acontecido en cada grupo de pacientes. *p<0,001. TEP: tromboembolismo pulmonar. Hg: hemorragias.

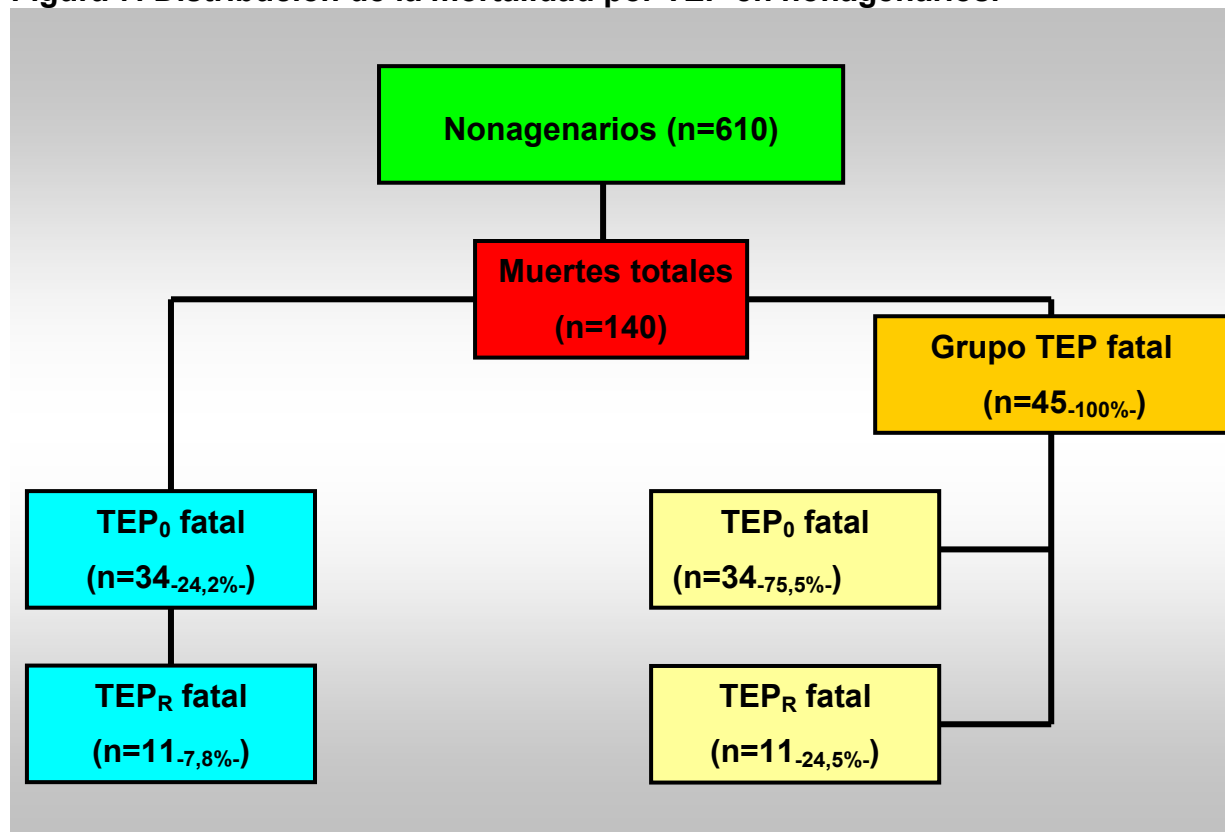
Independientemente de cuál haya sido la primera manifestación de ETV, de todos los enfermos con más de 90 años fallecidos por TEP (n=45), el episodio inicial (TEP₀) ha sido el responsable en 34 de ellos (el 24,2% de la mortalidad del grupo -34/140- y el 76% de todas las muertes por TEP -34/45-); y su forma recurrente (TEP_R) ha causado 11 muertes (el 7,8% de la mortalidad total -11/140- y el 24% de la acontecida por TEP -11/45-) (figuras 6 y 7).

Figura 6. Distribución de la mortalidad en nonagenarios.



Las cifras expresan el número de fallecimientos (n) en relación al total de muertes (n=140). TEP_(0/R): tromboembolismo pulmonar (0=inicial;R=recurrente). Hg: hemorragia.

Figura 7. Distribución de la mortalidad por TEP en nonagenarios.

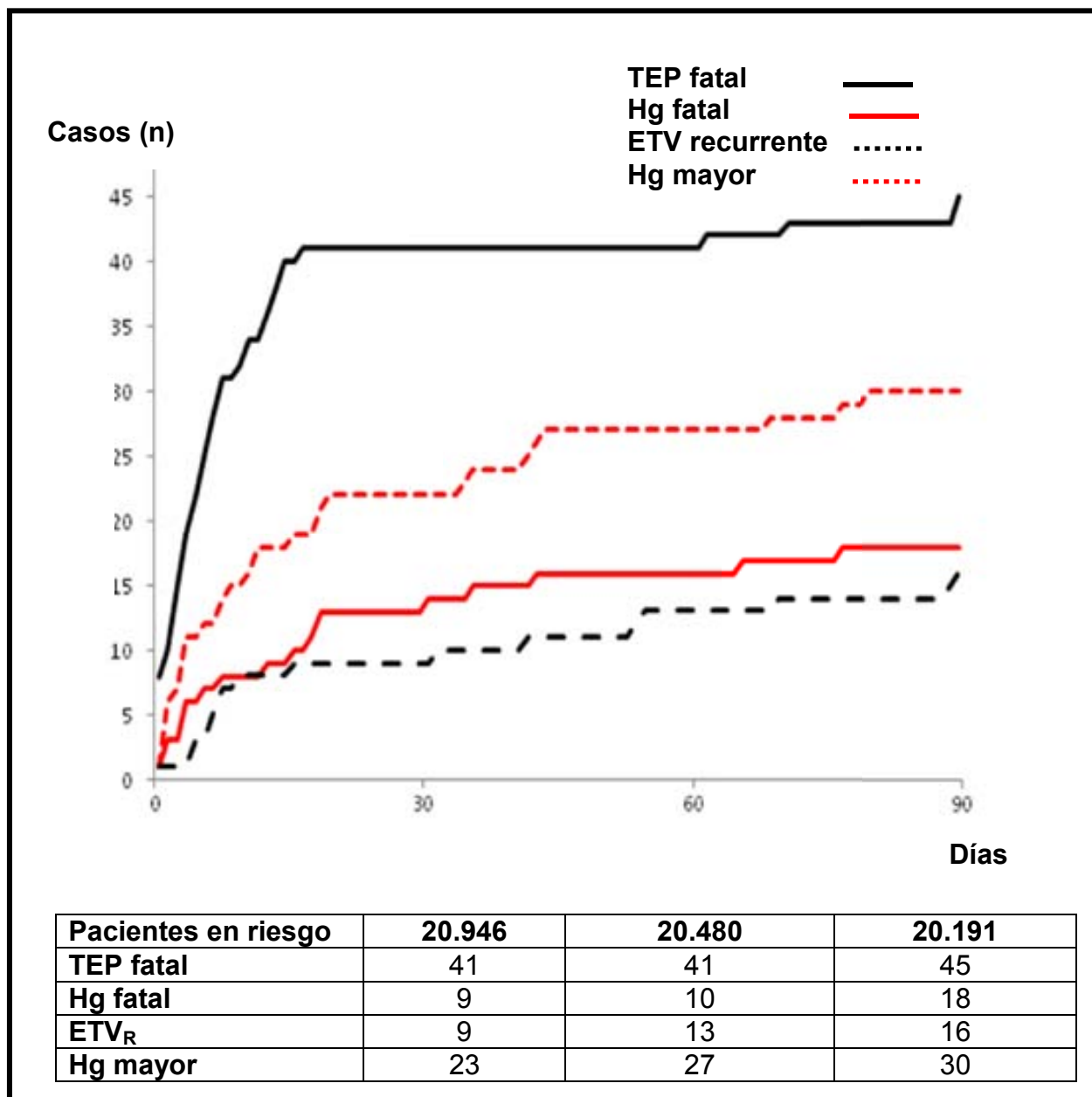


Las cifras expresan el número y porcentaje (n-%-) de fallecimientos en relación al total de muertes (n=140) y los causados por TEP (n=45). TEP_(0/R): tromboembolismo pulmonar (0=inicial;R=recurrente).

En los nonagenarios cuya ETV debutó con solo signos de TVP, las causas principales de fallecimiento han sido las hemorragias (en 9 de los 51 casos -17,6%-), seguidas de la enfermedad neoplásica diseminada y las infecciones, ambas con un 15,6%.

Durante los 3 meses de seguimiento de estos pacientes se ha observado que: a) El período de mayor mortalidad por TEP y Hg fatal es el correspondiente a las dos primeras semanas del síntoma inicial; pero si bien en dicha etapa se han contabilizado alrededor del 80% de todas las muertes por TEP, solo el 50% de los causados por hemorragia fatal se han producido en este mismo período. b) A partir de la segunda quincena la mortalidad acumulada por TEP se estabiliza, pero la debida a hemorragias fatales sigue aumentando hasta el final del estudio. Y c) En las dos primeras semanas, la incidencia de complicaciones graves (ETV_R y Hg mayor) es también del 50% aproximadamente y se extiende a todo el tiempo de vigilancia (figura 8).

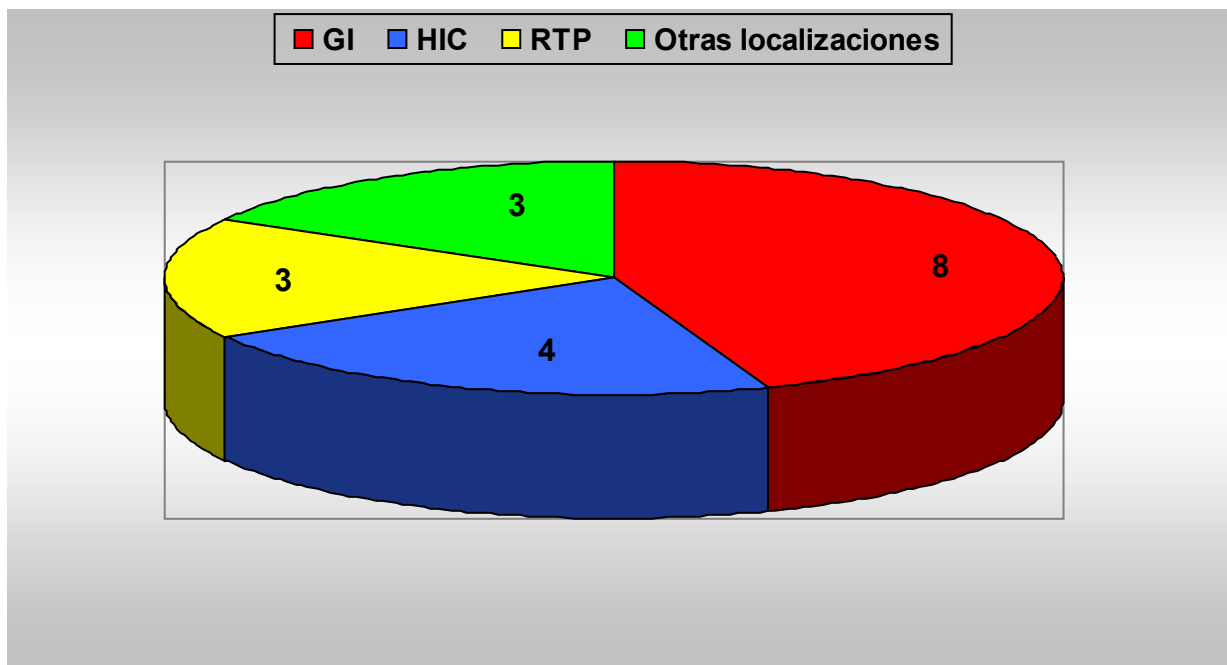
Figura 8. Incidencia acumulada de hemorragias mayor y fatal, ETV_R y TEP fatal en nonagenarios con ETV.



TEP: tromboembolismo pulmonar. ETV_R: ETV recurrente. Hg: hemorragia.

18 de los 610 pacientes de ≥ 90 años han fallecido por hemorragias, lo que representa un 3,0% del conjunto de este grupo etario y un 12,8% de todos los fallecimientos acontecidos en el mismo (18/140). Las localizaciones más frecuentes de sangrado han sido el tracto gastrointestinal (8/18) y las regiones intracerebral (4/18) y retroperitoneal (3/18) (figura 9).

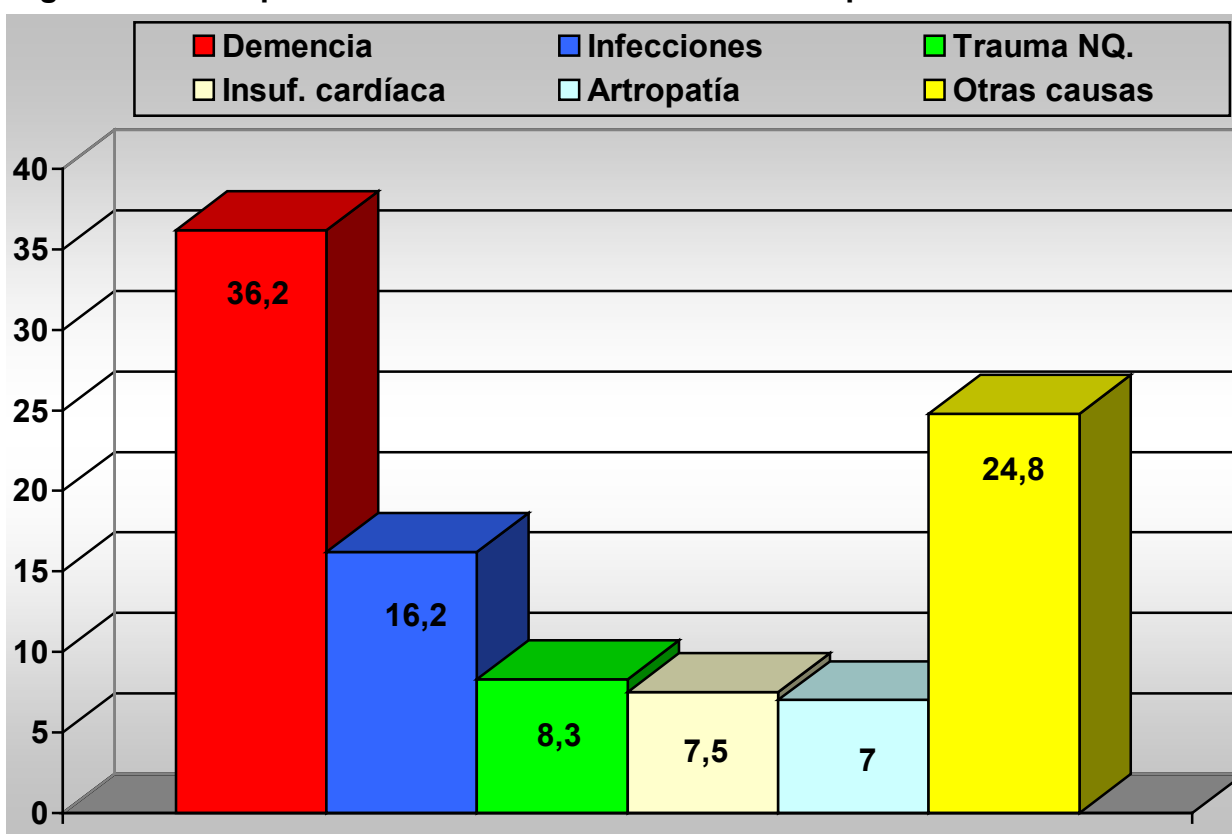
Figura 9. Distribución de la mortalidad por Hg fatal en nonagenarios.



Las cifras expresan el número de fallecidos por hemorragia (Hg) fatal. GI: gastrointestinal; HIC: intracerebral; RTP: retroperitoneal.

La inmovilización reciente de ≥ 4 días ha sido el factor de riesgo de ETV más común entre los pacientes de ≥ 90 años (240/610 -39%-), y las causas más frecuentes de la misma han sido la demencia (36,2%), seguida de infecciones (16,2%), traumatismos no quirúrgicos (8,3%), insuficiencia cardíaca descompensada (7,5%) y artropatías (7,0%) (figura 10).

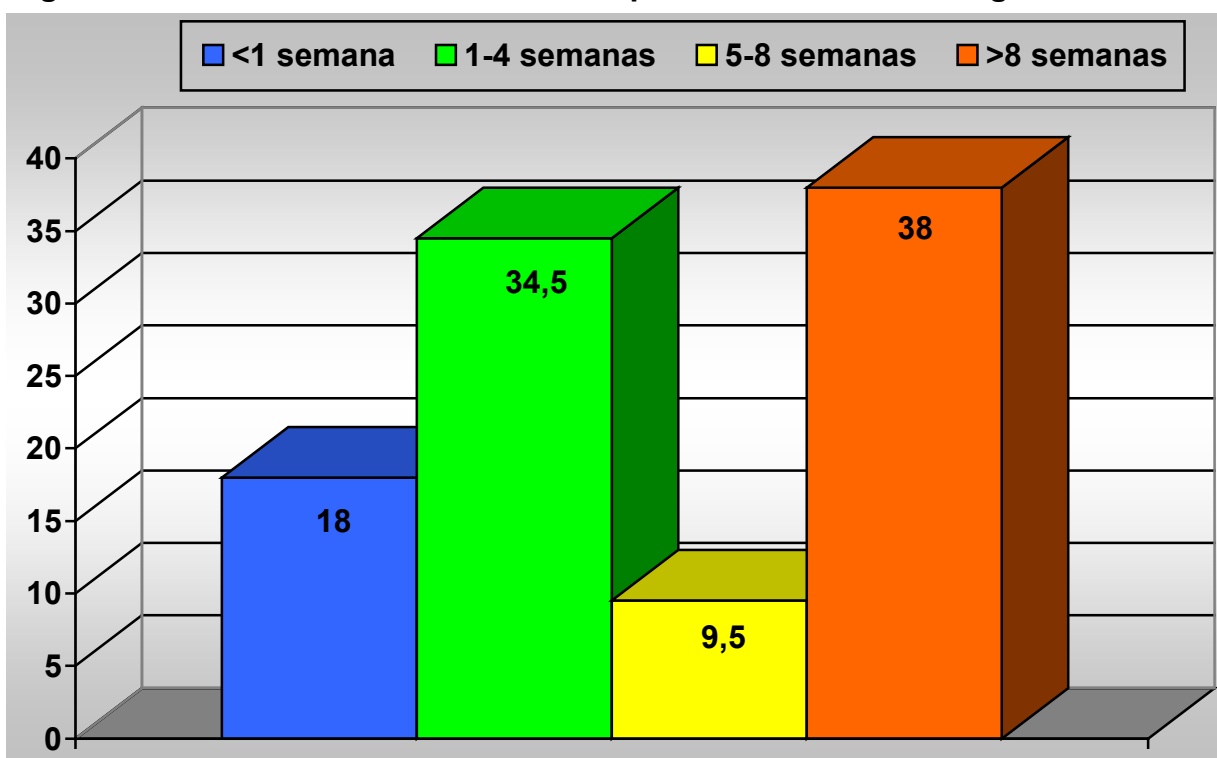
Figura 10. Principales causas de inmovilización en los pacientes de ≥ 90 años.



Las cifras expresan la participación de cada causa (en porcentaje) sobre el total de nonagenarios inmovilizados (n=240). NQ: no quirúrgico. Insuf: insuficiencia.

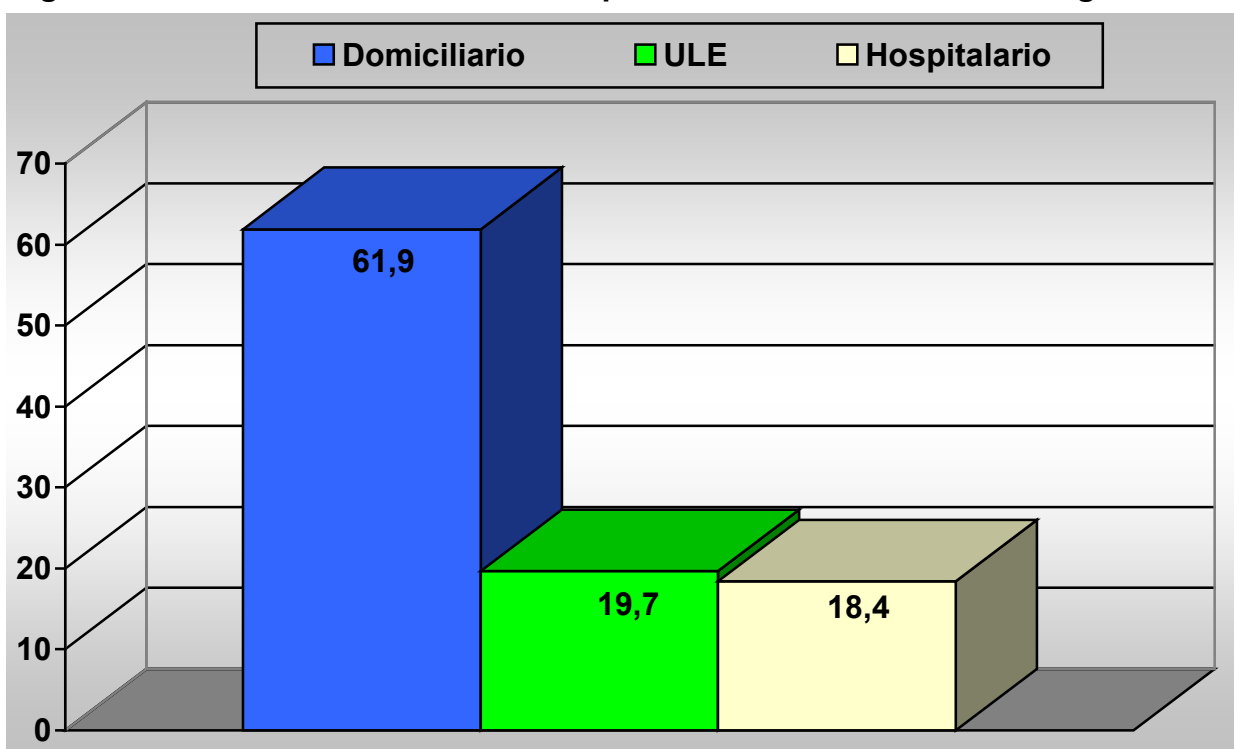
El período de inmovilización fue inferior a la semana en 43 enfermos (18%), estuvo comprendido entre una y cuatro en 83 (34,5%), y fue superior a ocho en 91 (38%). En cuanto al ámbito en el que los pacientes permanecieron inmovilizados, 91 de los 147 casos en los que este fue reportado correspondían al domiciliario (61,9%), 29 al hospitalario y 27 a unidades de larga estancia (19,7% y 18,4% respectivamente) (figuras 11 y 12).

Figura 11. Duración de la inmovilización previa a la ETV en nonagenarios.



Cifras en porcentaje sobre el conjunto de pacientes con ≥ 90 años inmovilizados (n=240).

Figura 12. Ámbito de la inmovilización previa al debut de ETV en nonagenarios.



Cifras expresadas en porcentaje sobre el total de pacientes inmovilizados*. ULE: unidades de larga estancia. *Datos no disponibles de 93 pacientes (n=147).

De los 240 pacientes de ≥ 90 años que padecieron inmovilización previa a su ETV, solo 54 (22,5%) recibieron tromboprolifaxis (TPLx), 52 de ellos con HBPM. En este grupo de enfermos (TPLx) no se han observado diferencias significativas respecto al de sus homólogos sin TPLx en cuanto a características clínicas y antecedentes de cáncer y ETV previa, aunque sí se han registrado una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca crónica (30% vs 17%) y de hemorragia reciente (11% vs 3,8%) (tabla 42).

Tabla 42. TPLx en nonagenarios inmovilizados: características del grupo.

Características	TPLx (n=54)	No TPLx (n=186)	Odds ratio (95% IC)	p-valor
Edad (media-rango-)	93 (90-100)	92 (90-103)	-	NS
Sexo (hombres)	14 (26)	40 (22)	1,3 (0,6-2,6)	NS
Peso (Kg ± DE)	61 ± 12	62 ± 12	-	NS
Cáncer	8 (15)	26 (14)	1,1 (0,5-2,5)	NS
ETV previa	2 (3,7)	24 (13)	0,3 (0,1-1,1)	NS
Neumopatía crónica	6 (11)	22 (12)	0,9 (0,4-2,4)	NS
Insuf. cardíaca crónica	16 (30)	32 (17)	2,0 (1,0-4,1)	0,027
Hg reciente	6 (11)	7 (3,8)	3,2 (1,0-10)	0,029
Anemia	28 (52)	95 (51)	1,0 (0,6-1,9)	NS
[Creatinina] _p elevada	15 (28)	66 (36)	0,7 (0,4-1,4)	NS

Datos expresados en número (porcentaje) para cada grupo. TPLx: tromboprofilaxis. DE: desviación estándar. Insuf: insuficiencia. Hg: hemorragia. [Creatinina]_p: creatinina plasmática. NS: no significativa.

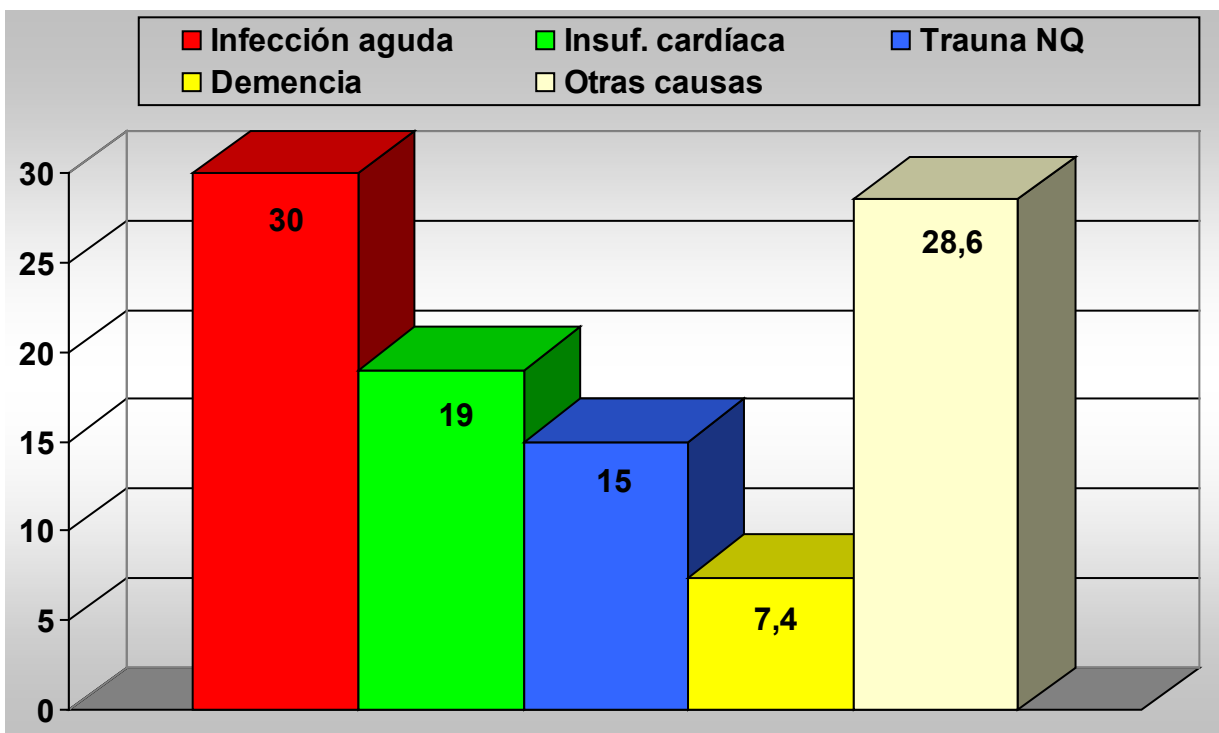
Al comparar el grupo de enfermos de ≥ 90 años con ETV e inmovilización reciente que han recibido TPLx (n=54) con el de sus homólogos sin TPLx (n=186), se ha observado en los primeros una mayor prevalencia de inmovilidad por infección aguda (30% vs 12%), insuficiencia cardíaca descompensada (19% vs 4,3%) y trauma no quirúrgico (15% vs 6,5%) (tabla 43) (figuras 13 y 14).

Tabla 43. Nonagenarios inmovilizados: diferencias entre grupos TPLx/No TPLx.

Causas de inmovilización	TPLx (n=54)	No TPLx (n=186)	Odds ratio (95% IC)	p-valor
Demencia	4 (7,4)	83 (45)	0,1 (0,03-0,3)	<0,001
Infección aguda	16 (30)	23 (12)	3,0 (1,4-6,2)	0,003
Trauma NQ	8 (15)	12 (6,5)	2,5 (1,0-6,5)	0,035
Insuf. cardíaca	10 (19)	8 (4,3)	5,1 (1,9-14)	0,0005
Artropatía	1 (1,9)	16 (8,6)	0,2 (0,03-1,5)	NS
Parálisis EEII	1 (1,9)	9 (4,8)	0,4 (0,05-3,0)	NS
Íctus agudo	2 (3,7)	4 (2,2)	1,8 (0,3-9,8)	NS
Cáncer	0	5 (2,7)	-	-
Neumopatía crónica	1 (1,9)	3 (1,6)	1,2 (0,1-11)	NS
Cardiopatía isquémica	2 (3,7)	1 (0,5)	7,1 (0,6-80)	NS
Otras causas	9 (17)	22 (12)	1,5 (0,6-3,5)	NS

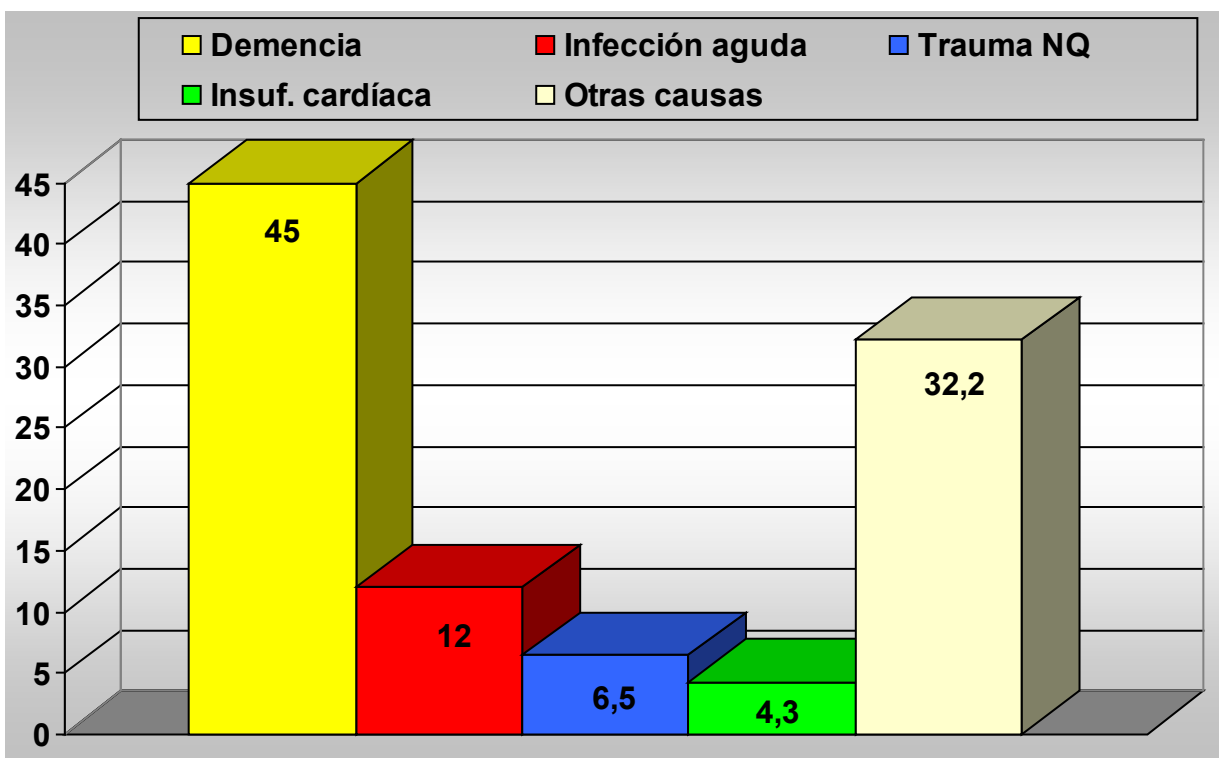
Datos expresados en número (porcentaje) para cada grupo. TPLx: tromboprofilaxis. NQ: no quirúrgico. Insuf: insuficiencia. EEII: extremidades inferiores. NS: no significativa. IC: intervalo de confianza.

Figura 13. Causas de inmovilización en nonagenarios sometidos a TPLx.



Cifras en expresadas en porcentaje sobre el total de nonagenarios inmovilizados con TPLx (n=54).
NQ: no quirúrgico.

Figura 14. Causas de inmovilización en nonagenarios no sometidos a TPLx.



Cifras en expresadas en porcentaje sobre el total de nonagenarios inmovilizados sin TPLx (n=186).
NQ: no quirúrgico.

Al analizar la administración de TPLx según las principales causas de inmovilización, se ha observado que esta se ha aplicado al 55% (10/18) de los pacientes que padecieron dicha limitación por insuficiencia cardíaca descompensada, y al 40% de los que la sufrieron por infección aguda (16/39) y trauma no quirúrgico (8/20), pero que solamente un 4,6% (4/87) de los inmovilizados por demencia (la causa más frecuente de movilidad limitada en este grupo etario) han recibido TPLx (tabla 44).

Tabla 44. TPLx en nonagenarios inmovilizados según causa de inmovilización.

Causa de inmovilización	Total pacientes	Pacientes con TPLx	Pacientes sin TPLx	% de pacientes con TPLx por patología
Insuf. cardíaca	18	10	8	55
Infección aguda	39	16	23	41
Trauma NQ	20	8	12	40
Demencia	87	4	83	4,6

Las cifras corresponden al total de pacientes (n) de ≥ 90 años inmovilizados por cada causa. TPLx: trombotopofilaxis. Insuf: insuficiencia. NQ: no quirúrgico.

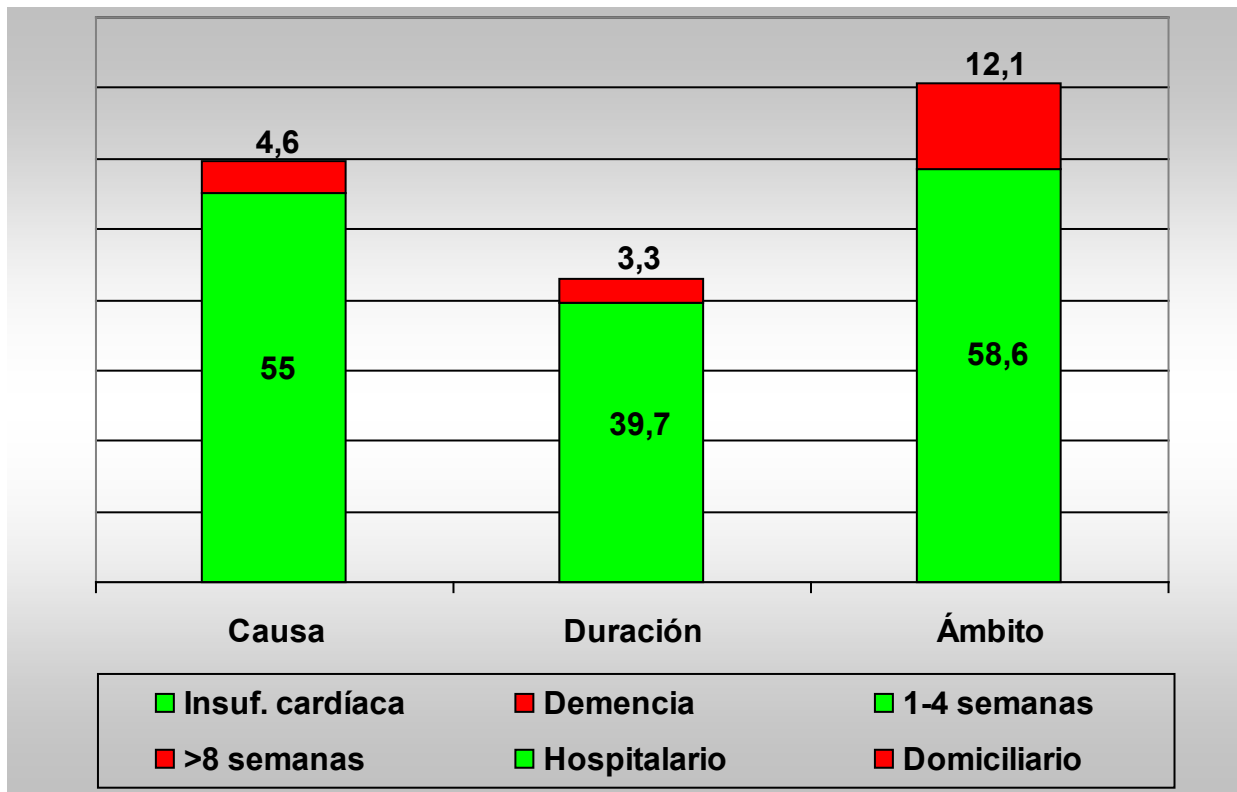
Del grupo de enfermos de ≥ 90 años con ETV que han sufrido inmovilización reciente, los que así han permanecido por períodos cortos son los que mayor tasa de TPLx han recibido, y a medida que el tiempo de dicha limitación se ha visto incrementado, ha disminuido la administración de TPLx. En cuanto al ámbito donde ha tenido lugar la inmovilización, los pacientes hospitalizados son los que más TPLx han recibido (17/29 -58,6%-), a diferencia de los que han padecido la inmovilidad en ULE (14,8%) y en el propio domicilio (12,1%) (tabla 45) (figura 15).

Tabla 45. TPLx en nonagenarios con inmovilización según duración y ámbito.

Pacientes	Totales	Con TPLx	Sin TPLx	% con TPLx
Duración				
<1 semana	43	12	31	27,9
1-4 semanas	83	33	50	39,7
5-8 semanas	23	4	19	17,3
>8 semanas	91	3	88	3,3
Ámbito*				
Hospital	29	17	12	58,6
ULE ^a	27	4	23	14,8
Domicilio	91	11	80	12,1

Las cifras corresponden al total de nonagenarios inmovilizados (n) por ámbito y por período de inmovilización. TPLx: tromboprolifaxis. *Datos no disponibles de 93 pacientes (n=147).^aUnidades de larga estancia.

Figura 15. Duración y ámbito de inmovilización: cotas máxima/mínima de TPLx.



Las cifras corresponden al total de pacientes de ≥ 90 años inmovilizados en cada ámbito y para cada período de inmovilización. TPLx: tromboprofilaxis. *Datos no disponibles de 93 pacientes (n=147).

2. ETV en pacientes con demencia

Hasta agosto de 2011 se han incluido en el RIETE un total de 37.988 pacientes con ETV sintomática aguda, de los cuales 1.316 (3,5%) padecían demencia e inmovilización. En este grupo de enfermos (con ETV y demencia) predomina el sexo femenino (73%), y al compararlo con el de sus homólogos no demenciados, se ha observado que los primeros son de más edad, pesan menos, presentan menos antecedentes de cáncer y neumopatía crónica, pero que reciben tratamiento concomitante con antiplaquetarios más a menudo y tienen mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca crónica y de concentraciones elevadas de creatinina plasmática (tablas 46 y 47).

Tabla 46. Pacientes con ETV y con o sin demencia: características clínicas.

Características clínicas	Demencia (n=1.316)	No demencia (n=36.672)	p-valor
Edad (media ± DE)	80 ± 11	65 ± 17	<0,001
Hombres (n-%-)	359 (27)	18.295 (50)	<0,001
Peso (Kg ± DE)	67 ± 14	75 ± 15	<0,001

Cifras expresadas en número (porcentaje) para cada grupo. DE: desviación estándar.

Tabla 47. Pacientes con ETV y con o sin demencia: patología de base y tratamiento asociado.

Grupo	Demencia (n=1.316)	No demencia (n=36.672)	p-valor
Patología de base			
Insuf. cardíaca crónica	150 (11)	2207 (6,0)	<0,001
Neumopatía crónica	91 (6,9)	4022 (11)	<0,001
Cáncer	127 (9,7)	8103 (22)	<0,001
[Creatinina]_p elevada	328 (25)	5398 (15)	<0,001
Tratamiento asociado			
Antiplaquetarios	278 (21)	4361 (12)	<0,001

Datos expresados en número (porcentaje). Insuf: insuficiencia. [Creatinina]_p: creatinina plasmática.

La incidencia de TEP entre los pacientes con y sin demencia ha sido equiparable (47% vs 49% respectivamente). La mayoría de enfermos de ambos grupos han recibido HBPM como tratamiento inicial, pero en los afectados de demencia, la administración de dicha HBPM ha sido más habitual (94% vs 90% - $p<0,001$ -), sin que se hayan observado no obstante diferencias significativas en la dosis media administrada (UI/Kg/día).

La suma de los pacientes inicialmente tratados con HNF o con la implantación de un filtro en la vena cava inferior (FVCI) representan un porcentaje muy bajo del total en ambos colectivos (un 6,4% en los afectados de demencia y un 9,5% en los que adolecen de ella), pero los pacientes con demencia han sido menos tratados con heparina no fraccionada (5,0% vs 7,1%) y FVCI (1,4% vs 2,4%) (tabla 48).

Tabla 48. Pacientes con ETV y con o sin demencia: tratamiento inicial de la ETV.

Grupo	Demencia (n=1.316)	No demencia (n=36.672)	p-valor
Características de la ETV			
TEP	617 (47)	17941 (49)	0,146
Tratamiento inicial			
HBPM	1234 (94)	33085 (90)	<0,001
Dosis media de HBPM*	181 ± 44	179 ± 39	0,068
HNF	65 (5,0)	2611 (7,1)	0,002
FVCI	18 (1,4)	876 (2,4)	0,016

Datos expresados en número (porcentaje). TEP: tromboembolismo pulmonar. HBPM: heparina de bajo peso molecular. *: UI/Kg/día. HNF: heparina no fraccionada. FVCI: filtro vena cava inferior.

En los pacientes con demencia y ETV, el tratamiento a largo plazo más extendido ha sido la HBPM (48%) seguido de los AVK (42%); pero en los no demenciados se ha invertido dicho orden, con un 71% para los AVK y un 25% para la HBPM. Respecto al grado de anticoagulación con AVK (determinado por el INR), ha sido más intenso en los pacientes con demencia (tabla 49).

Tabla 49. Pacientes con ETV y con o sin demencia: ETV y tratamiento a largo plazo.

Tratamiento a largo plazo	Demencia (n=1.316)	No demencia (n=36.672)	p-valor
AVK	555 (42)	26181 (71)	<0,001
INR* medio	2,81 ± 1,06	2,43 ± 0,66	<0,001
HBPM	631 (48)	9013 (25)	<0,001
Dosis media de HBPM**	150 ± 55	147 ± 49	0,169

Datos expresados en número (porcentaje). AVK: antagonistas de la vitamina K. *INR: *International Normalized Ratio*. HBPM: heparina de bajo peso molecular. **UI/Kg/día.

A los 3 meses de seguimiento y comparados con sus homólogos sin, los pacientes con ETV afectados de demencia han tenido una incidencia más elevada de hemorragia mayor (3,6% vs 2,0%), hemorragia fatal (1,4% vs 0,5%), y TEP mortal (4,0% vs 1,2%), y una mortalidad global significativamente superior (21% vs 7,5%).

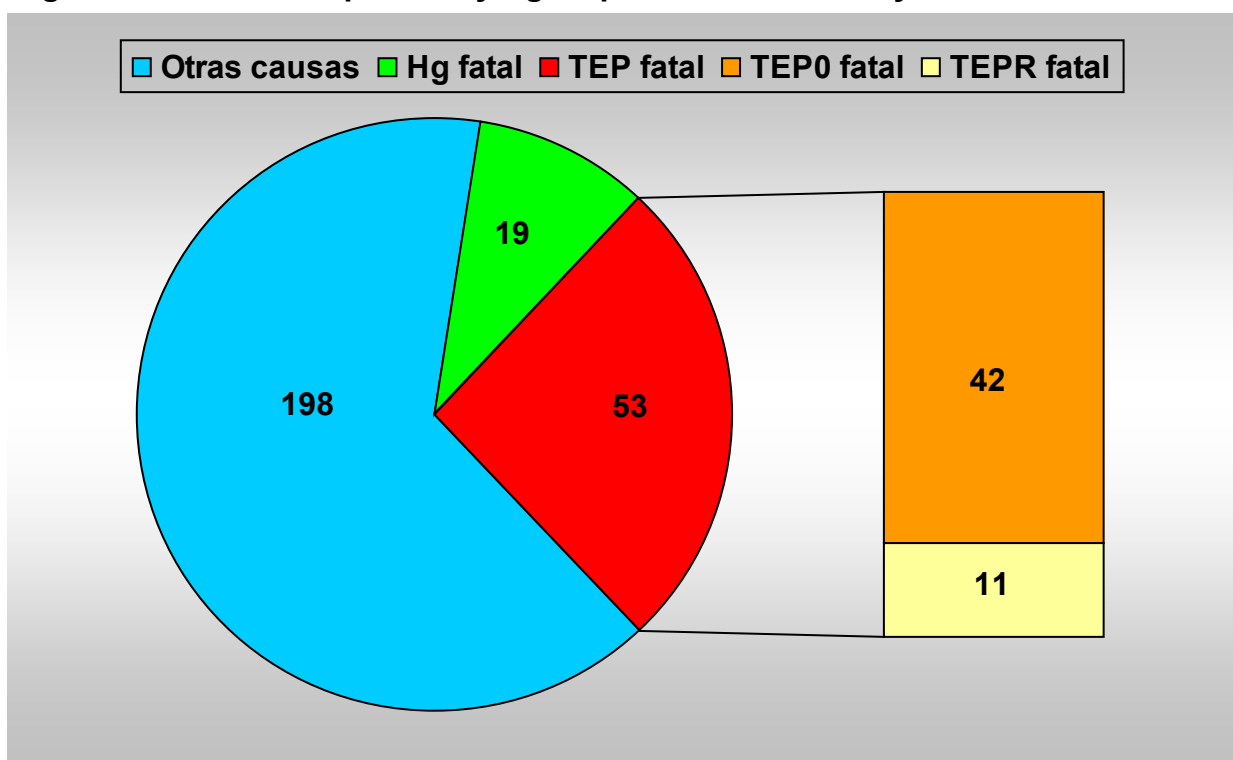
Del total de pacientes con ETV y demencia, 270 (21%) han fallecido: 53 por TEP (lo que representa el 4,0% del grupo -53/1316- y el 19,6% de toda la mortalidad registrada en este colectivo -53/270-), y 19 por hemorragia fatal (esto es el 1,4% del grupo -19/1316- y el 7,0% de todos los fallecimientos producidos -19/270-). Por lo tanto, solamente los episodios fatales de TEP y hemorragias han representado ya el 27% (72/270) de todas las muertes registradas en este colectivo (tabla 50) (figura 16).

Tabla 50. ETV en pacientes con/sin demencia: complicaciones a los 3 meses.

Grupo	Demencia (n=1.316)	No demencia (n=36.672)	p-valor
Complicaciones			
Hemorragia mayor	47 (3,6)	751 (2,0)	<0,001
Hemorragia fatal	19 (1,4)	182 (0,5)	<0,001
TVP_R	4 (0,3)	365 (1,0)	0,012
TEP_R	14 (1,1)	365 (1,0)	0,806
TEP fatal	53 (4,0)	454 (1,2)	<0,001
TEP₀ fatal	42 (3,2)	325 (0,9)	<0,001
TEP_R fatal	11 (0,8)	129 (0,4)	0,004
Mortalidad global	270 (20)	2759 (7,5)	<0,001

Datos expresados en número (porcentaje). TVP_R/TEP_R: trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar recurrentes. TEP₀: TEP inicial.

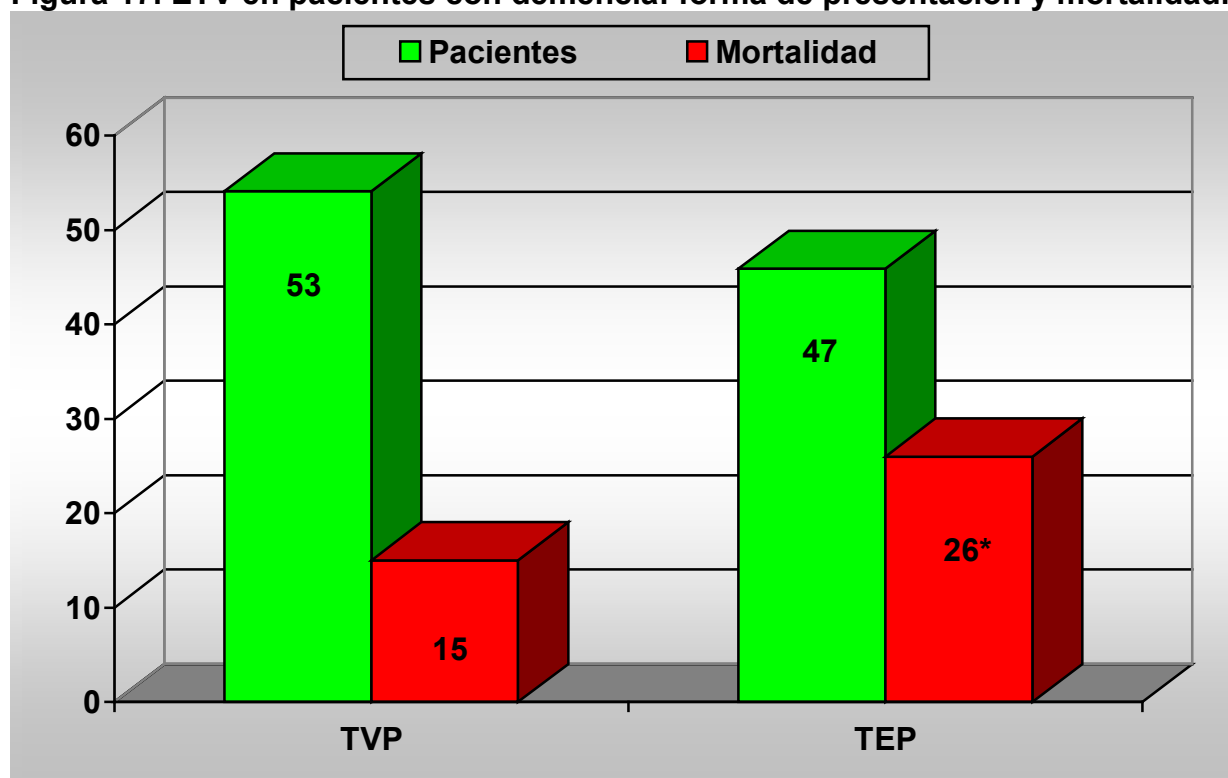
Figura 16. Mortalidad por TEP y Hg en pacientes con ETV y demencia.



Las cifras expresan el número (n) de fallecimientos. TEP: tromboembolismo pulmonar (0: inicial; R: recurrente). Hg: hemorragia.

De los 1316 pacientes con ETV y demencia incluidos en el RIETE, 617 (47%) lo han sido por TEP sintomático y 699 (53%) por solo signos de TVP. La tasa global de mortalidad de estos 1316 pacientes al finalizar el primer trimestre de seguimiento ha sido del 21%; pero se ha observado que dicha tasa, así como su distribución, varían según la forma de presentación inicial de la ETV, es decir, de si los enfermos debutaron con TEP sintomático o con TVP (figura 17).

Figura 17. ETV en pacientes con demencia: forma de presentación y mortalidad.



Las cifras expresan el porcentaje sobre el número total de pacientes con demencia (n=1316).
*p<0,001.

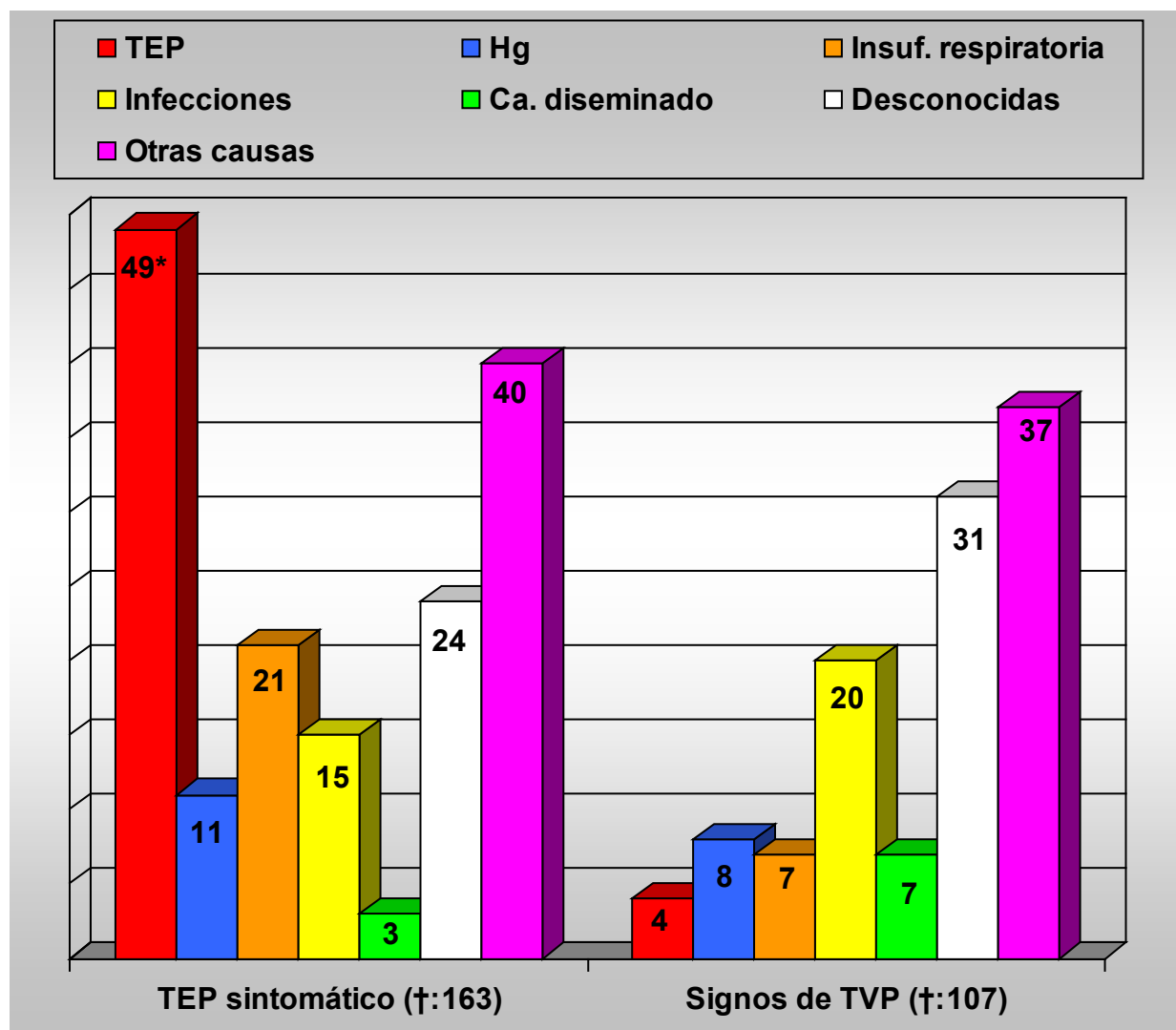
En los pacientes con demencia con TEP como primera manifestación de ETV (n=617), la tasa global de mortalidad ha sido más elevada que la observada en el grupo de sus homólogos que debutaron con TVP (26% vs 15%). De los 163 fallecimientos registrados en el conjunto de enfermos demenciados con TEP inicial, el propio TEP ha sido la causa fundamental en 49 de ellos, lo que representa el 7,9% de dicho colectivo (49/617) y el 30% de la mortalidad total descrita en este grupo (49/163). Además, el TEP inicial (TEP₀) fatal ha constituido la principal causa de muerte en estos pacientes con un 6,8% (42/617), y ha contribuido en un 25,7% al total de fallecimientos contabilizados (42/163) (tabla 51)(figura 18).

Tabla 51. Pacientes con demencia: mortalidad según la manifestación inicial de su ETV.

Causa de muerte	TEP (n=617)	TVP (n=699)	p-valor
Mortalidad global	163 (26)	107 (15)	<0,001
TEP fatal	49 (7,9)	4 (0,6)	<0,001
TEP ₀ fatal	42 (6,8)	0	<0,001
TEP _R fatal	7 (1,1)	4 (0,6)	NS
Hg fatal	11 (1,8)	8 (1,1)	NS
Insuf. respiratoria	21 (3,4)	7 (1,0)	NS
Cáncer diseminado	3 (0,5)	7 (1,0)	NS
Muerte inesperada	7 (1,1)	4 (0,6)	NS
Insuf. cardíaca	6 (1,0)	4 (0,6)	NS
Infecciones	15 (2,4)	20 (2,9)	NS
Infarto agudo de miocardio	1 (0,2)	0	NS
Broncoaspiración	7 (1,1)	7 (1,0)	NS
Insuf. renal	4 (0,6)	1 (0,1)	NS
Desconocida	24 (3,9)	31 (4,4)	NS
Otras causas	15 (2,4)	14 (2,0)	NS

Datos expresados en número (porcentaje) de cada grupo de pacientes (TEP vs TVP). TEP_{0/R}: tromboembolismo pulmonar (0=inicial/R=recurrente). Hg: hemorragia. Insuf: insuficiencia. NS: no significativa.

Figura 18. Clínica inicial de la ETV y mortalidad en pacientes con demencia.



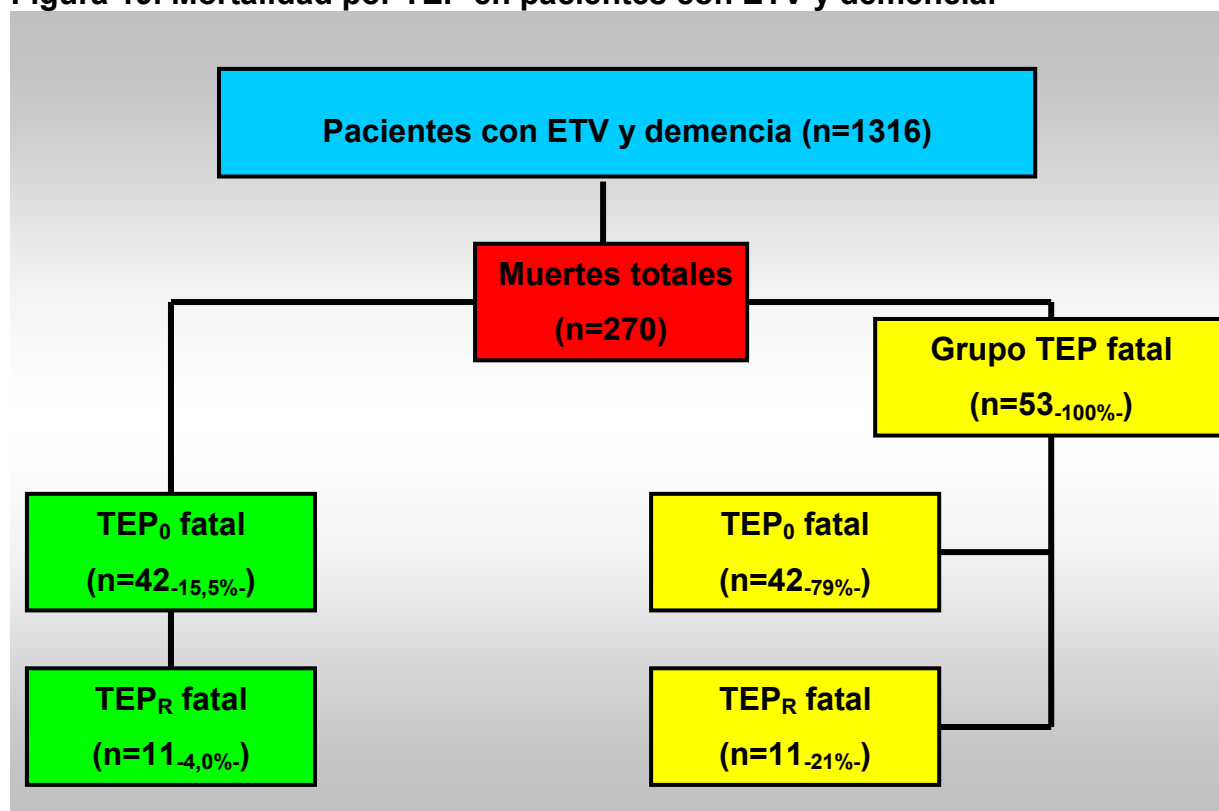
Las cifras expresan el número de fallecidos (n) acontecido en cada grupo de pacientes según la ETV inicial. * $p < 0,001$.

En los pacientes con demencia y TEP como primera manifestación de ETV, solamente se han registrado diferencias significativas respecto los que debutaron con TVP en la mortalidad global (26% vs 15%) y por TEP (7,9% vs 0,6%), especialmente en el episodio inicial (6,8% vs 0%). En el resto de causas de fallecimiento evaluadas no se han hallado diferencias significativas entre ambos colectivos (tabla 51).

En los pacientes con ETV y demencia, las 3 principales causas de muerte han sido el TEP, la insuficiencia respiratoria y las infecciones en aquellos que debutaron con TEP, y las infecciones, las hemorragias y la insuficiencia respiratoria en los que lo hicieron con TVP.

De todos los enfermos con ETV y demencia que han muerto por TEP (n=53), el episodio inicial del mismo (TEP₀) ha sido responsable de 42 fallecimientos (el 15,5% de la mortalidad total -42/270- y el 79% de todas las muertes por TEP -42/53-); y su forma recurrente (TEP_R) ha causado 11 muertes (el 4,0% de la mortalidad total -11/270- y el 21% de toda la acontecida por TEP) (figura 19).

Figura 19. Mortalidad por TEP en pacientes con ETV y demencia.

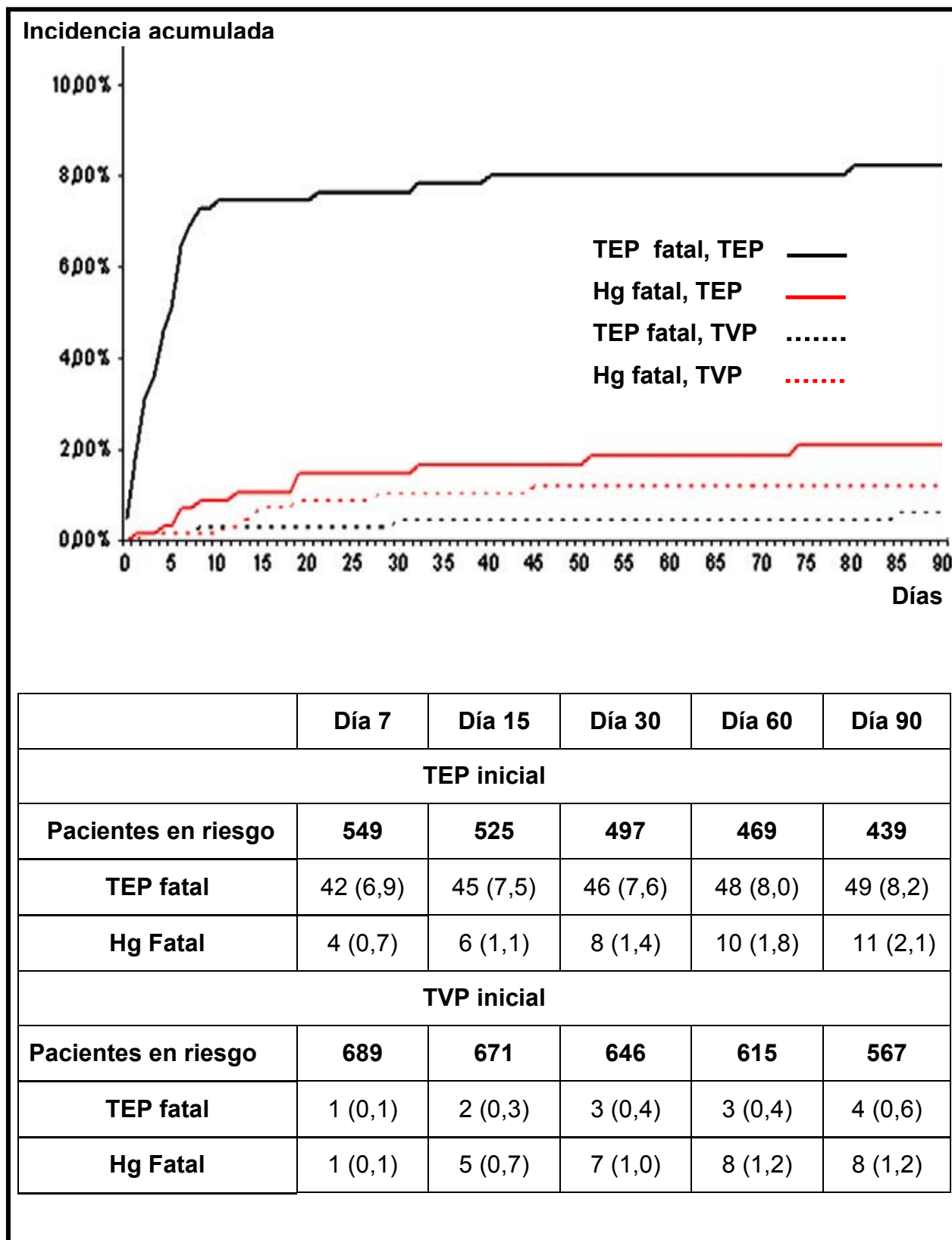


Las cifras expresan el número (porcentaje) de fallecimientos en relación al total de muertes (n=270) y los causados por TEP (n=53). TEP: tromboembolismo pulmonar (0: inicial; R: recurrente).

El 81% de todas las muertes debidas a TEP (43/53) han tenido lugar durante la primera semana de tratamiento, y su incidencia durante dicho período ha sido 8,6 veces mayor que la de Hg fatal (43 vs 5 *éxitus*); pero a partir de la segunda semana, ambas causas de muerte han seguido una tendencia similar.

En cuanto a la incidencia acumulada de muertes por TEP o Hg fatal durante el período analizado, ha variado según haya sido la primera manifestación de ETV. Así, en los pacientes que debutaron con TEP, la mortalidad por TEP se ha elevado desde el 6,9% en la primera semana hasta el 8,2% a los 3 meses (x1,2), mientras que la debida a Hg fatal ha aumentado del 0,7% al 2,1% (x3). Sin embargo, en los enfermos con TVP inicial, la tasa de mortalidad por TEP se ha incrementado del 0,1% al 0,6% (x5), y la de Hg fatal del 0,1% al 1,2% (x12) durante el mismo tiempo (figura 20).

Figura 20. Incidencia acumulada de TEP y Hg fatales en pacientes con ETV y demencia según la ETV inicial.



Cifras expresadas en número (porcentaje). TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda. Hg: hemorragia.

Respecto al tratamiento inicial, y pese a que la mayoría de enfermos de ambos grupos han sido tratados al principio del episodio con HBPM, los que debutaron con TEP han sido tratados menos frecuentemente con HBPM (90% vs 97% -aunque a mayores dosis-) y más con HNF (8,1% vs 2,2%) que sus homólogos con TVP; y a largo plazo, más con AVK (49% vs 36%) y menos con HBPM (36% vs 58%)(tabla 52).

Tabla 52. Pacientes con ETV y demencia: tratamiento según la ETV inicial.

ETV inicial	TEP (n=617)	TVP (n=699)	p-valor
Tratamiento inicial			
HBPM	555 (90)	679 (97)	<0,001
Dosis media de HBPM*	185 ± 46	178 ± 43	0,008
HNF	50 (8,1)	15 (2,2)	<0,001
FVCI	7 (1,1)	11 (1,6)	NS
Tratamiento a largo plazo			
AVK	300 (49)	255 (36)	<0,001
HBPM	223 (36)	408 (58)	<0,001
Dosis media de HBPM*	151 ± 65	149 ± 49	NS

Datos expresados en número (porcentaje). TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda. HBPM: heparina de bajo peso molecular. *: UI/Kg/día. HNF: heparina no fraccionada. FVCI: filtro vena cava inferior. AVK: antagonistas de la vitamina K.

En cuanto a la aparición de complicaciones no mortales en los enfermos con ETV y demencia, no se han observado diferencias significativas relacionadas con la forma de presentación de ETV (tabla 53).

Tabla 53. Pacientes con ETV y demencia: complicaciones no mortales según la ETV inicial.

ETV inicial	TEP (n=617)	TVP (n=699)	p-valor
Complicaciones no mortales			
TVP_R	2 (0,3)	2 (0,3)	NS
TEP_R	10 (1,6)	4 (0,6)	NS
Hg mayor	24 (3,9)	23 (3,3)	NS

Datos expresados en número (porcentaje). TEP_R/TVP_R: tromboembolismo pulmonar/trombosis venosa profunda recurrentes. Hg: hemorragia.

En los pacientes con ETV y demencia, la Hg fatal se ha relacionado con la mayor prevalencia de insuficiencia renal y de Hg mayor previa.; y el TEP fatal con el propio TEP como síntoma inicial, las concentraciones elevadas de creatinina plasmática, el tratamiento asociado de agentes antiplaquetarios, y con el menor empleo de HBPM como tratamiento inicial y de AVK a largo plazo (tablas 54 y 55).

Tabla 54. Análisis univarianza para TEP y Hg fatales en pacientes con demencia: características clínicas y patología de base.

Evento	TEP fatal (n=53)	TEP no fatal (n=1263)	Hg fatal (n=19)	Hg no fatal (n=1297)
Características clínicas				
Sexo masculino	14 (26)	345 (27)	5 (26)	354 (27)
Edad >80 años	35 (66)	774 (61)	14 (74)	795 (61)
Peso <65 Kg	33 (62)	632 (50)	9 (47)	656 (51)
ETV inicial				
TEP	49 (93) ^{***}	568 (45)	11 (58)	606 (47)
Patología de base				
Insuf. cardíaca crónica	8 (15)	142 (11)	2 (11)	148 (11)
Neumopatía crónica	6 (11)	85 (6,7)	2 (11)	89 (6,9)
Hg mayor reciente	0	29 (2,3)	3 (16) ^{***}	26 (2,0)
[Creatinina] _p elevada	22 (42) ^{**}	306 (24)	9 (47) [*]	319 (25)
Tratamiento asociado				
Antiplaquetarios	18 (34) [*]	260 (21)	2 (11)	276 (21)

Datos expresados en número (porcentaje) de cada grupo de pacientes. TEP: tromboembolismo pulmonar. Insuf: insuficiencia. Hg: hemorragia. [Creatinina]_p: creatinina plasmática. Comparaciones entre grupos con/sin evento: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tabla 55. Análisis univarianza para TEP y Hg fatales en pacientes con demencia: factores de riesgo y tratamiento.

Evento	TEP fatal (n=53)	TEP no fatal (n=1263)	Hg fatal (n=19)	Hg no fatal (n=1297)
Factores de riesgo				
Cirugía	2 (3,8)	26 (2,1)	0	28 (2,2)
Cáncer	5 (9,4)	122 (9,7)	1 (5,3)	126 (9,7)
ETV previa	4 (7,5)	148 (12)	1 (5,3)	151 (12)
Tratamiento inicial				
HBPM	45 (85)**	1189 (94)	18 (95)	1216 (94)
Dosis media HBPM*	188 ± 36	181 ± 45	176 ± 36	181 ± 44
Tratamiento a largo plazo				
AVK	4 (20)***	551 (47)	5 (39)	550 (46)

Datos expresados en número (porcentaje) de cada grupo de pacientes. TEP: tromboembolismo pulmonar. Hg: hemorragia. HBPM: heparina de bajo peso molecular. AVK: fármacos antivitaminas K. Comparaciones entre grupos con/sin evento: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

El análisis multivarianza ha confirmado que el TEP como primera manifestación de ETV (*odds ratio*: 9,5 -6,9-13,2-, 95% IC) y las concentraciones elevadas de creatinina plasmática (*odds ratio*: 1,5 -1,3-1,8-, 95% IC) son variables predictoras de TEP fatal; y que el antecedente de Hg mayor lo es de Hg fatal (*odds ratio*: 2,4 -1,4-4,0-, 95% IC) (tabla 56).

Tabla 56. Análisis multivarianza para TEP y Hg fatales.

Evento fatal	Riesgo relativo <i>Odds ratio</i> (IC 95%)	<i>p</i> -valor
TEP fatal		
TEP inicial	9,5 (6,9 - 13,2)	<0,001
[Creatinina] _p elevada	1,5 (1,3-1,8)	<0,001
Hg fatal		
Hg mayor previa	2,4 (1,4 – 4,0)	<0,001

IC: Intervalo de confianza. TEP: tromboembolismo pulmonar. [Creatinina]_p: creatinina plasmática. Hg: hemorragia.

Finalmente, se han evaluado en este grupo de pacientes con ETV y demencia las particularidades de la inmovilización a la que han estado sometidos y la forma de presentación de su enfermedad. Respecto a la inmovilización, el 51% (671/1316) de ellos la han padecido en el ámbito domiciliario y el 21% (283/1316) en unidades de larga estancia (ULE), pero solo el 5,2% en el hospital (69/1316). En cuanto a la duración de la misma, en el 73% de los casos (960/1316) ha sido superior al mes y en el 64% a los dos meses (tabla 57).

Tabla 57. Análisis univarianza para TEP y Hg fatales en pacientes con demencia: inmovilización.

Inmovilización	TEP fatal (n=53)	TEP no fatal (n=1263)	Hg fatal (n=19)	Hg no fatal (n=1297)
Duración				
<1 semana	3 (5,7)	101 (8,0)	3 (16)	101 (7,8)
1-4 semanas	8 (15)	223 (18)	2 (11)	229 (18)
5-8 semanas	7 (13)	113 (8,9)	1 (5,3)	119 (9,2)
> 8 semanas	35 (66)	805 (64)	13 (68)	827 (64)
Ámbito				
Hospital	3 (5,7)	66 (5,2)	2 (11)	67 (5,2)
ULE*	15 (28)	268 (21)	2 (11)	281 (22)
Domicilio	23 (43)	648 (51)	11 (58)	660 (51)
No reportado	12 (23)	281 (22)	4 (21)	289 (22)

Datos expresados en número (porcentaje) de cada grupo de pacientes. TEP: tromboembolismo pulmonar. Hg: hemorragia. ULE*: unidades de larga estancia. Comparaciones entre grupos con/sin evento: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Respecto a las manifestaciones clínicas, los pacientes con ETV y demencia que debutaron con TEP han presentado menos dolor torácico (23% vs 48%) y hemoptisis (2,9% vs 5,9%) que sus homólogos con TEP no demenciados, pero han experimentado más a menudo síncope (21% vs 15%), hipotensión arterial (17% vs 12%), hipoxemia (50% vs 35%) y fibrilación auricular (17% vs 8,8%).

Y los pacientes con demencia que debutaron con TVP han mostrado, también respecto a sus homólogos con TVP no demenciados, menos síntoma dolor (66% vs 89%) pero más signos inflamatorios en la extremidad afectada (96% vs 94%), y mayor incidencia de hipoxemia (17% vs 9,8%), fibrilación auricular (11% vs 4,3%) y presencia de ondas T negativas en el electrocardiograma (7,9% vs 3,8%) (tablas 58 y 59).

Tabla 58. Diferencias en la presentación inicial entre pacientes con y sin demencia: síntomas y signos.

Evento	TEP demencia (n=614)	TEP no demencia (n=17.884)	TVP demencia (n=697)	TVP no demencia (n=18.695)
Síntomas y signos				
Díscnea	515 (84)	14454 (81)	-	-
Dolor torácico	141 (23) ^{***}	8630 (48)	-	-
Hemoptisis	18 (2,9) ^{**}	1048 (5,9)	-	-
Síncope	130 (21) ^{***}	2696 (15)	-	-
TAS <100mmHg.	106 (17) ^{***}	2097 (12)	74 (11) ^{***}	981 (5,6)
Dolor extremidad inferior	117 (19) ^{***}	4782 (27)	455 (66) ^{***}	16311 (89)
Edema (extremidad inferior)	196 (33)	5116 (29)	670 (96) [*]	17319 (94)

Datos expresados en número (porcentaje) de cada grupo de pacientes. TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda. TAS: tensión arterial sistólica. Comparaciones entre grupos con/sin evento: ^{*}p<0,05; ^{**}p<0,01; ^{***}p<0,001.

Tabla 59. Diferencias en la presentación inicial entre pacientes con y sin demencia: gasométricas y electrocardiográficas.

Evento	TEP demencia (n=614)	TEP no demencia (n=17.884)	TVP demencia (n=697)	TVP no demencia (n=18.695)
Gasometría arterial				
p_aO₂ (mmHg.-media ± DE-)	61 ± 16 ^{***}	65 ± 18	74 ± 18 ^{**}	79 ± 23
Sat O₂ (%- media ± DE-)	89 ± 9,2 ^{***}	91 ± 7,4	93 ± 5,1	96 ± 5,4
Sat O₂<90%	252 (50) ^{***}	4630 (35)	24 (17) ^{**}	281 (9,8)
Electrocardiograma				
Fibrilación auricular	96 (17) ^{**}	1433 (8,8)	34 (11) ^{**}	337 (4,3)
Patrón S₁Q₃T₃	98 (17)	2788 (17)	9 (2,8)	200 (2,6)
Bloqueo rama derecha	106 (19)	2810 (17)	19 (6,0)	508 (6,5)
Onda T negativa	121 (21)	3179 (20)	25 (7,9) ^{**}	297 (3,8)

Datos expresados en número (porcentaje) de cada grupo de pacientes. TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda. p_aO₂: presión parcial arterial de oxígeno. Sat O₂: saturación de oxígeno. Comparaciones entre grupos con/sin evento: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

DISCUSIÓN

1. ETV en nonagenarios

La incidencia de ETV en España se estima en cerca de 60.000 casos anuales y representa, después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral aguda, la tercera causa de mortalidad en nuestro país^{1,9}.

La prevalencia de factores de riesgo para desarrollar tromboembolismo venoso aumenta con la edad, y con el incremento de esta se reducen el número de contingentes necesarios para la aparición de ETV¹⁰⁻¹³. Por lo tanto, el aumento de la longevidad propio de los países desarrollados, especialmente el registrado en el subgrupo de los más provectos, eleva el número de individuos con más probabilidad de padecer ETV.

En los pacientes de ≥ 90 años con ETV del presente estudio se ha observado, con respecto a los de < 90 : a) Un claro predominio del sexo femenino (76%), fácilmente atribuible a la mayor esperanza de vida de las mujeres¹⁰. b) Una elevada comorbilidad, inherente a la propia senectud y en la que destacan por su frecuencia la anemia (42%) y la insuficiencia renal (36%) y cardíaca crónicas (18%). Y c) Un menor peso corporal y una menor tasa de enfermedad pulmonar crónica, lo que se corresponde con la evolución ponderal y de enfermedades crónicas observada en la población de ≥ 65 años en España⁵⁷⁵.

En los pacientes de ≥ 90 años con ETV, el antecedente cáncer ha sido menos común que en sus homólogos de menor edad (15% vs 21% respectivamente), probablemente porque la mortalidad por cáncer es mayor en los tramos de edad más jóvenes, lo que significa que pocos enfermos sobrevivirán a la neoplasia maligna y llegarán a superar los 90 años. No obstante, el conocimiento de que la ETV en los pacientes con cáncer cursa con una mayor tasa de mortalidad (especialmente por TEP y Hg fatales) y de complicaciones graves^{509,510}, permite suponer las importantes repercusiones que la coexistencia de enfermedad neoplásica puede haber tenido en la evolución natural del grupo de nonagenarios con ETV que describimos.

Según datos del Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España (EPIRCE), la prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRenC) en mayores de 64 años es del 21%⁵¹⁵. La relación entre esta y la ETV ha sido ampliamente reseñada, y la probabilidad de padecer ETV en los pacientes con IRenC aumenta a medida que la función renal decrece⁵¹⁷⁻⁵²¹. Puesto que la ETV en los enfermos con IRenC presenta también una mayor tasa de mortalidad por TEP y Hg fatales así como de complicaciones graves, y dado que el 36% de los pacientes de ≥ 90 años de nuestro grupo padecían dicha enfermedad, cabe suponer también las implicaciones que la elevada prevalencia de IRenC puede haber tenido en evolución de estos pacientes.

Los antecedentes de cirugía reciente (8,5%) como factor de riesgo de tromboembolismo venoso en los nonagenarios con ETV ha sido inferior a la registrada en sus homólogos de <90 años (13%), probablemente por causa del menor número de actos quirúrgicos que se llevan a cabo en un colectivo tan anciano.

En los enfermos de ≥ 90 años con tromboembolismo venoso, la historia de ETV previa ha sido el contingente médico menos habitual (13%), lo que podría explicarse fundamentalmente por la progresiva disminución del número de casos de ETV idiopática y de diagnóstico comunitario que se observa a medida que aumenta la edad de la población^{29,30}.

La inmovilización ha constituido el factor de riesgo de ETV más común en los pacientes de la serie que presentamos (39%), lo cual podría justificarse por: a) La elevada prevalencia de limitación de la movilidad en los pacientes ancianos, que ya en 2007 se refirió que afectaba al 21,2% de la población de ≥ 65 años. Y b) La creciente tasa de discapacidad en las etapas finales de la vida, que solo con relación a la ayuda para las actividades de la vida diaria y el autocuidado atañe al 40,6% de los ancianos de 75 a 84 años, y al 76% de los de más de 85⁵⁷⁵.

Por lo tanto, de todo lo expuesto hasta ahora en cuanto a características clínicas, comorbilidad asociada y contingentes de tromboembolismo venoso, se puede concluir que los pacientes de ≥ 90 años han mostrado un riesgo elevado de etiología multifactorial para desarrollar ETV, y constituido un colectivo *a priori* muy lábil con respecto a la evolución de la misma y su tratamiento.

Nuestros resultados, obtenidos de una larga serie de pacientes consecutivos con ETV sintomática aguda incluidos en el RIETE, han confirmado que el impacto de dicha ETV en nonagenarios es considerable, ya que uno de cada cuatro ha muerto durante los primeros 3 meses de tratamiento: 1 de cada 3 (45/140) por TEP y 1 de cada 8 (18/140) por hemorragia, lo que globalmente ha representado casi la mitad de todos los fallecimientos registrados en este grupo (63/140).

El TEP ha sido la primera causa de mortalidad en nonagenarios con ETV (45/140), lo cual puede explicarse por: a) A medida que aumenta la edad media de los pacientes que desarrollan ETV, lo hace también la incidencia de su manifestación más grave, el TEP^{5,568,570}. b) Las formas de presentación más graves de TEP (dísnea aislada y colapso cardiocirculatorio) representan casi la mitad de todos los episodios de TEP⁶⁴⁻⁶⁶, y dichas manifestaciones son más habituales en los enfermos ancianos (≥ 70 años), en los que han padecido inmovilización reciente, y en aquellos con insuficiencia renal, cáncer y patología médica asociados³⁰, características muy comunes en nuestro grupo de pacientes de ≥ 90 años. c) La mayor mortalidad que con respecto al TEP aislado se registra en los enfermos con TEP asociado a EPOC y/o ICC^{78,105}, patologías que han afectado al 9% y 18% respectivamente de los nonagenarios de nuestra casuística. d) La mayor prevalencia de hipoxemia severa en los casos de TEP en la población anciana^{224,226}, la cual ha afectado a la mitad de estos enfermos. Y e) La gran labilidad del colectivo objeto de este estudio, consecuencia de su menor reserva cardiovascular, peor estado general y elevada comorbilidad asociada respecto a sus homólogos de menos edad.

El tratamiento de la ETV con anticoagulantes en pacientes muy ancianos plantea problemas específicos, y el sangrado constituye, después del TEP y las infecciones, la tercera causa de muerte en el grupo de nonagenarios con ETV que presentamos (18/140). En estos, y con relación al empleo de antagonistas de la vitamina K (AVK), la aparición de complicaciones hemorrágicas podría haberse debido principalmente a:

- a) Una anticoagulación (determinada por el INR) de alta intensidad⁴⁰¹⁻⁴⁰³, o incluso normal pero con valores fluctuantes^{404,405}.
- b) La edad muy avanzada del propio colectivo, aunque muestren incluso un INR en rango terapéutico^{403,429,430}.
- c) Al mal estado general y bajo peso de algunos enfermos⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹.
- d) La coexistencia de enfermedades como anemia, insuficiencia renal y cáncer⁴³³⁻⁴³⁸.
- e) Al antecedente de hemorragia reciente⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷.
- f) La interacción farmacológica^{422,428} (no recogida en este estudio).

Respecto a las heparinas, y a pesar de que con el empleo de HBPM se ha señalado una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas que con el de HNF o fármacos AVK^{470-473,479,480}, las características clínicas que determinan el riesgo de sangrado en estos pacientes son fundamentalmente las mismas que las descritas con los AVK, con la salvedad de que la magnitud de la anticoagulación vendría determinada de modo rutinario por el TTPA con el uso de HNF, y de modo excepcional por el análisis de la actividad anti-Xa con el de HBPM.

En los pacientes de ≥ 90 años, sus características clínicas, avanzada edad y gran vulnerabilidad por una parte; y las complicaciones específicas del tratamiento anticoagulante que precisan por su ETV por otra, han sido factores que aconsejan establecer una estricta monitorización de su anticoagulación, facilitarles una adecuada información sobre las particularidades de la misma, e incluso la aplicación rutinaria de modelos probabilísticos de valoración del contingente hemorrágico, lo cual permitiría optimizar dicho tratamiento, conocer el riesgo individual de sufrir hemorragias, y reducir la incidencia de esta grave y potencialmente fatal complicación que es el sangrado⁴⁵⁹⁻⁴⁶⁶.

Pero, tras un episodio de tromboembolismo venoso y pese a haber recibido una adecuada anticoagulación, alrededor de un 6% de los pacientes pueden presentar recurrencia de la enfermedad (ETV_R) durante los tres primeros meses de tratamiento²⁶², cifra que puede alcanzar hasta el 40% a los 10 años^{263,264}. En nuestra serie, de los 610 pacientes de ≥ 90 años solamente 16 (2,6%) han presentado ETV_R, aunque se destaca que 11 de estos 16 (68%) han correspondido a TEP. Esta baja incidencia de ETV_R en los nonagenarios podría obedecer a la elevada mortalidad del grupo (23%) durante este mismo periodo (3 meses), especialmente en las dos primeras semanas, y al menor número de pacientes con cáncer, puesto que la ETV que aparece en el contexto de la enfermedad neoplásica suele mostrar una mayor tendencia a la ETV_R^{509,510}.

Coincidiendo con estudios previos aun en pacientes más jóvenes^{122,136-138,407-411}, la mayoría de fallecimientos en nuestro grupo de nonagenarios con ETV ha tenido lugar durante los primeros días de evolución, lo que quizá no permita alcanzar un tiempo mínimo para lograr una terapia efectiva. Esta observación podría explicarse por: a) La elevada incidencia de TEP fatal inicial, que ha representado el 24,3% de la mortalidad total (34/140). b) El mal estado general y el bajo peso de algunos pacientes⁵⁷⁶⁻⁵⁸¹. c) Las menores reserva cardiovascular y capacidad de respuesta neurohormonal inherentes a la misma senectud. Y d) La dificultad en alcanzar la anticoagulación objetivo en las fases iniciales de la misma^{398,407-411}.

En nuestra serie, la distribución de la mortalidad ha variado según haya sido la primera manifestación de la ETV: en los pacientes que han debutado con TEP, las principales causas de muerte han sido el propio TEP (13%, especialmente por el episodio inicial 11%-), seguido de las infecciones (3,5%) y las hemorragias (2,9%), mientras que en los enfermos con TVP inicial los fallecimientos se han debido fundamentalmente a hemorragias (3,0%), infecciones y cáncer diseminado (ambas, 2,6%) y TEP (1,7%). Además, en los nonagenarios con ETV inicial en forma de TEP el riesgo de TEP fatal ha sido 4 veces mayor que el de Hg fatal (40 vs 9 respectivamente), mientras que en los que han debutado con TVP sola el riesgo de TEP fatal ha sido la mitad que el de Hg fatal (5 vs 9 respectivamente).

Por lo tanto, el mucho mayor riesgo de muerte por TEP que por Hg en los pacientes de ≥ 90 años que han debutado con TEP, sugiere que una optimización del tratamiento anticoagulante puede reducir la incidencia de TEP fatal más de lo que puede aumentar la de sangrado fatal en este grupo; pero el mayor riesgo de fallecer por Hg que por TEP en los nonagenarios con TVP inicial, aconseja realizar una valoración individual muy pormenorizada de la anticoagulación objetivo en este colectivo.

Las guías actuales del *American College of Chest Physicians* recomiendan con un nivel de evidencia 1B la administración de tromboprolifaxis (TPLx) con HBPM, dosis bajas de HNF o fondaparinux³³⁶, a todos los pacientes hospitalizados por causa médica aguda con riesgo elevado de trombosis (Padua Score ≥ 4 puntos): cáncer activo (+3), antecedente de ETV (+3), inmovilización previa de ≥ 3 días (+3), trombofilias conocidas (+3), traumatismo o cirugía durante el mes anterior (+2), edad ≥ 70 años (+1), insuficiencia respiratoria o cardíaca crónicas (+1), infarto de miocardio o íctus agudo (+1), infección o enfermedad reumatológica aguda (+1), obesidad ($IMC \geq 30$ Kg/m²) (+1), e inicio de tratamiento hormonal (+1). Pero el empleo de profilaxis antitrombótica en ancianos es inferior al deseable⁵⁸², probablemente por: a) Su habitual exclusión de los ensayos randomizados y por lo tanto al incierto conocimiento del que disponemos sobre eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante en este colectivo. Y b) Diferencias en el escenario y duración de la inmovilización, ya que la aplicación de TPLx está más extendida en el medio hospitalario y mientras persiste la situación de riesgo elevado de tromboembolismo venoso que en otros ámbitos y a más largo plazo.

La inmovilización reciente de ≥ 4 días previa al episodio tromboembólico ha constituido el factor de riesgo más común en los pacientes de ≥ 90 años con ETV de la casuística que presentamos (39%), pero solo el 22% de estos han recibido TPLx. Este porcentaje confirma un infrauso de la misma en la población estudiada que puede ser explicado fundamentalmente por diferencias en el contexto de la inmovilización.

Respecto al escenario, el medio hospitalario es donde más generalizada está la aplicación de medidas de TPLx, pero únicamente el 20% de los enfermos de nuestra serie (29/147) han permanecido inmovilizados en el hospital (el 58,6% de los cuales - 17/29- sí han recibido TPLx), mientras que el 62% de los nonagenarios (91/147) han padecido inmovilización en el propio domicilio y solo en el 12% de estos (11/91) se ha empleado TPLx.

Respecto a la duración de la inmovilización, la TPLx está más extendida en las restricciones de la movilidad agudas y por períodos breves, pero si bien en el 52% de estos pacientes la duración de la inmovilización ha sido ≤ 4 semanas (con una tasa de TPLx del 35,7% -45/126-), el 38% han permanecido inmovilizados durante > 8 semanas y solo en el 3% de estos (3/91) se han aplicado medidas de TPLx.

Por lo tanto, y teniendo en cuenta que casi el 3% de los pacientes de nuestra serie tienen 90 ó más años, se puede concluir que en los nonagenarios en situación de riesgo de padecer tromboembolismo venoso: a) Realizar una TPLx más efectiva, estrictamente monitorizada y en casos muy seleccionados, permitiría reducir la incidencia de una ETV que resulta especialmente grave en este colectivo. Y b) Sensibilizar frente la ETV a los diversos facultativos que asisten a enfermos tan longevos, tanto en el medio hospitalario como en las ULE e incluso en el propio domicilio, y establecer un elevado índice de sospecha frente a clínica compatible, facilitaría el diagnóstico precoz de esta enfermedad. Además, y dado que el 45% las muertes registradas en nuestra casuística se han debido a TEP y hemorragia fatales (especialmente durante los primeros días posteriores al episodio), ofrecería a su vez más oportunidades para disminuir la elevada mortalidad registrada en estos pacientes. De cualquier modo, se requiere un mejor conocimiento de los enfermos de ≥ 90 años que se hallan en mayor riesgo de padecer ETV así como de la tasa y distribución de las complicaciones derivadas del uso extendido de la TPLx en esta población, para de este modo poder llevarla a cabo de una forma más racional, segura y efectiva.

2. ETV en pacientes con demencia

La prevalencia de demencia aumenta con la edad, y por lo tanto, la mayor longevidad registrada en los países desarrollados (especialmente en el subgrupo de los más provecos) conlleva un incremento de la población anciana con mayor probabilidad de sufrir dicho deterioro neurológico^{10,549}.

El riesgo acumulado de padecer demencia por encima de los 65 años es más elevado en las mujeres que en los hombres, y en España se estima que esta atañe globalmente del 5% al 20% de la población entre 80 a 84 años y del 15% al 45% de la de ≥89 años, dependiendo del área geográfica y tipo de estudio^{53,575}.

Además de los contingentes de tromboembolismo venoso ligados a la edad muy avanzada¹¹⁻¹³, la limitación de la movilidad y la incapacidad para la realización de 3 ó más actividades básicas de la vida diaria (AVD) debidas a la progresión de la demencia han demostrado ser importantes factores de riesgo de ETV en estos pacientes, tanto en los ingresados en unidades de larga estancia (ULE) como en los que son asistidos en el propio domicilio^{44, 550-552}.

En los pacientes con ETV y demencia del presente estudio se ha observado, con respecto a los afectos de ETV pero libres de dicho menoscabo: a) Un claro predominio de mujeres (73%), fundamentalmente atribuible a su mayor esperanza de vida (puesto que la media de edad de nuestros enfermos con demencia es significativamente más elevada), y a que por encima de los 65 años el riesgo acumulado de padecer demencia en el sexo femenino es muy superior al que presentan los hombres (45% vs 28%)^{10,53,549,575}. b) Una elevada coexistencia de enfermedades asociadas, entre las que destacan por su frecuencia la insuficiencia renal (25%) y cardíaca (11%) crónicas. Y c) Un menor peso corporal y una menor tasa de enfermedad pulmonar crónica, lo que se corresponde con los datos sobre evolución ponderal y de enfermedades crónicas en mayores de 65 años en España⁵⁷⁵.

En los pacientes con ETV y demencia, el antecedente cáncer ha sido mucho menos común que en sus homólogos libres de este proceso neurodegenerativo (9,7% vs 22% respectivamente). Esta observación puede fundamentarse en que la mortalidad por cáncer es mayor en los tramos de edad más jóvenes, lo que significa que pocos enfermos sobrevivirán a la neoplasia maligna y llegarán a demenciarse a una edad significativamente mayor. Por lo tanto y pese a que solo se han contabilizado 127 casos de cáncer en el grupo con tromboembolismo venoso y demencia, el mal pronóstico de la ETV asociada a la enfermedad neoplásica maligna permite suponer un efecto deletéreo de esta última en la supervivencia de dicho colectivo^{509,510}.

El 25% de los pacientes con ETV y demencia de nuestro grupo padecían insuficiencia renal crónica (IRenC), lo que puede explicarse por la elevada incidencia que de esta última se ha documentado en mayores de 65 años en el Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España (EPIRCE)⁵¹⁵. Dado que los enfermos con IRenC exhiben un mayor riesgo de padecer ETV, y que la evolución de esta última respecto a sus homólogos con función renal normal es peor⁵¹⁷⁻⁵²¹, cabe considerar también las importantes repercusiones que el elevado número de pacientes con IRenC puede haber tenido en los resultados del grupo con ETV afecto de dicho proceso neurodegenerativo.

De este modo, las características clínicas y la coexistencia de patología asociada en el grupo de enfermos con demencia y tromboembolismo venoso ha hecho de este un colectivo *a priori* muy lábil con respecto a la evolución de la propia ETV y su tratamiento.

Nuestros resultados han confirmado que el impacto de dicha ETV en estos pacientes con demencia ha sido notable, puesto que 1 de cada 5 ha muerto durante los primeros 3 meses de tratamiento: 1 de cada 5 (53/270) por TEP y 1 de cada 14 (19/270) por hemorragia (esto es, el 27% de todos los fallecimientos registrados en este grupo -72/270-), cifra significativamente superior a la de mortalidad por cualquier otra causa documentada, incluyendo infecciones (13%- 35/270-), insuficiencia respiratoria (-10,3%- 28/270), y broncoaspiración (-5,2%- 14/270), complicaciones muy habituales en los enfermos inmovilizados y demenciados.

En nuestra serie de pacientes con ETV y demencia, el TEP ha representado la primera causa de mortalidad (53/270), lo cual puede explicarse por: a) La incidencia de TEP como manifestación de ETV aumenta a medida que lo hace la edad media de los pacientes afectados de tromboembolismo venoso^{568,570}. b) Las formas de presentación más graves de TEP (dísnea aislada y colapso cardiocirculatorio) representan casi la mitad de todos los episodios de TEP⁶⁴⁻⁶⁶, y dichas manifestaciones son más habituales en los pacientes ancianos (≥ 70 años), y en aquellos que padecen insuficiencia renal, cáncer y/o patología médica asociados³⁰, características muy comunes en el grupo que describimos. c) La mortalidad más elevada que con respecto al TEP aislado se registra en los pacientes con TEP asociado a EPOC y/o ICC^{78,105}, patologías que han afectado respectivamente al 7% y 11% de nuestros enfermos. d) La mayor incidencia de hipoxemia severa en el TEP que afecta a los más provecos^{224,226}. Y e) La gran labilidad del colectivo con demencia, consecuencia de su mayor edad y por lo tanto menor reserva cardiovascular, peor estado general y elevada comorbilidad asociada respecto a sus homólogos no demenciados, además significativamente más jóvenes.

En cuanto a los factores que pueden pronosticar la evolución fatal del TEP, el análisis de nuestros resultados ha establecido como tales la presentación inicial de la ETV en forma de TEP y la insuficiencia renal crónica, las cuales multiplican el riesgo de muerte por 9,5 (*Odds ratio* 9,5; 95%IC: 6,9-13,2) y 1,5 (*Odds ratio* 1,5; 95%IC: 1,4-4,0) respectivamente.

Los pacientes con ETV y demencia que describimos son de avanzada edad (80 ± 11 años), y el tratamiento de la ETV con anticoagulantes en pacientes ancianos plantea problemas específicos, como se desprende de la observación de que el sangrado ha representado la 4ª causa de mortalidad (19/270) en este grupo después del TEP (53/270), las infecciones (35/270) y la insuficiencia respiratoria (28/270).

Respecto al tratamiento anticoagulante empleado, la aparición de complicaciones hemorrágicas ligada al uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) en este grupo puede haberse debido, además del mayor INR registrado en el colectivo con demencia ($2,81 \pm 1,06$ vs $2,43 \pm 0,66$ $-p < 0,001$ -), a: a) Una anticoagulación de alta intensidad⁴⁰¹⁻⁴⁰³ (determinada por el INR) o incluso normal pero con valores fluctuantes^{404,405}. b) La edad muy avanzada del propio colectivo, aun con un INR en rango terapéutico^{403,429,430}. c) Al mal estado general y bajo peso de algunos enfermos⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹. d) La coexistencia de enfermedades como insuficiencia renal y cáncer⁴³³⁻⁴³⁸. e) Al antecedente de sangrado previo⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷. Y f) La interacción farmacológica^{422,428}, puesto que en el momento de diagnosticarse el episodio inicial de ETV, un 21% de estos enfermos recibían tratamiento con agentes antiplaquetarios.

Y respecto al empleo de heparinas, varios estudios han coincidido en señalar una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas con el uso de HBPM que con el de HNF y especialmente de antagonistas de la vitamina K (AVK)^{470-473,479,480}. Las características clínicas que determinan el riesgo de sangrado en estos pacientes (HBPM) son fundamentalmente las mismas que las descritas con los AVK, pero si bien la mayoría de los pacientes con demencia han sido tratados inicialmente con HBPM (94%), a largo plazo solamente lo han sido un 48%. Además, la magnitud de la anticoagulación con el empleo de AVK se monitoriza de modo rutinario por el INR, pero con el de HBPM se realiza por el análisis de la actividad anti-Xa y solo de modo excepcional.

En cuanto al riesgo de padecer Hg fatal, el análisis de nuestros resultados ha establecido como predictor independiente el antecedente de Hg mayor reciente (*Odds ratio*: 2,4 (95% IC: 1,4-4,0).

En los enfermos con demencia y ETV, sus características clínicas, senectud y gran labilidad por una parte, y las complicaciones específicas del tratamiento anticoagulante que precisan por su ETV por otra, son factores que aconsejan establecer una estricta monitorización de su anticoagulación, facilitar una adecuada información sobre las particularidades de la misma a sus cuidadores, e incluso la aplicación rutinaria de modelos probabilísticos de valoración del contingente hemorrágico, lo cual permitiría optimizar dicho tratamiento, conocer el riesgo individual de sufrir hemorragias, y reducir la incidencia de esta grave y potencialmente fatal complicación que es el sangrado⁴⁵⁹⁻⁴⁶⁶.

Pero una anticoagulación insuficiente conlleva un riesgo elevado de ETV recurrente (ETV_R)^{256,257}, cuya incidencia se ha descrito del 6% a los 3 meses y que puede alcanzar hasta el 40% a los 10 años pese a haber recibido un tratamiento adecuado²⁶²⁻²⁶⁴. En nuestra serie, de los 1.316 pacientes con demencia solamente 18 (1,4%) han presentado ETV_R, aunque destaca que 14 de estos 18 (78%) han correspondido a TEP recurrente (TEP_R). Esta baja incidencia de ETV_R en el grupo afecto de ETV y demencia podría obedecer fundamentalmente a la elevada mortalidad del grupo (21%) durante los 3 primeros meses (sobre todo en las dos primeras semanas), y también al reducido número de pacientes con cáncer (9,7%), puesto que la ETV que aparece en el contexto de la enfermedad neoplásica suele mostrar mayor tendencia a la ETV_R^{509,510}.

De acuerdo con los resultados de estudios previos aun en pacientes de menor edad y no demenciados^{122,136-138,407-411}, la mayoría de muertes registradas en nuestro grupo de enfermos con ETV y demencia ocurren precozmente, lo cual quizá no permita alcanzar un tiempo mínimo para la consecución de un tratamiento efectivo y podría ser explicado por: a) La elevada incidencia de TEP fatal inicial, que ha representado el 15,6% de la mortalidad total (42/270). b) El mal estado general y el bajo peso de algunos pacientes⁵⁷⁶⁻⁵⁸¹. c) La menor capacidad de respuesta a la agresión ligada a la edad avanzada. Y d) La dificultad en alcanzar la anticoagulación objetivo en las fases iniciales del tratamiento^{398,407-411}.

Según nuestros datos, obtenidos del registro de pacientes consecutivos con tromboembolismo venoso (RIETE), la ETV en enfermos con demencia ha mostrado una incidencia triple de TEP fatal (4,0% vs 1,2%) y de Hg fatal (1,4% vs 0.5%) comparada con la de sus homólogos libres de dicho proceso neurodegenerativo. Pero además, la presentación inicial de la ETV parece haber tenido ciertas implicaciones pronósticas y relación con algunas de las características clínicas de estos pacientes.

Respecto a las implicaciones pronósticas, los enfermos con demencia cuya primera manifestación de ETV ha sido un TEP, han mostrado una mortalidad mucho más elevada que aquellos cuya ETV inicial ha sido una TVP (26% vs 15%), y han fallecido principalmente por el propio TEP (7,9%), a diferencia de los que han presentado TVP inicial, que han muerto mayoritariamente por infecciones (2,9%). Así mismo, en los pacientes con demencia y ETV inicial en forma de TEP el riesgo de fallecer por TEP fatal ha sido 4 veces mayor que el hacerlo por Hg fatal (42 vs 11 respectivamente), mientras que en aquellos que debutaron con TVP aislada, el riesgo de sufrir una Hg fatal ha sido el doble que el de TEP fatal (8 vs 4). Por lo tanto, la mayor probabilidad de muerte por TEP que por Hg en los pacientes que han debutado con TEP, sugiere que una optimización del tratamiento anticoagulante podría reducir la incidencia de TEP fatal más de lo que aumentaría la de sangrado fatal, contrariamente a lo que sucede en aquellos con TVP inicial.

La coexistencia de patologías respiratoria, cardíaca y renal crónicas asociadas a TEP contribuyen a aumentar la mortalidad por el propio TEP^{97,105,522}, y el bajo peso y la presencia de anemia se relacionan con un peor estado general, una mayor vulnerabilidad, y una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas en los enfermos con ETV^{450,451,461,462,576-581}.

En los pacientes inmovilizados con demencia que presentamos, las características que se han relacionado significativamente con un mayor riesgo de padecer episodios fatales de TEP y Hg han sido: a) Para el TEP fatal, el debut en forma de propio TEP (93% vs 45%), la IRenC (42% vs 24%), el uso concomitante de antiplaquetarios (34% vs 21%), y el menor empleo inicial de HBPM (85% vs 94%) y de AVK a largo plazo (20% vs 47%). Y b) Para la Hg fatal, el antecedente de Hg mayor reciente (16% vs 2%) y la IRenC (47% vs 25%).

En nuestro grupo, los enfermos con demencia que han debutado con TEP han mostrado, con respecto a sus homólogos no demenciados, menor prevalencia de dolor torácico y hemoptisis pero mayor afectación cardiovascular definida por hipotensión o síncope (observaciones que coinciden con los resultados de estudios previos que han analizado la influencia de la edad en la semiótica del TEP^{30,59-62}). Y aquellos con demencia que han debutado con TVP, han referido menos síntoma dolor, pero han mostrado mayor prevalencia de hipoxemia, hipotensión y alteraciones electrocardiográficas, lo que podría explicarse respectivamente por una comunicación limitada y un peor estado general comparados con los enfermos con TVP pero sin demencia.

La limitación de la movilidad asociada tanto a la progresión de la demencia como al envejecimiento mismo incrementa el riesgo de padecer tromboembolismo venoso en este colectivo^{40,550,551,575}, y constituye, especialmente si la inmovilización es prolongada, un importante factor de riesgo de ETV aun en el medio no hospitalario^{40,46-49,499}, por lo que la ETV en los pacientes con demencia representa un problema creciente.

Los resultados de nuestra serie, con un 22% de datos no reportados al respecto, han confirmado estas observaciones, puesto que el 51% de los pacientes con demencia han padecido inmovilización severa (encamamiento) de ≥ 4 días en el ámbito domiciliario y el 21,5% en unidades de larga estancia, pero solo el 5,2% en el hospital; y la duración de la misma ha sido superior al mes en el 73% de los casos frente al 8,2% en que esta ha sido inferior a los 8 días.

Las guías actuales del *American College of Chest Physicians* recomiendan, con un nivel de evidencia 1^a, la administración de tromboprolifaxis (TPLx) a todos los pacientes de causa médica hospitalizados con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad pulmonar severa, o a los encamados con uno o más factores de riesgo adicionales³³⁶. Pero el empleo de TPLx en ancianos es inferior al deseable⁵⁸², lo cual puede explicarse probablemente por: a) Su habitual exclusión de los ensayos randomizados y por lo tanto al incierto conocimiento del que disponemos sobre eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante en este colectivo.

Y b) Las particularidades del escenario y duración de la inmovilización, ya que la aplicación de TPLx está más generalizada en el medio hospitalario y mientras persiste la situación de riesgo elevado de ETV que en el extrahospitalario y a largo plazo.

La demencia afecta al 3,5% de los pacientes del RIETE, y la edad avanzada, la comorbilidad asociada y la limitada movilidad inherente tanto a la propia senectud como a la evolución de dicho proceso neurodegenerativo, son factores que han hecho de estos enfermos un grupo *a priori* con riesgo elevado de padecer ETV. Por lo tanto, se puede concluir que en los pacientes inmovilizados con demencia: a) Realizar una TPLx más efectiva, estrictamente monitorizada y en casos muy seleccionados, permitiría reducir la incidencia de una ETV que resulta especialmente grave en este vulnerable colectivo. Y b) Sensibilizar frente la ETV a los diversos facultativos que atienden a este tipo de enfermos, sin limitar estas campañas únicamente a los que los asisten en el medio hospitalario, y establecer un elevado índice de sospecha frente a clínica compatible, son factores que contribuirían a reducir la incidencia de esta grave enfermedad. Además, y dado que 1 de cada 5 muertes registradas en nuestra casuística se han debido a TEP, especialmente durante los primeros días posteriores al episodio, ofrecería a su vez más oportunidades para disminuir la elevada mortalidad registrada en estos pacientes. De cualquier modo, no obstante, se requiere un mejor conocimiento de los enfermos con demencia que se hallan en mayor riesgo de padecer ETV así como de la tasa y distribución de las complicaciones derivadas del uso extendido de la TPLx en esta población, para así poder llevarla a cabo de una forma más racional, segura y efectiva.

CONCLUSIONES

El impacto clínico de la ETV en los pacientes del estudio que presentamos ha sido considerable puesto que:

1.- En nonagenarios:

1.- Uno de cada dos enfermos ha debutado con TEP, la mitad de estos con hipoxemia severa.

2.- Uno de cada 4 pacientes han muerto durante los 3 primeros meses de tratamiento.

3.- El TEP y las complicaciones hemorrágicas han sido responsables de la mitad de todos los fallecimientos registrados en este período.

4.- Aproximadamente el 50% de las Hg fatales, y el 75% de los TEP fatales han ocurrido durante los primeros 15 días posteriores a síntoma inicial de la ETV.

5.- La forma de debut de la ETV ha tenido importantes implicaciones pronósticas: si fue un TEP, el riesgo de morir por TEP ha sido 4 veces mayor que el morir por Hg; y si fue una TVP, el riesgo de fallecer por TEP ha sido la mitad que el de fallecer por Hg.

6.- La inmovilización, que ha afectado al 40% de estos enfermos, ha sido el factor de riesgo de ETV más común, pero solo uno de cada 5 han recibido trombopprofilaxis.

2.- En pacientes con demencia:

- 1.- Uno de cada dos enfermos ha debutado con TEP.
- 2.- Uno de cada 5 pacientes han muerto durante los 3 primeros meses de tratamiento.
- 3.- El TEP y las complicaciones hemorrágicas han sido responsables de uno de cada 4 fallecimientos registrados en este período.
- 4.- Aproximadamente el 60% de las Hg fatales y el 90% de los TEP fatales han ocurrido durante los primeros 15 días posteriores a síntoma inicial de la ETV.
- 5.- 7 de cada 10 enfermos han permanecido inmovilizados en domicilio o ULE y por un período superior al mes.
6. Han presentado más hipoxemia y alteraciones cardiovasculares, pero menos síntoma dolor en la extremidad afectada.
- 7.- La forma de debut de la ETV ha tenido implicaciones pronósticas: si fue un TEP, el riesgo de morir por TEP ha sido 4 veces mayor que el de morir por Hg; y si fue una TVP, el riesgo de fallecer por Hg ha sido el doble que el de fallecer por Hg.
- 8.- El TEP como primera manifestación de ETV, y la IReNC, han sido predictores de TEP fatal; y el antecedente de Hg mayor reciente lo ha sido de Hg fatal.

EPICRISIS

La mayor esperanza de vida registrada en los países desarrollados por una parte, y los avances de la medicina contemporánea por otra, conllevan un incremento del número de individuos en los sectores más provecos de la sociedad, lo que se traduce en un aumento de la población con enfermedades crónicas, degenerativas y funcionalmente limitantes, homogeneizando así la morbilidad en los últimos tramos de la vida^{10,575}.

Los factores de riesgo de tromboembolismo venoso son bien conocidos, aumentan también con la edad y la suma de varios de ellos eleva de manera exponencial la probabilidad de padecer ETV¹¹⁻¹³. Pero además, y al margen de contingentes transitorios, el cáncer^{488,489}, la insuficiencia respiratoria⁶⁸⁻⁷¹, cardíaca⁸¹⁻⁸⁵ y renal⁵¹⁷⁻⁵²⁰ crónicas, o determinadas afecciones estrechamente ligadas a la senectud como la limitación de la movilidad y el encamamiento^{499,565} o la demencia^{53,549}, son situaciones que pueden complicarse con ETV, por añadidura, de peores evolución y pronóstico vital^{5,14-18}.

En este trabajo hemos observado que la ETV en nonagenarios y enfermos inmovilizados con demencia ha presentado una mortalidad a corto plazo muy elevada y cuya primera manifestación ha tenido importantes implicaciones pronósticas: aquellos pacientes que han debutado con TEP (casi la mitad de los casos) han fallecido mayoritariamente por el propio TEP (sobre todo por el episodio inicial), y los que han debutado con TVP aislada han muerto principalmente por hemorragias e infecciones.

En base a los resultados que hemos obtenido de nuestra serie de enfermos con ETV muy propectos (nonagenarios) e inmovilizados con demencia, destacamos la importancia de:

Primero.-

Sensibilizar a los distintos facultativos que asisten a estos enfermos no solamente en el ámbito hospitalario, sino también en el de las unidades de larga estancia e incluso en el del propio domicilio, dado el elevado riesgo de ETV que estos presentan como consecuencia de su propia senectud y la comorbilidad a ella asociada, de la restricción de la movilidad que suelen padecer por causas involutivas y/o patológicas, y de los contingentes transitorios de tromboembolismo venoso en que incurren frecuentemente.

Segundo.-

Tener muy presente la mayor labilidad de dicho colectivo respecto a sus homólogos de menor edad, tanto en lo referente al curso evolutivo de la propia ETV como a las complicaciones derivadas de su tratamiento.

Y tercero.-

Debido al mal pronóstico a corto plazo de la ETV en este grupo de enfermos, considerar la necesidad de extender una tromboprolifaxis más razonada y efectiva en pacientes contingentes muy seleccionados, siempre bajo una estricta monitorización y estudiando individualmente la relación riesgo/beneficio de su administración.

—— LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En el trabajo que presentamos la selección parcial es evitada por la inclusión consecutiva de los pacientes con ETV confirmada, pero presenta no obstante potenciales limitaciones:

1ª.- Los enfermos no son tratados con regímenes anticoagulantes estandarizados; el tratamiento varía con la práctica local y es probable que resulte influenciado por la valoración del riesgo hemorrágico que los médicos responsables estimen en sus respectivos pacientes.

2ª.- Los datos del registro no permiten, por el diseño del mismo, extraer conclusiones de la influencia que el tipo y magnitud de la anticoagulación ejercen sobre la tasa de hemorragias fatales.

3ª.- En nuestra serie, el seguimiento de los pacientes queda limitado a los tres primeros meses desde el episodio inicial de ETV. Un período de vigilancia más prolongado podría aportar nuevos datos sobre la incidencia de casos mortales de TEP y sangrado durante una anticoagulación de mayor duración.

4ª.- La causa de muerte es asignada por el médico que trata al enfermo, y dado que este no desconoce las características basales del paciente, podría tener cierta tendencia a la parcialidad.

5ª.- La muerte acontecida en el domicilio después del alta de algunos pacientes podría haberse debido a TEP no reconocido, pero que no se hubiera incluido en el cómputo total de fallecimientos por tal causa puesto que el comité de adjudicación solo acepta los casos objetivamente confirmados.

6ª.- En el RIETE se incluyen de manera consecutiva todos los pacientes con ETV y no únicamente los de más de 90 años o los inmovilizados afectados de demencia, por lo que el presente estudio, que analiza sendos subgrupos del RIETE, podría presentar parcialidad.

Y 7ª.- A pesar de que el RIETE constituye probablemente la mayor serie registrada de casos consecutivos de ETV aguda en condiciones de la vida real con más de 38.000 pacientes a fecha de hoy, la incidencia de ETV es muy elevada y los datos aportados podrían ser representativos de una parte del total de episodios de ETV.

El registro RIETE, en contraste con las condiciones rigurosamente controladas de los estudios randomizados, provee datos relativos al tratamiento y evolución a corto plazo de la ETV en situaciones del mundo real con una población no seleccionada, lo cual es importante puesto que refleja la práctica médica rutinaria y no monitorizada sobre un amplio espectro de enfermos con ETV, permitiendo, además, la identificación de las estrategias terapéuticas y de los factores individuales con alcance pronóstico para esta enfermedad.

El estudio que presentamos proporciona datos sobre la historia natural de la ETV en los pacientes nonagenarios y en los inmovilizados afectados de demencia; pero de cualquier modo, como estudio observacional y descriptivo que es, no está diseñado para responder a cuestiones como la seguridad y eficacia de diferentes modalidades de tratamiento en estos sendos colectivos. Los datos del registro plantean hipótesis y aportan ejemplos de situaciones clínicas del mundo real que pueden ayudar al planteamiento de nuevos estudios específicamente diseñados para el análisis de estas y otras cuestiones.

En definitiva pues, y a la luz de nuestros resultados, diseñar trabajos randomizados centrados en la necesidad de extender la trombopprofilaxis a los pacientes muy ancianos confinados en cama (especialmente en el medio no hospitalario), y a determinados subgrupos de pacientes con demencia, podría contribuir a reducir la incidencia en estos colectivos de una ETV con muy mal pronóstico *quoad vitam* ya a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital. Relation to age, sex and race. *Chest*. 1999; 116(4):909-913.
2. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353(9162):1386-1389.
3. Moser KM, Fedullo PF, LitleJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994; 271(24):223-225.
4. Girard P, Musset D, Parent F, Maitre S, Phlippoteau C, Simonneau G. High prevalence of detectable deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism. *Chest*. 1999; 116(4):903-908.
5. Guijarro-Merino R, Montes J, San Román C. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131 (Suppl 2):2-9.
6. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JL, Berqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007; 98(4):756-764.
7. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975; 17(4):259-270.
8. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. *Thromb Haemost*. 2000; 83(5):657-660.
9. Nieto JA, Ruíz-Ribó MD. Tromboembolismo pulmonar: Luces y sombras. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(3):229-232.

10. Bonneux LG, Huisman CC, de Beer JA. Mortality in 272 European regions, 2002-2004. An update. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25(2):77-85.
11. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolic disease. *Semin Hematol.* 2001; 38(2 Suppl. 5):12-19.
12. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(1):1-7.
13. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol.* 1997; 34(3):171-187.
14. Green RM, Meyer TJ, Dunn M, Glassroth J. Pulmonary embolism in younger adults. *Chest.* 1992; 101(6):1507-1511.
15. Lee JA, Zierler BK. Prevention and clinical outcomes in older inpatients with suspected venous thromboembolism. *J Gerontol Nurs.* 2010; 36(4):40-48.
16. Di Nisio M, Di Iorio A, Porreca E, Abate M, Ferrante N, Bandinelli S, et al. Obesity, poor muscle strength, and venous thromboembolism in older persons: the INCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 66(3):320-325.
17. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ.* 2008; 179(5):417-426.
18. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998; 279(6):458-462.
19. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors Consensus Group. *BMJ.* 1992; 305(6853): 567-574.

20. Le Jeune S, Pistorius MA, Planchon B, Pottier P. Risk of venous thromboembolism in the course of acute medical illness. Part 1: Basic research, clinical models, descriptive and analytic epidemiology. *Rev Med Interne*. 2008; 29(6):452-461.
21. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. The Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med*. 1999; 341(11):793-800.
22. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie CG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004; 110(7):874-879.
23. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. Analysis of the Medenox Study. *Arch Intern Med*. 2004; 164(9):963-968.
24. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie CG, Olsson CG, Goldhaber SZ. Prevent Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb Haemost*. 2005; 93(1):76-79.
25. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 1999; 159(5):445-453.

26. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based study. *Arch Intern Med.* 2002; 162(11):1245-1248.
27. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(11):1892-1898.
28. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica.* 1997; 82 (4):423-428.
29. Spencer FA, Emery C, Joffe SW, Pacifico L, Lessard D, Reed G, et al. Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. The Worcester VTE study. *J Thromb Thrombolysis.* 2009; 28(4):401-409.
30. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, Garcia-Bragado F, Conget F, et al. Clinical Syndromes and Clinical Outcome in Patients With Pulmonary Embolism. Findings From the RIETE Registry. *Chest.* 2006; 130(6):1817-1822.
31. Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Tanabe N, Nakanishi N, Miyahara Y, et al. JaSPER investigators. Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in Japanese patients hospitalized for medical illness: results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. *J Thromb Thrombolysis.* 2006; 21(2):131-135.
32. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, Ward VP, Kakkar VV. The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis.* 1996; 26(2):65-71.

33. Lindblad B, Sternby NH, Berqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified over 30 years. *BMJ*. 1991; 302(6778):709-711.
34. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol*. 2004; 93(2):259-262.
35. Heit JA, Melton LJ 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76(11):1102-1110.
36. Bosson JL, Pouchain D, Bergmann JF. ETAPE Study Group. A prospective observational study of a cohort of outpatients with acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med*. 2006; 260(2):168-176.
37. Samama MM. An Epidemiologic Study of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Medical Outpatients. The Sirius Study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(22):3415-3420.
38. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl 1):9-16.
39. Bergmann JF, Mouly S. Thromboprophylaxis in medical patients: Focus on France. *Semin Thromb Hemost*. 2002; 28 (Suppl. 3):51-55.
40. Gatt ME, Paltiel O, Bursztyjn : Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. *Thromb Haemost*. 2004; 91(3):538-543.

41. Di Minno G, Mannucci M, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglioni U, et al. A on behalf of the first ambulatory screening on thromboembolism (FAST) study group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(7):1459-1466.
42. Haas SK, Hach-Wunderle V, Mader FH, Ruster K, Paar WD. An evaluation of venous thromboembolic risk in acutely ill medical patients immobilized at home: The AT-HOME Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007; 13(1):7-13.
43. Murtaugh CM, Litke A. Transitions through posacute and long-term care settings: patterns of use and outcomes for a national cohort of elders. *Med Care.* 2002; 40(3):227-236.
44. Sellier E, Labarere J, Sevestre MA, Belim J, Thiel H, Couturier P, et al. Association pour la promotion de l'angiologie hospitalière (APAH). Risk factors for deep vein thrombosis in older patients : a multicenter study with systematic compression ultrasonography in postacute care facilities in France. *J Am Geriatr Soc.* 2008 ; 56(2):224-230.
45. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett Jet, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderl. *Arch Intern Med.* 1994; 154(8):861-866.
46. Folsom AR, Boland LL, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Walston JD. Frailty and risk of venous thromboembolism in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62(1):79-82.

47. Zarowitz BJ, Tangalos E, Lefkowitz A, Bussey H, Deitelzweig S, Nutescu E, et al. Thrombotic risk and immobility in residents of long term care facilities. *J Am Med Dir Assoc.* 2010; 11(3):211-221.
48. Sellier E, Labarere J, Bosson JL, Auray M, Barrelier MT, Le Hello C, et al. Association pour la promotion de l'angiologie hospitalière (APAH). Effectiveness of a guideline for venous thromboembolism prophylaxis in elderly post-acute care patients. *Arch Intern Med.* 2006 ; 166(19):2065-2071.
49. Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA, Belmin J, Beyssier L, Elías 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(21):2613-2618.
50. Ramos A, Murillas J, Mascías C, Carretero B, Portero JL. Influence of age on clinical presentation of acute pulmonary embolism. *Arch Gerontol Geriatr.* 2000; 30(3):189-198.
51. Kokturk N, Oguzulgen IK, Demir N, Demirel K, Ekim N. Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in older vs younger patients. *Circ J.* 2005; 69(8):981-986.
52. Timmons S, Kingston M, Hussain M, Kelly H, Liston R. Pulmonary embolism: differences in presentation between older and younger patients. *Age Ageing.* 2003; 32(6):601-605.
53. Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys 1990-2008. *BMC Neurology.* 2009; 19(9):55-64.

54. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Focier A, Patwardhan NA. Changing clinical practice: prospective study of the impact of continuing medical education and quality assurance programs on use of prophylaxis for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1994; 154(6):669-677.
55. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Hanes RB. Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical strategies. *JAMA.* 1995; 274(9):700-705.
56. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Crit Care.* 1999; 159(3):864-871.
57. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2002; 122(4):1440-1456.
58. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA.* 1990; 263(20):2753- 2759.
59. Bulbul Y, Ozsu S, Kosucu P, Oztuna F, Ozlu T, Topbas M. Time delay between onset of symptoms and diagnosis in pulmonary Thromboembolism. *Respiration.* 2009; 78(1):36-41.
60. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Perrier A, et al. Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(11):2457-2464.
61. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Deep-Vein Thrombosis in the Elderly. *Thromb Hemost.* 2008; 14(4):393-398.
62. Donnamaria V, Palla A, Giuntini C. Gender, age and clinical signs in patients suspected of pulmonary embolism. *Respiration.* 1994; 61(1):1-7.

63. Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007; 120(10):871-879.
64. Stein PD, Willis PW, de Mets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1981; 47(2):218–223.
65. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest.* 1991; 100(3):598-603.
66. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997; 112(4): 974–979.
67. Cella G, Sbarai A, Mazzaro G, Vanzo B, Romano S, Hoppensteadt T, et al: Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001; 7(3):205-208.
68. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest.* 2005; 128(4):2068-2075.
69. Schönhofer B, Köhler D. Prevalence of deep-vein thrombosis of the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 1998; 65(3):173-177.

70. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, Remond A, Sevestre-Pietri MA, Jounieaux V : Embolie pulmonaire et bronchospasme des bronchopneumopathies obstructives. *Rev Mal Respir.* 2002; 19(4):415-423.
71. Tillie-Leblond T, I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med.* 2006; 144(6):390-396.
72. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations: 2 Aetiology. *Thorax.* 2006; 61(3): 250–258.
73. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 1995; 274(23):1852-1857.
74. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax.* 2007; 62(2):121-125.
75. Lesser BA, Leeper KV Jr, Stein PD, Saltzman HA, Chen J, Thompson BT, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1992; 102(1):17-22.
76. Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, Postmus PE, Prins MH. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. *Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism. Respir Crit Care Med.* 2000; 162(6):2232-2237.

77. Poulouse KP, Reba RC, Gilday DL, Deland FH, Wagner HN: Diagnosis of pulmonary embolism. A correlative study of the clinical, scan, and angiographic findings. *BMJ*. 1970; 3(5714):67-71.
78. Monreal M, Muñoz-Torero JF, Naraine VS, Jiménez D, Soler S, Rabuñal R, et al. RIETE investigators. Pulmonary embolism in patients with obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med*. 2006; 119(10): 851-858.
79. Moua T, Wood K. COPD and PE: A clinical dilemma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3(2):277-284.
80. Rizkallah J, Paul Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: A systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009; 135(3):786-793.
81. Shively BK. Deep venous thrombosis prophylaxis in patients with heart disease. *Curr Cardiol Rep*. 2001; 3(1):56–62.
82. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA, Samama MM. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med*. 2007; 167(9):935-943.
83. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991; 151(5):933–938.
84. Isnard R, Komajda M. Thromboembolism in heart failure: old ideas and new challenges. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3(3):265–269.

85. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med.* 1994; 154(2):164–168.
86. Jafri SM. Hypercoagulability in heart failure. *Semin Thromb Hemostasis.* 1997; 23(6):543–545.
87. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnsons C, Goldstein S. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1993; 14(2):205–212.
88. Sbarouni E, Bradshaw A, Andreotti F, Tuddenham E, Oakley CM, Cleland JGF. Relationship between hemostatic abnormalities and neuroendocrine activity in heart failure. *Am Heart J.* 1994; 127(3):607–612.
89. Gibbs CR, Blann AD, Watson RD, Lip GY. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. *Circulation.* 2001; 103(13):1746–1751.
90. Afzal Beemath A, Stein PD, Skaf A, Al Sibae AR, Alesh I. Risk of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2006; 98(6):793–795.
91. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: A retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54(8):810–816.
92. Spyropoulos AC, Hussein M, Lin J, Battleman D. Rates of venous thromboembolism occurrence in medical patients among the insured population. *Thromb Haemost.* 2009; 102(5):951-957.

93. Piazza G, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism in heart failure. *Circulation*. 2008; 118(15):1598-1601.
94. Ng TM, Tsai F, Khatri N, Barakat MN, Elkayam U. Venous thromboembolism in hospitalized patients with heart failure: incidence, prognosis, and prevention. *Circ Heart Fail*. 2010; 3(1):165-173.
95. Imberti D, Pierfranceschi MG, Falciani M, Prisco D. Venous thromboembolism prevention in patients with heart failure: an often neglected issue. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008; 36(2):69-74.
96. Ota S, Yamada N, Tsuji A, Ishikura I, Nakamura M, Ito M. Incidence and Clinical Predictors of Deep Vein Thrombosis in Patients Hospitalized With Heart Failure in Japan. *Circ J*. 2009; 73(8): 1513-1517.
97. Darze ES, Latado AL, Guimarães AG, Guedes RAV, Santos AB, de Moura SS, et al. Patients Admitted to a Coronary Care Unit Pulmonary Embolism in Severe Heart Failure. *Chest*. 2005; 28(4):2576-2580.
98. Li XY, Fan J, Cheng YQ, Wang Y, Yao C, Zhong NS. Incidence and prevention of venous thromboembolism in acutely ill hospitalized elderly Chinese. *Chin Med J*. 2011; 124(3):335-340.
99. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 98(6):793-795.
100. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(5):1074 –1080.

101. Kyrle PA, Korninger C, Gossinger H, Glogar D, Lechner K, Niessner H, et al. Prevention of arterial and pulmonary embolism by oral anticoagulants in patients with dilated cardiomyopathy. *Thromb Haemost.* 1985; 54(2):521–523.
102. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(12):2245–2251.
103. Thompson CA, Skelton TN. Thromboembolism in the right side of the heart. *South Med J.* 1999; 92(8):826–830.
104. Goldhaber SZ. Optimal strategy for diagnosis and treatment of pulmonary embolism due to right atrial thrombus. *Mayo Clin Proc.* 1988; 63(12):1261–1264.
105. Fernández C, Jiménez D, De Miguel J, Martí D, Díaz G, Sueiro A. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45(6):286-290.
106. Meisner MH, Strandness DE Jr. The epidemiology and natural history of acute deep vein thrombosis. In: Glovicki P, Yao JST, editors. *Handbook of venous disorders.* New York; Arnold. 2001; 38-48.
107. Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, Caprini JA, Comerota AJ, Eklof B et al. Acute venous disease: Venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg.* 2007; 46(Suppl S): 25S-53S.
108. Hill SL, Holtzman GI, Martin D, Evans P, Toler W, Goad K. The origin of lower extremity deep vein thrombosis in acute venous thrombosis. *Am J Surg.* 1997; 173(6): 485-490.

109. Bradbury A, Ruckley CV. Clinical assessment of patients with venous disease. IN: Glovicki P, Yao JST, editors. Handbook of venous disorders. New York; Arnold; 2001: 71-83.
110. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: Systematic review. *Eur J Vasc Endovasc.* 2003; 25(1):1-5.
111. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996; 125(1): 1-7.
112. Elliott CG, Goldhaber SZ, Jensen RL. Delays in diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Chest.* 2005; 128(5):3372-3376.
113. Ageno W, Agnelli G, Imberti D, Moia M, Palareti G, Pistelli R, et al. MASTER Investigators. Factors associated with the timing of diagnosis of venous thromboembolism: results from the MASTER registry. *Thromb Res.* 2008; 121(6):751-756.
114. Lankeit M, Konstantinides S. Mortality risk assessment and the role of thrombolysis in pulmonary embolism. *Clin Chest Med.* 2010; 31(4):759-769.
115. Bernardi E, Prandoni P. The post-thrombotic syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2000; 6(4):335-342.
116. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 2004; 350(22):2257-2264.

117. Alonso-Martínez JL, Sánchez FJ, Echezarreta MA. Delay and misdiagnosis in sub-massive and non-massive acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med.* 2010; 21(4):278-282.
118. Jiménez Castro D, Sueiro A, Díaz G, Escobar C, García-Rull S, Picher J, et al. Prognostic significance of delays in diagnosis of pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2007; 121(2):153-158.
119. Ozsu S, Oztuna F, Bulbul Y, Topbas M, Ozlu T, Kosucu P, et al. The role of risk factors in delayed diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2010; 29(1): 26-32.
120. Berghaus TM, von Scheidt W, Schwaiblmair M. Time between first symptoms and diagnosis in patients with acute pulmonary embolism: are patients with recurrent episodes diagnosed earlier? *Clin Res Cardiol.* 2011; 100 (2):117-119.
121. Bulbul Y, Ayik S, Oztuna F, Ozlu T, Sahin S. The relationship between socio-demographic characteristics of patients and diagnostic delay in acute pulmonary thromboembolism. *Ups J Med Sci.* 2011; 116(1):72-76.
122. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15.520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008; 117(13):1711-1716.
123. Longo MG, Greco A, Pacilli M, D'Ambrosio LP, Scarcelli C, Grandone E, et al. Deep venous thrombosis in elderly hospitalized patients: prevalence and clinical features. *Aging Clin Exp Res.* 2005; 17(1):42-45.

124. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(5):1165-1171.
125. Masotti L, Righini M, Vuilleumier N, Antonelli F, Landini G, Cappelli R, et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5(4):567-575.
126. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008; 29(18):2276-2315.
127. Becattini C, Manina G, Agnelli G. Determinants of prognosis in acute pulmonary embolism: the role of serum troponins. *Recenti Prog Med*. 2008; 99(10):509-515.
128. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23):14-18.
129. Sánchez O, Trinquart L, Colombert I, Durieux P, Huisman MV, Cjatallier G, et al. Prognosis value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008; 29(12):1569-1577.
130. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med*. 2005; 165(15):1777-1781.

131. Douketis JD, Leeuwenkamp O, Grobara P, Johnston M, Söhne M, Ten Wolde M, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(3):508-513.
132. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1.416 patients. *Chest.* 2008; 133(2):358-362.
133. Palmieri V, Gallotta G, Rendina D, De Bonis S, Russo V, Postiglione A, et al. Troponin I and right ventricular dysfunction for risk assessment in patients with nonmassive pulmonary embolism in the Emergency Department in combination with clinically based risk score. *Intern Emerg Med.* 2008; 3(2):131-138.
134. Gallotta G, Palmieri V, Piedimonte V, Rendina D, De Bonis S, Russo V, et al. Increased troponin I predicts in-hospital occurrence of hemodynamic instability in patients with sub-massive or non-massive pulmonary embolism independent to clinical, echocardiographic and laboratory information. *Int J Cardiol.* 2008; 124(3):351-357.
135. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007; 116(4):427-433.
136. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000; 84(4):548–552.

137. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(8):1041–1046.
138. Conget F, Otero R, Jimenez D, Marti D, Escobar C, Rodriguez C, et al. Short-term clinical outcome after acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008; 100(5): 937–942.
139. Roulson J, Benbow EW, Hasleton PS. Discrepancies between clinical and autopsy diagnosis and the value of post mortem histology. a meta-analysis and review. *Histopathology*. 2005; 47(6):551-559.
140. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmann M, Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med*. 1983; 308(17):1000-1005.
141. Gibson TN, Shirley SE, Escoffery CT, Reid M. Discrepancies between clinical and postmortem diagnoses in Jamaica: a study from the University Hospital of the West Indies. *J Clin Pathol*. 2004; 57(9):980-985.
142. Saad R, Yamada AT, Pereira da Rosa FH, Gutierrez PS, Mansur AJ. Comparison between clinical and autopsy diagnoses in a cardiology hospital. *Heart*. 2007; 93(11):1414-1419.
143. Kane A, Mboup MC, Diao M, Houda KY, Ba DM, Dia K, et al. Pulmonary embolism: autopsy study of 73 cases in Senegal. *Dakar Med*. 2008; 53(2):136-141.
144. Daisley H. Pulmonary embolism as a cause of death. *West Indian Med J*. 1990; 39(2):86-90.
145. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, Newton EC, Godleski JJ. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med*. 1982; 73(6):822-826.

146. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70(5):417-424.
147. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein Thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med.* 2000; 160(6):769-774.
148. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(6):761- 768.
149. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld S. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med.* 1995; 155(10):1031-1037.
150. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet.* 1997; 349(9054):759-762.
151. Stain M, Schönauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(12):2671-2676.
152. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75(12):1249-1256.
153. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(23 Suppl 1):122-130.
154. Murine S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2002; 88(3):407-414.

155. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006; 130(1):172-175.
156. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982; 81(2):151-158.
157. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001; 119(3):818-823.
158. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C et al. A simple clinical model for the diagnosis of deep vein thrombosis combined with impedance pletismography: potential for an improvement in the diagnostic process. *J Intern Med*. 1998; 243(1):15-23.
159. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med*. 2001; 135(2):98-107.
160. Wicki J, Perneger TV, Jundi AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward. *Arch Intern Med*. 2001;161(1): 92-97.
161. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sánchez O, Aujesky D, Bounameux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006; 144(3):165-171.

162. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniatti M, Pnju AA, Simel DL, et al. Does this patients have pulmonary embolism? JAMA. 2003; 290(21):2849-2858.
163. Penalzoza A, Melot C, Motte S. Comparison of the Wells score with the simplified revised Geneva score for assessing pretest probability of pulmonary embolism. Thromb Res. 2011; 127(2):81-84.
164. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. Ann Intern Med. 2004; 140(8):589-602.
165. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. J Thromb Haemost. 2008; 6(7):1059-1071 .
166. De Monyé W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, Pattynama PM, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA, et al. ANTELOPE-Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 65(3):345-348.
167. Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, Casara D, Cogo A, ten Cate JW. Lower extremity venography with ioexol: results and complications. Radiology. 1990; 77(2):503-505.
168. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. Circulation. 2004; 109(12 Suppl 1): 9-14.
169. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. BMC Med Imaging. 2005; 5: 6-19.

170. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am J Roentgenol.* 2007; 189(5):1071-1076.
171. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and metaanalysis. *Eur Radiol.* 2007; 17(1):175-181.
172. Nauffal D, Domenech R, León M, Bugés J, Martín-Villasclaras JJ; Investigadores del Registro RIETE. Papel de las alteraciones radiográficas y del electrocardiograma en la predicción de mortalidad y recidivas en pacientes con embolia de pulmón. *Med Clin.* 2009; 132(11):420-422.
173. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998; 129(12):1044-1049.
174. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2004; 91(1):187-195.
175. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006; 95(6):963-966.
176. Webber MM, Gomes AS, Roe D, La Fontaine RL, Hawkins RA. Comparison of Biello, McNeil and PIOPED criteria for the diagnosis of pulmonary embolism in lung scans. *Roentgenol.* 1990; 154(5):975-981.

177. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990; 263(20):2753-2759.
178. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology*. 2008; 246(3):941-946.
179. Perrier A, Howarth N, Didier D, Perrier A, Howarth N, Didier D, et al. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2001; 135(2):88-97.
180. Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2000; 160(3):293-298.
181. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354(22):2317-2327.
182. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multidetector row CT. *Radiology*. 2003; 227(2):455-460.
183. Perrier A, Nendaz MR, Sarasin FP, Howarth N, Bounameaux H. Cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism including helical computed tomography. *Am J Resp Crit Care*. 2003; 167(1):39-44.
184. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. PIOPED II Investigators. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology*. 2007; 242(1):15-21.

185. Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2002; 136(9):691-700.
186. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000; 101(24):2817-2822.
187. Fink C, Ley S, Schoenberg SO, Reiser MF, Kauczor HU. Magnetic resonance imaging of acute pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2007; 17(10):2546-2553.
188. Kearon C, Julian MM, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med.* 1998; 128(8): 663-677.
189. Perrier A, Desmarais S, Miron DJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999; 353(9148):190-195.
190. Anderson DR, Wells PS. Improvement in the diagnostic approach for patients with suspected deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 1999; 82(2): 878-886.
191. Pini M, Marchini L, Giordano A. Diagnostic strategies in venous thromboembolism. *Haematologica.* 1999; 84(6):535-540.
192. Kearon C. Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ.* 2003; 168(2):183-194.
193. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004; 116(5):291-299.

194. Konstantinides S. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2008; 359(26):2804-2813.
195. Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, Hovens MM, Leeuwenburgh I, Lobatto S, et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med.* 2002; 113(8):630-635.
196. Jiménez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Br J Haematol.* 2010; 151(5):415-444.
197. Pruszczyk P, Bochowich A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotens patients with acute pulmonar embolism. *Chest.* 2003; 123(6):1947-1952.
198. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ, Romkes H, van der Wall EE, van Veldhuisen DJ, et al. Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2001; 86(5):1193-1196.
199. Kucher, Printzen, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003; 107(20):2545-2547.
200. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Eng J Med.* 2004; 350(7):647-654.
201. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczyński G, Szulc M, Kurzyna M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2003; 22(4):649-653.

202. Tulevski II, ten Wolde M, van Veldhuisen DJ, Mulder JW, van der Wall EE, Büller HR, et al. Combined utility of brain natriuretic peptide and cardiac troponin T may improve rapid triage and risk stratification in normotensive patients with pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 2007; 116(2):161-166.
203. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003; 107(12):1576-1578.
204. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Eidtmann B, Wiegand V, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary thromboembolism. *Circulation.* 2000; 102(2):211-217.
205. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2002; 106(10):1263-1268.
206. Horlander KT, Leeper KV. Troponin levels as a guide to treatment of pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2003; 9(5):374-7.
207. Stein PD, Janjua M, Matta F, Pathak PK, Jaweesh F, Alrifai A, et al. Prognosis based on creatine kinase isoenzyme MB, cardiac troponin I, and right ventricular size in stable patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2011;107(5):774-777.
208. Cosmi B, Palareti G. Update on the predictive value of D-dimer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2010; 125(Suppl 2): S62-S65.
209. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(2):296-304.

210. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS. Limitations on d-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med.* 2003; 114(4):276-282.
211. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review :D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2008; 149(7):481-490.
212. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, et al. RIETE investigators. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(11):1795-1801.
213. Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutierrez MR, Lecumberri R, Pérez JL. D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med.* 2007; 35(8):1937-1941.
214. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM Jr, Nance JW Jr, Bastarrika G, et al. CT Signs of Right Ventricular Dysfunction Prognostic Role in Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011; 4(8):841-849.
215. Zhu L, Yang Y, Wu Y, Zhai Z, Wang C. Value of right ventricular dysfunction for prognosis in pulmonary embolism. *Int J Cardiol.* 2008; 127(1):40-45.
216. Kurzina M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J. Disturbed right ventricular ejection patterns as a new doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002; 90(5): 507-511.
217. Casazza F, Roncon L, Greco F. Pulmonary embolism: treatment of the acute episode. *Ital Heart J.* 2005; 6(10):818-823.

218. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, Domanovits H, Holzer M, et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med.* 2000; 160(10):1529-1535.
219. Aujesky D, Hughes R, Jiménez D. Short-term prognosis of pulmonary embolism. 2009; 7(Suppl 1):318-321.
220. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2006; 166(2):169-175.
221. Lee CH, Cheng CL, Lin LJ, Tsai LM, Yang YH. Epidemiology and predictors of short-term mortality in symptomatic venous thromboembolism. *Circ J.* 2011; 75(8): 1998-2004.
222. Ibrahim SA, Stone RA, Obrosky DS, Sartorius J, Fine MJ, Aujesky D. Racial differences in 30-day mortality for pulmonary embolism. *Am J Public Health.* 2006; 96(12):2161–2164.
223. Becattini C, Agnelli G. Risk factors for adverse short-term outcome in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2001; 103(6):239-244.
224. Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, Cornuz J, Roy PM, Bounameux H, et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost.* 2004; 91(6):1231-1236.
225. Aujesky D, Perrier A, Roy PM, Stone RA, Cornuz J, Meyer G, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med.* 2007; 261(6):597-604.

226. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. RIETE investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010; 170(15):1383-1389.
227. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, Janssen MC, van der Vleuten C, Thien T, Wollersheim H. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. *Thromb Haemost.* 2005; 94(4):825–830.
228. Prandoni P, Kahn S. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need progress. *Br J Haematol.* 2009; 45(3):286-295.
229. Leizorovicz A. Long-term consequences of deep vein thrombosis. *Haemostasis.* 1998; 28(Suppl 3):1–7.
230. Bellmunt-Montoya S, González-Cañas E, Solanich. Valldaura T, Hospedales-Salomó J, Lloret-Cano MD, Vallespín-Aguado J, et al. ¿Qué le depara al paciente tras el diagnóstico de trombosis venosa profunda? Estudio de factores pronósticos de mortalidad, síndrome postrombótico y calidad de vida. *Angiología.* 2006; 58(1): 39-49.
231. Franzeck UK, Schalch I, Jager KA, Schneider E, Grimm J, Bollinger A. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich study). *Circulation.* 1996; 93(1): 74–79.
232. Ziegler S, Schillinger M, Maca TH, Minar E. Post-thrombotic syndrome after primary event of deep venous thrombosis 10 to 20 years ago. *Thromb Res.* 2001; 101(2): 23–33.

233. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Arch Intern Med.* 2004; 164(1):17–26.
234. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(5):939–942.
235. Gabriel F, Labiós M, Portolés O, Guillén M, Corella D, Francés F, et al. Incidence of post-thrombotic syndrome and its association with various risk factors in a cohort of Spanish patients after one year of follow-up following acute deep venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 2004; 92(2):328-336.
236. Villalta S, Bagatella P, Piccioli A, Lensing A, Prins M, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome (abstract). *Haemostasis.* 1994; 24:58a.
237. Prandoni P, Villalta S, Polistena P, Bernardi E, Cogo A, Girolami A. Symptomatic deep-vein thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *Haematologica.* 1995; 80(2 Suppl):42-48.
238. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the post-thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008; 149(10):698–707.
239. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(7):1105–1112.

240. O'Donnell MJ, McRae S, Kahn SR, Julian JA, Kearon C, MacKinnon B, et al. Evaluation of a venous-return assist device to treat severe post-thrombotic syndrome (VENOPTS). A randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2008; 99(3):623–629.
241. Kolbach DN, Neumann HA, Prins MH. Definition of the postthrombotic syndrome, differences between existing classifications. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 30(4):404–414.
242. Rodger MA, Kahn SR, Le Gal G, Solymoss S, Chagnon I, Anderson DR, et al. Inter-observer reliability of measures to assess the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost.* 2008; 100(1):164–166.
243. Kahn SR, Lamping DL, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, et al. VEINES-QOL/Sym questionnaire was a reliable and valid disease-specific quality of life measure for deep venous thrombosis. *J Clin Epidemiol.* 2006; 59(10):1049–1056.
244. Kahn SR, Kearon C, Julian JA, MacKinnon B, Kovacs MJ, Wells P, et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(4):718–723.
245. Prandoni P, Frulla M, Sartor D, Concolato A, Girolami A. Venous abnormalities and the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(2):401–402.
246. Porter JM, Moneta GL. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg.* 1995; 21(4):635-645.
247. Kahn SR. Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(5):884-888.

248. Kahn SR, Ducruet T, Lamping DL, Arsenault L, Miron MJ, Roussin A, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2005; 165(10):1173–1178.
249. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. On behalf of the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(5): 879–883.
250. Yamaki T, Hamahata A, Soejima K, Kono T, Nozaki M, Sakurai H. Factors predicting development of post-thrombotic syndrome in patients with a first episode of deep vein thrombosis: preliminary report. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41(1):126-133.
251. Kahn SR. How I treat post-thrombotic syndrome. *Blood.* 2009; 114(21):4624-4631.
252. McColl MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2000; 108(2):272–274.
253. Biguzzi E, Mozzi E, Alatri A, Taioli E, Moia M, Mannucci PM. The post-thrombotic syndrome in young women: retrospective evaluation of prognostic factors. *Thromb Haemost.* 1998; 80(4):575–577.

254. Ageno W, Piantanida E, Dentali F, Steidl L, Mera V, Squizzato A, et al. Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemos*. 2003; 89(2):305–309.
255. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010(1):216-220.
256. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1979; 301(16):855–858.
257. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*. 1985; 2(8454):515–518.
258. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 332(25):1661–1665.
259. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999; 340(12):901–907.
260. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med*. 2001; 345(3):165–169.

261. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003; 139(1):19–25.
262. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg Jg, Morris TA, Samama M, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* .1998; 114(5 Suppl):561S-578S.
263. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica.* 2007; 92(2):199-205.
264. Labropoulos N, Spentzouris G, Gasparis AP, Meissner M. Impact and clinical significance of recurrent venous thromboembolism. *Br J Surg.* 2010; 97(7):989-999.
265. Bernardi E, Bagatella P, Frulla M, Simioni P, Prandoni P. Postthrombotic syndrome: incidence, prevention, and management. *Semin Vasc Med.* 2001; 1(1):71–80.
266. Pesavento R, Bernardi E, Concolato A, Dalla Valle F, Pagnan A, et al. Postthrombotic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2006; 32(7):744–751.
267. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D, et al. Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol.* 2010; 46(12):628-633.
268. White RH, Murin S. Long-term incidence of death due to thromboembolic disease among patients with unprovoked pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2009; 15(5):418-424.

269. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2007; 147(11):766–774.
270. Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, et al. The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study. *Chest.* 2007; 131(2):517-523.
271. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
272. Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Patients with a first symptomatic unprovoked deep vein thrombosis are at higher risk of recurrent venous thromboembolism than patients with a first unprovoked pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2010; 8(9):1926-1932.
273. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous Thromboembolism: Mechanisms, Treatment, and Public Awareness Venous Thromboembolism. Risk Factors for Recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(3):298-310.
274. Cosmi B, Legnani C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Anticoagulation Clinics). Residual venous obstruction, alone and in combination with D-dimer, as a risk factor for recurrence after anticoagulation withdrawal following a first idiopathic deep vein thrombosis in the prolong study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 39(3):356-365.

275. Kearon C. Long-term management of patients after venous thromboembolism. *Circulation*. 2004; 110(9 Suppl 1):I10-I18.
276. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical Risk Factors and Timing of Recurrent Venous Thromboembolism During the Initial 3 Months of Anticoagulant Therapy. *Arch Intern Med*. 2000; 160(22):3431-3436.
277. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2004; 164(1):92–96.
278. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, Fasting H, Charles P, Hansen HH. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation. *J Intern Med*. 1994; 235(5):457-461.
279. Monreal M, Rey-Joly Barroso C, Ruiz J, Salvador R, Lafoz L, Viver E. Asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. Is it useful to take a lung scan to rule out this condition? *J Cardiovasc Surg*. 1989; 30(1):104–107.
280. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2000; 160(2):159–164.
281. Monreal M, Ruiz J, Salvador R, Morera J, Arias A. Recurrent pulmonary embolism. A prospective study. *Chest*. 1989; 95(5):976–979.

282. Jiménez D, Díaz G, Marín E, Vidal R, Sueiro A, Yusen RD. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with unprovoked symptomatic deep vein thrombosis and asymptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006; 95(3):562-566.
283. White RH, Zhou H, Murin S, Harvey D. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost.* 2005; 93(2):298-305.
284. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis.* 2006; 23(1): 21-29.
285. Spencer FA, Gore JM, Reed G, Lessard D, Pacifico L, Emery C, et al. Venous thromboembolism and bleeding in a community setting. The Worcester Venous Thromboembolism Study. *Thromb Haemost.* 2009; 101(5):878-885.
286. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004; 350(25):2558 –2563.
287. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet.* 2006; 368(9533):371–378.
288. Kim TM, Kim JS, Han SW, Hong YS, Kim I, Ha J, et al. Clinical predictors of recurrent venous thromboembolism: A single institute experience in Korea. *Thromb Res.* 2009; 123(3):436–443.

289. White RH, Zhou H, Romano PS. Length of hospital stay for treatment of deep venous thrombosis and the incidence of recurrent thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1998; 158(9):1005-1010.
290. Laczkovics C, Grafenhofer H, Kaider A, Quehenberger P, Simanek R, Mannhalter C, et al. Risk of recurrence after a first venous thromboembolic event in young women. *Haematologica.* 2007; 92(9):1201–1207.
291. de Godoy JM, de Godoy MF, Braile DM. Recurrent thrombosis in patients with deep vein thrombosis and/or venous thromboembolism associated with anticardiolipin antibodies. *Angiology.* 2006; 57(1):79–83.
292. Rance A, Emmerich J, Fiessinger JN. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997; 77(1):221–222.
293. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006; 166(7):729–736.
294. Marchiori A, Mosenal L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica.* 2007; 92(8):1107–1114.
295. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Chiusolo P, Casorelli I, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med.* 1999; 341(11):801–806.

296. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med.* 2001; 110(7):515–519.
297. Laporte S, Tardy B, Quenet S, Buchmuller-Cordier A, Chabaud S, Epinat M, et al. PREPIC Study Group. The location of deep-vein thrombosis as a predictive factor for recurrence and cancer discovery after proximal deep-vein thrombosis. *Haematologica.* 2003; 88(3):e40-e41.
298. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* 2002; 87(1):7–12.
299. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006; 355(17):1780–1789.
300. Righini M, Perrier A. D-dimer measurement to predict the risk of thromboembolic recurrence. *Rev Med Interne.* 2008; 29(6):476-481.
301. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. PROLONG Investigators. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood.* 2010; 115(3):481-848.
302. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdré L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation.* 2003; 108(3):313-318.

303. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA*. 2003; 290(8):1071-1074.
304. Gomez-Outes A, Lecumberri R, Lafuente-Guijosa A, Martinez-Gonzalez J, Carrasco P, Rocha E. Correlation between thrombus regression and recurrent venous thromboembolism. Examining venographic and clinical effects of low-molecular-weight heparins: a metaanalysis. *J Thromb Haemost*. 2004; 2(9):1581–1587.
305. Piovella F, Crippa L, Barone M, Vigano D'Angelo S, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica*. 2002; 87(5):515–522.
306. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008; 358(10):1037–1052.
307. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in treatment of pulmonary embolism: controlled trial. *Lancet*. 1960; 1(7138):1309-1312.
308. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet*. 1985; 2(8454):515–518.
309. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):257S–298S.

310. Brinkhous K, Smith H, Warner E, Seegers WH. Heparin and blood clotting. *Science*. 1939; 90(2345):549.
311. Abildgaard U. Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1968; 21(1):89–91.
312. Lindahl U, Bäckström G, Höök M, Thunberg L, Fransson LA, Linker A. Structure of the antithrombin-binding site in heparin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979; 76(7):3198-3202.
313. Rosenberg R, Bauer K, Marcum JA. Protease inhibitors of human plasma. Antithrombin-III. "The heparin-antithrombin system". *J Med*. 1985; 16(1-3):351-416.
314. Rosenberg R, Lam L. Correlation between structure and function of heparin. *Semin Hematol*. 1997; 34(3):171-187.
315. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GE. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res*. 1976; 9(6):575–583.
316. Lam L, Silbert J, Rosenberg R. Separation of active and inactive forms of heparin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1976; 69(2):570–577.
317. Tollefsen D, Majerus D, Blank M. Heparin cofactor II: purification and properties of a heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma. *J Biol Chem*. 1982; 257(5):2162–2169.
318. Casu B, Oreste P, Torri G, Zoppetti G, Choay J, Lormeau JC, et al. The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factor Xa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. *Biochem J*. 1981; 197(3):599–609.

319. Ofosu FA, Sie P, Modi GJ, Fernandez F, Buchanan MR, Blajchman MA, et al. The inhibition of thrombin-dependent feedback reactions is critical to the expression of anticoagulant effects of heparin. *Biochem J.* 1987;243(2):579–588.
320. Eika C. Inhibition of thrombin-induced aggregation of human platelets in heparin. *Scand J Haematol.* 1971; 8(4):216– 222.
321. Kelton J, Hirsh J. Bleeding associated with antithrombotic therapy. *Semin Hematol.* 1980; 17(4):259–291.
322. Hirsh J, van Aken WG, Gallus AS, Dollery CT, Cade JF, Yung WL. Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation.* 1976; 53(4):691–695.
323. Young E, Prins M, Levine M, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins: an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost.* 1992; 67(6):639–643.
324. Bârză T, Molho P, Tobelem G, Petitou M, Caen J. Binding and endocytosis of heparin by human endothelial cells in culture. *Biochim Biophys Acta.* 1985; 845(2): 196–203.
325. Björnsson T, Wolfram B, Kitchell B. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther.* 1982; 31(1):104–113.
326. de Swart C, Nijmeyer B, Roelofs J, Sixma JJ. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood.* 1982; 60(6):1251–1258.
327. Olsson P, Lagergren H, Ek S. The elimination from plasma of intravenous heparin: an experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand.* 1963; 173:619–630.

328. Mahadoo J, Heibert L, Jaques L. Vascular sequestration of heparin. *Thromb Res.* 1977; 12(1):79–90.
329. Friedman Y, Arsenis C. Studies on the heparin sulphamidase activity from rat spleen: intracellular distribution and characterization of the enzyme. *Biochem J.* 1974; 139(3):699–708.
330. Boneu B, Caranobe C, Sie P. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin. *Baillieres Clin Haematol.* 1990; 3(3):531-544.
331. McAllister B, Demis D. Heparin metabolism: isolation and characterization of uroheparin. *Nature.* 1966; 212(5059):293–294.
332. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight based heparin dosing nomogram versus a standard care nomogram: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1993; 119(9):874–881.
333. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med.* 1972; 287(7):324–327.
334. Bates SM, Weitz JI, Johnston M, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med.* 2001; 161(3):385–391.
335. Brill-Edwards P, Ginsberg J, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med.* 1993; 119(2):104–109.
336. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):S15-S801.

337. Harenberg J. Pharmacology of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost.* 1990; 16(Suppl):12–18 .
338. Holmer E, Kurachi K, Soderstrom G. The molecular-weight dependence of the rate-enhancing effect of heparin on the inhibition of thrombin, factor Xa, factor IXa, factor XIa, factor XIIa and kallikrein by antithrombin. *Biochem J.* 1981; 193(2):395–400.
339. Holmer E, Söderberg K, Bergqvist D, Lindahl U. Heparin and its low molecular weight derivatives: anticoagulant and antithrombotic properties. *Haemostasis.* 1986; 16(2 Suppl):1–7.
340. Johnson EA, Kirkwood TB, Stirling Y, Perez-Requejo JL, Ingram GI, Bangham DR, et al. Four heparin preparations: anti-Xa potentiating effect of heparin after subcutaneous injection. *Thromb Haemost.* 1976; 35(3):586–591 .
341. Jordan R, Oosta G, Gardner W, Rosenberg RD. The kinetics of hemostatic enzyme-antithrombin interactions in the presence of low molecular weight heparin. *J Biol Chem.* 1980; 255(21):10081–10090.
342. Bara L, Samama M. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand.* 1988; 543:65–72.
343. Bradbrook ID, Magnani HN, Moelker HC, Morrison PJ, Robinson J, Rogers HJ, et al. ORG 10172: a low molecular weight heparinoid anticoagulant with a long half life in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1987; 23(6):667–675.
344. Bratt G, Törnebohm E, Widlund L, Lockner D. Low molecular weight heparin (KABI 2165, FRAGMIN): pharmacokinetics after intravenous and subcutaneous administration in human volunteers. *Thromb Res.* 1986; 42(5):613–620.

345. Briant L, Caranobe C, Saivin S, Sié P, Bayrou B, Houin G, et al. Unfractionated heparin and CY216: pharmacokinetics and bioavailabilities of the anti-factor Xa and IIa; effects of intravenous and subcutaneous injection in rabbits. *Thromb Haemost.* 1989; 61(3):348–353.
346. Frydman A, Bara L, Leroux Y, Woler M, Chauliac F, Samama MM. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of enoxaparin, a low molecular weight heparin, in man given single subcutaneous doses of 20 up to 80 mg. *J Clin Pharmacol.* 1988; 28(7):609–618.
347. Mätzsch T, Bergqvist D, Hedner U, Ostergaard P. Effect of an enzymatically depolymerized heparin as compared with conventional heparin in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 1987; 57(1):97–101.
348. Weitz J. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med.* 1997; 337(10):688–698.
349. Fareed J, Jeske W, Fareed D, Clark M, Wahi R, Adiguzel C, et al. Are all low molecular weight heparins equivalent in the management of venous thromboembolism? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008; 14(4):385-392.
350. Hirsh J, Levine M. Low molecular weight heparin. *Blood.* 1992; 79(1):1–17.
351. Hirsh J, Weitz JI. New antithrombotic agents. *Lancet.* 1999; 353(9162):1431–1436.
352. Ruiz Manzano J, Monreal M. Conventional or low molecular weight heparin in the treatment of venous thromboembolic disease?. *Med Clin (Barc).* 1998; 111(18): 697-699.
353. Handeland G, Abidgaard G, Holm U, Arnesen KE. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990; 39(2):107–112.

354. Boneu B, Caranobe C, Cadroy Y, Dol F, Gabaig AM, Dupouy D, et al. Pharmacokinetic studies of standard UFH, and low molecular weight heparins in the rabbit. *Semin Thromb Hemost*. 1988; 14(1):18 –27.
355. Palm M, Mattsson C. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance. *Thromb Res*. 1987; 48(1):51-62.
356. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Enoxaparin Clinical Trial Group. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med*. 2001 ;134(3):191-202.
357. Spyropoulos A. pharmacologic therapy for the management of thrombosis: unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin? *Clin Cornerstone*. 2005; 7(4):39-48.
358. Laposata M, Green D, Van Cott EM, Barrowcliffe TW, Goodnight SH, Sosolik RC. College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122(9):799–807.
359. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky, Crowter M, HylekEM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 9th ed. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):S44-88S.
360. Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell*. 1988; 53(4):505-518.

361. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost.* 2005;3 (8):1873-1878.
362. Wallin R, Hutson SM. Warfarin and the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system. *Trends Mol Med.* 2004; 10(7):299-302.
363. Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. Worldwide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis.* 2006; 21(1):73-77.
364. Whitlon DS, Sadowski JA, Suitie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry.* 1978; 17(8):1371-1377.
365. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest.* 2001; 119(1 Suppl): S8-S21.
366. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(12):1227-1246.
367. de Vries JX, Volker U. Determination of the plasma protein binding of the coumarin anticoagulants phenprocoumon and its metabolites, warfarin and acenocoumarol, by ultrafiltration and high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1990; 529(2):479-485.
368. Mann KG. The challenge of regulating anticoagulant drugs: focus on warfarin. *Am Heart J.* 2005; 149(1):S36-S42.
369. Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Oral anticoagulation. *An Med Interna.* 2003; 20(7):377-384.
370. Harder S, Thümann P. Clinically important interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 30(6):416-444.

371. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995; 332(20):1330-1335.
372. Gruel Y. Heparin-induced thrombocytopenia. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rev Med Interne.* 2004; 25(1):35-45.
373. Zucker MB. Heparin and platelet function. *Fed Proc.* 1977; 36(1):47-49.
374. Fabris F, Fussi F, Casonato A, Visentin L, Randi M, Smith MR, et al. Normal and low molecular weight heparins: interaction with human platelets. *Eur J Clin Invest.* 1983; 13(2):135-139.
375. Fondu P. Heparin-associated thrombocytopenia: an update. *Acta Clin Belgica.* 1995; 50(6):343-57.
376. Butt A, Aronow WS, Chandy D. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Compr Ther.* 2010; 36:23-27.
377. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: toward consensus. *Thromb Haemost.* 1998; 79(1):1-7.
378. Pendleton RC, Rodgers GM, Hull RD. Established venous thromboembolism therapies: heparin, low molecular weight heparins, and vitamin K antagonists, with a discussion of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Chest Med.* 2010; 31(4):691-706.
379. Warkentin T, Kelton J. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med.* 1996; 101(5):502-507.
380. Poncz M. Mechanistic basis of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 17(1):73-79.

381. Cines DB, Rauova L, Arepally G, Reilly MP, McKenzie SE, Sachais BS, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: an autoimmune disorder regulated through dynamic autoantigen assembly/disassembly. *J Clin Apheresis*. 2007; 22(1):31-36.
382. Warkentin T. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2003; 121(4):535-555.
383. Visentin G, Ford S, Scott J, Aster R. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994; 93(1):81-88.
384. Arepally G, Mayer I. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia stimulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin-8. *Blood*. 2001; 98(4):1252-1254.
385. Warkentin T, Kelton J. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2001; 344(17):1286-1292.
386. Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, Le Beller C, Gautier I, Aiach M, et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost*. 2004; 2(11):1882-1888.
387. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or re-exposure to heparin. *Chest*. 2002; 122(1):37-42.
388. Warkentin T, Kelton J. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med*. 2001; 135(7):502-506.
389. Rice L, Attisha W, Drexler A, Francis J. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 2002; 136(3):210-215.

390. Jackson MR, Neilson WJ, Lary M, Baay P, Web K, Clagett GP. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis after intraoperative heparin anticoagulation: four case reports. *Vasc Endovasc Surgery*. 2006; 40(1):67-70.
391. Whitlatch N, Perry S, Ortel T. Anti-heparin/platelet factor 4 antibody optical density values and the confirmatory procedure in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost*. 2008; 100(4):678-684.
392. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin T, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005; 94(1):132-135.
393. Bauer TL, Arepally G, Konkle BA, Mestichelli B, Shapiro SS, Cines DB, et al. Prevalence of heparin-associated antibodies without thrombosis in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation*. 1997; 95(5):1242-1246.
394. Everett BM, Yeh R, Foo SY, Criss D, Van Cott EM, Laposata M, et al. Prevalence of heparin/platelet factor 4 antibodies before and after cardiac surgery. *Ann Thoracic Surg*. 2007; 83(2):592-597.
395. Linkins LA, Dans A, Moores CL, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition*. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 9th ed. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):S495-530S.
396. Bryant A, Low J, Austin S, Joseph J. Timely diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia In a frequent request, low incidence single centre using clinical 4T's score and particle gel immunoassay. *Br J Haematol*. 2008; 143(5):721-726.

397. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003; 290(20):2685–2692.
398. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet*. 1996; 348(9025):423–428.
399. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. *Clin Ther*. 2004; 26(9):1470–1478.
400. Jackson SL, Peterson GM, Vial JH, Daud R, Ang SY. Outcomes in the management of atrial fibrillation: clinical trial results can apply in practice. *Intern Med J*. 2001; 31(6):329–336.
401. Kucher N, Connolly S, Beckman JA, Cheng LH, Tsilimingras KV, Fanikos J, et al. International normalized ratio increase before warfarin-associated hemorrhage: brief and subtle. *Arch Intern Med*. 2004; 164(19):2176– 2179.
402. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 1995; 333(1):11-17.
403. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2004; 141(70): 745–752.
404. Mina AA, Bair HA, Howells GA, Bendick PJ. Complications of preinjury warfarin use in the trauma patient. *J Trauma*. 2003; 54(5):842–847.

405. Casais P, Luceros AS, Meschengieser S, Fondevila C, Santarelli MT, Lazzari MA. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocoumarol. *Am J Hematol.* 2000; 63(4):192–196.
406. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multi-centre study. *Ann Intern Med.* 1993; 118(7):511–520.
407. Landefeld S, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989; 87(2):144–152.
408. Jackson SL, Peterson GM, Vial JH, Jupe DM. Improving the outcomes of anticoagulation: an evaluation of home follow-up of warfarin initiation. *J Intern Med.* 2004; 256(2):137-144.
409. Landefeld S, Rosenblatt MW, Goldman L. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med.* 1989; 87(2):153–159.
410. Siguret V, Esquirol C, Debray M, Gouin I, Andreux JP, Pautas E. Excess antivitamin K in elderly hospitalised patients aged over 70: a one-year prospective survey. *Presse Med.* 2003; 32(21):972–977.
411. Torn M, Algra A, Rosendaal FR. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. *Neurology.* 2001; 57(11):1933–1939.
412. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, Kovacs MJ, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost.* 2004; 2(5):743–749.

413. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995; 74(2):606–611.
414. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 1992; 340(8824):873–876.
415. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation.* 2001; 103(20):2453–2460.
416. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1997; 336(6):393–398.
417. Schulman S. Unresolved issues in anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost.* 2003; 1(7):1464–1470.
418. Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Increased risk of intracranial hemorrhage when aspirin is combined with warfarin: a metaanalysis and hypothesis. *Cerebrovasc Dis.* 1999; 9(4):215–217.
419. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, Scazziotta A, Turpie AG. Comparison of high dose with low dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulants. *Circulation.* 1996; 94(9):2113–2116.

420. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke*. 2004; 35(10):2362–2367.
421. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: metaanalysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med*. 2005; 143(4):241–250.
422. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2005; 165(7):784–789.
423. Johnsen SP, Sørensen HT, Mellekjoer L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, et al. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2001; 86(2):563-568.
424. Mellekjaer L, Blot WJ, Sørensen HT, Thomassen L, McLaughlin JK, Nielsen GL, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(2):173-181.
425. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*. 1998; 279(9): 657–662.
426. Gadisseur APA, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Sustained intake of paracetamol (acetaminophen) during oral anticoagulant therapy with coumarins does not cause clinically important INR changes: a randomised double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(4):714-717.

427. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica*. 2006; 91(12):1621–1627.
428. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med*. 1993; 153(14):1665-1670.
429. Pengo V, Legnani C, Noventa F, Palareti G; ISCOAT Study Group.(Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). Oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and risk of bleeding. A Multicenter Inception Cohort Study. *Thromb Haemost*. 2001; 85(3):418-422.
430. Hutten BA, Lensing AW, Kraaijenhagen RA, Prins MH. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging*. 1999; 14(4):303–312.
431. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Van Den Broucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med*. 1993; 153(13):1557–1562.
432. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med*. 2004; 164(18):2044–2050.
433. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 1996; 156(4):409–416.
434. White RH, McKittrick T, Takakuwa J, Callahan C, McDonell M, Fihn S. Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. *Arch Intern Med*. 1996; 156(11):1197–1201.

435. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JGP, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved International Normalized Ratio: A Retrospective Analysis. *J Clin Oncol.* 2000; 18(17):3078-3083.
436. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a populationbased study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70(8):725–733.
437. Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003; 107(23 Suppl 1):17-21.
438. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Gimenez N, Prandoni P, Kearon C, et al; RIETE Investigators. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(6):1216-1222.
439. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med.* 1995; 333(1):5–10.
440. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke. *Lancet.* 1993; 342(8882):1255–1262.
441. Kreuzer J. Update on anti-coagulation in atrial fibrillation. *QJM.* 2011; 104(9): 747-760.
442. MacWalter RS, Shirley CP. A benefit-risk assessment of agents used in the secondary prevention of stroke. *Drug Saf.* 2002; 25(13):943-963.

443. Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, Weisberg M, Goldman L. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med.* 1987; 82(4):703-713.
444. Launbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen NH, Fugleholm AM, Ladefoged K. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1.010 treatment years in 551 outpatients. *J Intern Med.* 1991; 229(4):351–355.
445. Lundström T, Ryden L. Haemorrhagic and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation on anticoagulant prophylaxis. *J Intern Med.* 1989; 225(2):137–142.
446. Petitti D, Strom B, Melmon K. Duration of warfarin anticoagulation therapy and the probabilities of recurrent thromboembolism and hemorrhage. *Am J Med.* 1986; 81(2):255–259.
447. Fontcuberta J. Oral anticoagulant treatment in venous thromboembolic disease. *Med Clin (Barc).* 2008; 131(Suppl 2):60-65.
448. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med.* 2005; 165(13):1527-1532.
449. Chatap G, Giraud K, Delay V, Cassereau C, Bastuji-Garin S, Vincent JP. Factors of therapeutic imbalance of antivitamins K and their haemorrhagic consequences in elderly. *Therapie.* 2008; 63(5):393-401.
450. Barba R, Marco J, Martín-Alvarez H, Rondon P, Fernández-Capitan C, Garcia-Bragado F, et al; RIETE investigators. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost.* 2005; 3(5):856-862.

451. Barba R, Zapatero A, Losa JE, Valdés V, Todolí JA, Di Micco P, et al; RIETE Investigators. Body mass index and mortality in patients with acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4):595-600.
452. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998; 105(2):91–99.
453. Nieto JA, Bruscas MJ, Ruiz-Ribo D, Trujillo-Santos J, Valle R, Ruiz-Gimenez N, et al; RIETE Investigators. Acute venous thromboembolism in patients with recent major bleeding. The influence of the site of bleeding and the time elapsed on outcome. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(11):2367-2372.
454. Roos J, van Joost HE. The cause of bleeding during anticoagulant treatment. *Acta Med Scand.* 1965; 178(2):129–131.
455. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.* 1999; 353(9154):717–719.
456. Hummers-Pradier E, Hess S, Adham IM, Papke T, Pieske B, Kochen MM. Determination of bleeding risk using genetic markers in patients taking phenprocoumon. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59(3):213–219.
457. Mark L, Marki-Zay J, Fodor L, Hajdara I, Paragh G, Katona A. Cytochrome P450 2C9 polymorphism and acenocoumarol therapy. *Kardiol Pol.* 2006; 64(4):397-402.
458. Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999; 159(5):457–460.

459. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest*. 2006; 130(5):1390–1396.
460. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006; 151(3):713–719.
461. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2003; 163(8):917-920.
462. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. IMPROVE Investigators. *Chest*. 2011; 139(1):69-79.
463. Aspinall SL, DeSanzo BE, Trilli LE, Good CB. Bleeding Risk Index in an anticoagulation clinic: assessment by indication and implications for care. *J Gen Intern Med*. 2005; 20(11):1008-1013.
464. Pautas E, Gouin-Thibault I, Debray M, Gaussem P, Siguret V. Haemorrhagic complications of vitamin k antagonists in the elderly: risk factors and management. *Drugs Aging*. 2006; 23(1):13-25.
465. Wester JP, de Valk HW, Nieuwenhuis HK, Brouwer CB, van der Graaf Y, Meuwissen OJ, et al. Risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1996; 76(5):682-688.

466. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. Cost-effectiveness of preference-based antithrombotic therapy for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 1998; 29(6):1083–1091.
467. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, Ginsberg JS, Hirsh J; Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes Investigators. Relationship of activated partial thromboplastin time to coronary events and bleeding in patients with acute coronary syndromes who receive heparin. *Circulation*. 2003; 107(23):2884–2888.
468. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1986; 315(18):1109–1114.
469. Hyers TM. Heparin therapy. Regimens and treatment considerations. *Drugs*. 1992; 44(5):738-749.
470. Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ*. 1996; 313(7058):652-659.
471. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997; 349(9065):1569– 1581.
472. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, et al. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease: fragmin in unstable coronary artery disease study. *Circulation*. 1997; 96(1):61–68.

473. van Dongen CJJ, van der Belt AGM, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 18(4):CD001100.
474. Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, Douketis J, Solymoss S, Ockelford P, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA.* 2006; 296(8):935–942.
475. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A; Galilei Investigators. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2004; 164(10):1077–1083.
476. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a metaanalysis. *Thromb Haemost.* 2001; 86(4):980–984.
477. Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadène A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med.* 2000; 160(12): 1769– 1773.
478. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2005; 165(7):733–738.

479. van der Heijden JF, Hutten BA, Buller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review). *Cochrane Library*. 2002; 1(4).CD:002001.
480. Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: metaanalysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(9):1906– 1913.
481. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Lemaire J, Pineo GF, Baylis B, et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 1992; 152(8):1589–1595.
482. Di Minno G, Tufano A, Cerbone AM. Antithrombotic drugs for older subjects. Guidelines formulated jointly by the Italian Societies of Haemostasis and Thrombosis (SISSET) and of Gerontology and Geriatrics (SIGG). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001; 11(1):41-62.
483. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). *Circ J*. 2011; 75(5):1258-1281.
484. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004; 328(7454):1490-1494.
485. Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD; GRADE Working Group. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ*. 2003; 169(7):677–680.

486. Guyatt G, Vist G, Falck-Ytter Y, Kunz R, Magrini N, Schunemann H. An emerging consensus on grading recommendations? *ACP J Club*. 2006; 144(1):A8–A9.
487. Guyat G, Norris SL, Chulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, Crowter M. *Methodology for the Development of Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Guidelines*. agents: *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th edition. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 9th ed. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl):S53-70S.
488. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(3):529-535.
489. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005; 293(6):715-722.
490. Blann AD, Dunmore S. Arterial and venous thrombosis in cancer patients. *Cardiol Res Pract*. 2011. Article ID: 394740, 11 pages. doi:10.4061/2011/394740.
491. Lee AY. Cancer and thrombotic disease: pathogenic mechanisms. *Cancer Treat Rev*. 2002; 28(3):137-140.
492. Gale AJ, Gordon SG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol*. 2001; 106(1-2):25-32.
493. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349(2):109-110.
494. Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol*. 2005; 6(6):401-410.
495. Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev*. 1992; 11(3-4):237-248.

496. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thromb Haemost.* 1997; 78(1):141–144.
497. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1991; 9(2):286–294.
498. Yamamoto H, Noguchi S, Miyauchi K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H, et al. Changes in hematologic parameters during treatment with medroxyprogesterone acetate for breast cancer. *Jpn J Cancer Res.* 1991; 82(4):420-425.
499. Villalba JC, Monreal M. Venous thromboembolism for medical reason. *Med Med Clin (Barc).* 2008; 131(Suppl 2):10-17.
500. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost.* 2002; 87(6):1076-1077.
501. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006; 24(7):1112-1118.
502. Helt JA. Cancer and venous thromboembolism: scope of the problem. *Cancer Control.* 2005;12(1 Suppl):5-10.
503. Levitan N, Dowlati A, Remick S, Tahsildar H, Sivinski I, 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.* 1999; 78(5):285–291.
504. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg GJ, Fulkerson WJ, Palewsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992; 326(19):1240–1245.
505. Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2011; 13(8):592-596.

506. Shen VS, Pollak EW. Fatal pulmonary embolism in cancer patients: is heparin prophylaxis justified? *South Med J*. 1980; 73(7):841-843.
507. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, Scarpa RM, Tonelli F, Bonizzoni E, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg*. 2006; 243(1):89-95.
508. Sorensen H, Mellemkjaer L, Olsen J, Baron J. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000; 343(25):1846–1850.
509. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, et al; RIETE Investigators. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(9):1950-1956.
510. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al; RIETE Registry. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008; 100(3):435-439.
511. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, Biakhov M, Irwin D, Marschner N, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol*. 2006; 17(2):289-296.
512. Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, Macleod D, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(18): 4063-4069.

513. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002; 100(19): 3484–3488.
514. Monreal M, Munoz FJ, Rosa V, Romero C, Roman P, Di Micco P, et al. Upper extremity DVT in oncological patients: Analysis of risk factors. Data from the RIETE Registry. *Exp Oncol*. 2006; 28(3):245–247.
515. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *J Am Med Assoc*. 2007; 298(17): 2038–2047.
516. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010; 30(1):78-86.
517. Tveit DP, Hypolite IO, Hshieh P, Cruess D, Agodoa LY, Welch PG, et al: Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(5):1011–1017.
518. Abbott KC, Cruess DF, Agodoa LY, Sawyers ES, Tveit DP: Early renal insufficiency and late venous thromboembolism after renal transplantation in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43(1):120–130.
519. Folsom AR, Lutsey PL, Astor BC, Wattanakit K, Heckbert SR, Cushman M; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(10):3296-3301.

520. Parikh AM, Spencer FA, Lessard D, Emery C, Baylin A, Linkletter C, et al. Venous Thromboembolism in Patients With Reduced Estimated GFR: A Population-Based Perspective. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(5): 746-755.
521. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic Kidney Disease Increases Risk for Venous Thromboembolism. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(1):135-140.
522. Monreal M, Falgá C, Valle R, Barba R, Juan Bosco D, Maestre A. Venous Thromboembolism in Patients with Renal Insufficiency: Findings from the RIETE Registry. *Am J Med.* 2006; 119(12):1073-1079.
523. Santoro D, Bellinghieri G, Conti G, Pazzano D, Satta E, Costantino G, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2010; 20(5 Suppl) : S103-S108.
524. Machleidt C, Mettang T, Stärz E, Weber J, Risler T, Kuhlmann U: Multifactorial genesis of enhanced platelet aggregability in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1989; 36(6):1119–1124.
525. Undas A, Kolarz M, Kopeć G, Tracz W. Altered fibrin clot properties in patients on long-term haemodialysis: relation to cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(6):2010-2015.
526. Wattanakit K, Cushman M. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: epidemiology and mechanisms. *Curr Opin Pulm Med.* 2009; 15(5):408–412.
527. Vaziri ND, Paule P, Toohey J, Hung E, Alikhani S, Darwish R, et al. Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. *Arch Intern Med.* 1984; 144(9):1802–1803.

528. Lisman T, de Groot PG, Meijers JC, Rosendaal FR. Reduced plasma fibrinolytic potential is a risk factor for venous thrombosis. *Blood*. 2005; 105(3):1102–1105.
529. Oger E, Lacut K, Van Dreden P, Bressollette L, Abgrall JF, Blouch MT, et al. High plasma concentration of factor VIII coagulant is also a risk factor for venous thromboembolism in the elderly. *Haematologica*. 2003; 88(4):465–469.
530. Rydzewski A, Mysliwiec M, Soszka J: Concentration of three thrombin inhibitors in the nephrotic syndrome. *Nephron*. 1986; 2(3):200–203.
531. Singhal R, Brimble KS: Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res*. 2006; 118(3): 397–407.
532. Seidell JC, Verschuren M, van Leer E, Kromhout D. Overweight, underweight, and mortality. A prospective study of 48.287 men and women. *Arch Intern Med*. 1996; 156(9): 958–63.
533. Calle EE, ThunMJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body–mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999; 341(15):1097–1105.
534. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Barbash RB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006; 355(8):763–78.
535. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ardern CI. Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality. *Obes Rev*. 2003; 4(4):257-290.
536. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox. Body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005; 165(1): 55–61.

537. Kang X, Shaw LJ, Hayes SW, Hachamovitch R, Abidov A, Cohen I, et al. Impact of body mass index on cardiac mortality in patients with known or suspected coronary artery disease undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(7):1418–1426.
538. Galal W, van Domburg RT, Feringa HH, Schouten O, Elhendy A, Bax JJ, et al. Relation of body mass index to outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007; 99(11):1485–1490.
539. Buettner HJ, Mueller C, Gick M, Ferenc M, Allgeier J, Comberg T, et al. The impact of obesity on mortality in UA/non–ST–segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007; 28(14):1694–1701.
540. Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *Am J Epidemiol.* 2005; 162(10):975–982.
541. Robetorye RS, Rodgers GM. Update on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol.* 2001; 68(4):256–268.
542. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2003; 348(15):1435–1441.
543. Hong C, Zhu F, Du D, Pilgram TK, Sicard GA, Bae KT. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis.* 2005; 183(1):169–174.
544. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008; 117(1):93–102.

545. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Arch Intern Med.* 2002; 162(10):1182–1189.
546. Hansson P, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: “the Study of Men Born in 1913.” *Arch Intern Med.* 1999; 159(16):1886 –1890.
547. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA.* 1997; 277(8):642– 645.
548. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation.* 2009; 120(19):1850 –1857.
549. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, et al. Prevalence of Alzheimer’s disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *Br Med J.* 1995; 310(6985): 970-973.
550. Podsiadlo D, Richardson S. The timed “Up & Go”: A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991; 39(2):142-148.
551. Katz S, Akpom CA. Index of ADL. *Med Care.* 1976; 14(5 Suppl):116-118.
552. Arpaia G, Ambrogi F, Penza M, Lanes AB, Serras A, Boracchi P, et al. Risk of venous thromboembolism in patients nursed at home or in long-term care residential facilities. *Int J Vasc Med.* 2011; Article 305027, 7 pages. doi: 10.1155/2011/305027.

553. Kawas C, Katzman R. Epidemiology of dementia and Alzheimer disease. In: Terry R, Katzman R, Bick K, Sisodia S, eds. Alzheimer disease. Philadelphia,PA: Lippincott Williams Wilkins. 1999:95-116.
554. Silverman JM, Raiford K, Edland S, Fillenbaum G, Morris JC, Clark CM, et al. The Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part VI. Family history assessment: a multicenter study of first degree relatives of Alzheimer's disease probands and nondemented spouse controls. *Neurology*. 1994; 44(7):1253-1259.
555. van Duijn CM, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders : a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991; 20(2):S13-S20.
556. Launer LJ, Oudkerk M, Nilsson LG, Alperovitch A, Berger K, Breteler MM, et al. CASCADE: a European collaborative study on vascular determinants of brain lesions. Study design and objectives. *Neuroepidemiology*. 2000; 19(3):113-120.
557. Skoog I, Kalaria RN, Breteler MM. Vascular factors and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999; 13(Suppl 3):S106-S114.
558. Hebert R, Lindsay J, Verreault R, Rockwood K, Hill G, Dubois MF. Vascular dementia : incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*. 2000; 31(7):1487-1493.
559. Gorelik PB. Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*. 2004; 35(Suppl 1): 2620-2622.
560. Fernando MS, Ince PG. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci*. 2004; 226(1-2):13-17.

561. Gearing M, Mirra SS, Hedreen JC, Sumi SM, Hansen LA, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995; 45(3 pt 1):461-466.
562. Tincani E, Crowther MA, Turrini F, Prisco D. Prevention and treatment of venous thromboembolism in the elderly patient. *Clin Interv Aging*. 2007; 2(2):237-246.
563. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood*. 1995; 85(11):3144-3149.
564. Nurmohamed MT, Buller HR, ten Cate JW. Physiological changes due to age. Implications for the prevention and treatment of thrombosis in older patients. *Drug Aging*. 1994; 5(1):20-33.
565. Weill-Engerer S, Meaume S, Lahlou A, Piette F, Saint-Jean O, Sachet A, et al. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Inpatients Aged 65 and Older: A Case-Control Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52(8):1299-1304.
566. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med*. 2005; 165(22): 2677-2682.
567. Solaro C, Messmer Uccelli M, Bricchetto G, Augello G, Taddei G, Boccardo F, et al. Prevalence of oedema of the lower limbs in multiple sclerosis patients: a vascular and lymphoscintigraphic study. *Mult Scler*. 2006; 12(5):659-661.

568. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JI, Suárez C, Lobo JL, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica*. 2006; 91(8):1046-1051.
569. Monreal M, López-Jiménez L. Pulmonary embolism in patients over 90 years age. *Curr Opin Pulm Med*. 2010; 16(5):432-436.
570. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Emery RN, Pacifico L, Reed G, et al. Venous thromboembolism in the elderly: A Community-Based Perspective. *Thromb Haemost*. 2008; 100(5):780-788.
571. Suárez-Fernández C, González-Fajardo JA, Monreal M y Grupo del registro (RIETE). Registro Informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica en España (RIETE): Justificación, objetivos, métodos y resultados preliminares. *Rev Clin Esp*. 2003; 203(2):68-73.
572. Pérez-Burkhardt JL, González-Fajardo JA, Monreal M y Grupo del registro (RIETE). Registro informatizado de la enfermedad tromboembólica en España (RIETE). Objetivo, métodos y resultados preliminares de 2.074 observaciones. *Angiología*. 2003; 55(3):228-237.
573. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1):31-41.
574. Doyle J, Turpie AJ, Hirsch J, Best C, Kinch D, Levine MN, et al. Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med*. 1987; 107(4): 441-445.

575. Las personas mayores en España. Datos estadísticos estatales y por Comunidades Autónomas. Informe 2008. Colección Documentos. Serie Documentos Estadísticos. Nº: 22019. Eds. Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). 2009.
576. de Groot CP, Enzi G, Matthys C, Moreiras O, Roszkowski W, Schroll M. Ten-year changes in anthropometric characteristics of elderly Europeans. *J Nutr Health Aging*. 2002; 6(1):4-8.
577. Chapman IM. Weight loss in older persons. *Med Clin North Am*. 2011; 95(3):579-593.
578. C. Verdery R, Levy K, Roberts N, Howell W. Natural history of failure to thrive, weight loss, and functional disability in elderly people after hospitalization. *Age Nutr*. 1996; 7(2):70-74.
579. D. Newman AB, Yanez D, Harris T, Duxbury A, Enright PL, Fried LP. Weight change in old age and its association with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(10):1309-1318.
580. E. Meltzer AA, Everhart JE. Unintentional weight loss in the United States. *Am J Epidemiol*. 1995; 142(10):1039-1046.
581. F. Barrett-Connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Wiederholt WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1996; 44(10):1147-1152.
582. South A, Iveson E, Allgar V, Harbison H, Geriatrics Registrars Research and Audit Network Yorkshire. The under use of thromboprophylaxis in older medical in-patients: a regional audit. *QJM*. 2007; 100(11):685-689.

Estudio 1

Vasco B, Villalba JC, López-Jiménez L, Falga C, Montes J, Trujillo-Santos J, et al; for the RIETE Investigators. Venous thromboembolism in nonagenarians. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2009; 101; 1112-1118.

Blood Coagulation, Fibrinolysis and Cellular Haemostasis

Venous thromboembolism in nonagenarians

Findings from the RIETE Registry

Beatriz Vasco¹; Joan Carles Villalba²; Luciano Lopez-Jimenez³; Conxita Falga⁴; Julio Montes⁵; Javier Trujillo-Santos⁶; Manuel Monreal⁷; for the RIETE Investigators*

¹Servicio de Hematología, Hospital Virxe da Xunqueira, Coruña, Spain; ²Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain; ⁴Servicio de Medicina Interna, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Spain; ⁵Servicio de Medicina Interna, Hospital de Meixoeiro, Vigo, Spain; ⁶Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Santa María de Rosell, Cartagena, Murcia, Spain; ⁷Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

Summary

The balance between the efficacy and safety of anticoagulant therapy in patients aged ≥ 90 years with venous thromboembolism (VTE) is uncertain. RIETE is an ongoing, prospective registry of consecutive patients with acute, objectively confirmed, symptomatic VTE. We evaluated the efficacy and safety of anticoagulant therapy during the first three months in all patients aged ≥ 90 years. In addition, we tried to identify those at a higher risk for VTE. Of 21,873 patients enrolled from March 2001 to February 2008, 610 (2.8%) were aged ≥ 90 years. Of these, 307 (50%) presented with pulmonary embolism (PE), 240 (39%) had immobility ≥ 4 days, and 271 (44%) had abnormal creatinine levels. During the first three months of therapy, 140 patients aged ≥ 90 years

(23%) died. Of these, 45 (32%) died of PE (34 of the initial episode, 11 of recurrent PE), 18 (13%) had fatal bleeding. Recent immobility ≥ 4 days was the most common risk factor for VTE (240 of 610 patients, 39%), but only 54 of them (22%) had received thromboprophylaxis. The most frequent causes for immobility were senile dementia, acute infection, trauma or decompensated heart failure. The duration of immobility was < 4 weeks in 126 patients (52%), and most of them were bedridden at home. In conclusion, one in every four VTE patients aged ≥ 90 years died during the first three months of therapy. Of these, one in every three died of PE, one in every eight had fatal bleeding. Identifying at-risk patients may help to prevent some of these deaths.

Keywords

Venous thromboembolism, outcome, elderly

Thromb Haemost 2009; 101: 1112–1118

Introduction

Current guidelines from the American College of Chest Physicians (ACCP) recommend that patients with venous thromboembolism (VTE) be treated initially with heparin, followed by long-term treatment with anti-vitamin K (AVK) drugs (1). However, there is still uncertainty about the balance between the efficacy and safety of anticoagulant therapy in VTE patients aged ≥ 90 years (2–4), since they are often excluded from clinical trials because of short life expectancy, contraindications to therapy, or inability to understand the need for regular laboratory monitoring during therapy. Thus, a difficult dilemma faced by physicians caring for very elderly people is when to prescribe anticoagulant therapy in a patient population believed to be at high risk for bleeding.

The RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica) initiative is an ongoing, multicenter, international

(Spain, France, Italy, Israel, Argentina and Brazil) observational registry of consecutive patients with symptomatic, objectively confirmed, acute VTE (5–9). It started in March 2001, and was designed to gather data on the clinical characteristics, treatment patterns and outcome in a large series of patients with VTE. In this analysis we assessed the efficacy and safety of anticoagulant therapy in all VTE patients aged ≥ 90 years, and tried to identify those at a higher risk for VTE.

Patients and methods

Inclusion criteria

Consecutive patients with symptomatic, acute deep venous thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE), confirmed by objective tests (contrast venography or ultrasonography for suspected DVT; pulmonary angiography, lung scintigraphy, or helical computed to-

Correspondence to:

Manuel Monreal

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Carretera del Camyet s.n.

08916 Badalona (Barcelona), Spain

Tel.: +34 934651200 (ext. 3322), Fax: +34 934978843

E-mail: mmonreal.germanstrias@gencat.cat

* A full list of RIETE investigators is given in the Appendix.

Received: December 18, 2008

Accepted after minor revision: February 12, 2009

Prepublished online: April 3, 2009

doi:10.1160/TH08-12-0827

mography [CT] scan for suspected PE), are enrolled in RIETE. Patients are excluded if they are currently participating in a therapeutic clinical trial taking a blind medication, or if they will not be available for a three-month follow-up. All patients provide oral consent to their participation in the registry, according to the requirements of the ethics committee within each hospital.

Study design

We evaluated the incidence of fatal PE, fatal bleeding and overall death during the first three months after diagnosis of VTE.

Table 1: Clinical characteristics, therapeutic strategies and three-month outcome in venous thromboembolism (VTE) patients aged ≥ 90 years or < 90 years.

	≥ 90 years	< 90 years	Odds ratio (95% CI)
Patients, N	610	21263	
Clinical characteristics			
Mean age (years, range)	92 (90–103)	65 (10–89)	-
Gender (males)	145 (24%)	10632 (50%)	0.3 (0.3–0.4)
Body weight (kg \pm SD)	63 \pm 12	65 \pm 17	-
Risk factors for VTE			
Postoperative	52 (8.5%)	2673 (13%)	0.6 (0.5–0.9)
Immobility ≥ 4 days	240 (39%)	5339 (25%)	1.9 (1.6–2.3)
Cancer	90 (15%)	4481 (21%)	0.6 (0.5–0.8)
Prior VTE	82 (13%)	3353 (16%)	0.8 (0.7–1.1)
Underlying conditions			
Chronic lung disease	54 (8.9%)	2180 (10%)	0.9 (0.6–1.1)
Chronic heart failure	108 (18%)	1105 (5.2%)	3.9 (3.2–4.9)
Recent bleeding	16 (2.6%)	535 (2.5%)	1.0 (0.6–1.7)
Anemia	257 (42%)	6911 (33%)	1.5 (1.3–1.8)
Abnormal creatinine levels	217 (36%)	2923 (14%)	3.5 (2.9–4.1)
VTE characteristics			
Clinically overt PE	307 (50%)	9290 (44%)	1.3 (1.1–1.5)
PE characteristics			
Systolic BP < 100 mm Hg	25 (8.1%)	702 (7.6%)	1.1 (0.7–1.6)
Arterial PO ₂ < 60 mm Hg	155 (51%)	3230 (35%)	1.9 (1.5–2.4)
Heart rate > 100 per min	115 (39%)	3733 (41%)	0.9 (0.7–1.2)
Treatment			
Initial therapy, LMWH	568 (93%)	19263 (91%)	1.4 (1.0–1.9)
Mean LMWH dose (IU/kg/d)	182 \pm 47	180 \pm 37	-
Long-term, AVK drugs	255 (42%)	15019 (71%)	0.3 (0.3–0.4)
Long-term, LMWH	278 (46%)	5279 (25%)	2.5 (2.2–3.0)
Inferior vena cava filter	3 (0.5%)	408 (1.9%)	0.3 (0.1–0.8)
3-month outcome			
Major bleeding	30 (4.9%)	488 (2.3%)	2.2 (1.5–3.2)
Fatal bleeding	18 (3.0%)	204 (1.0%)	3.1 (1.9–5.1)
Recurrent VTE	16 (2.6%)	490 (2.3%)	1.1 (0.7–1.9)
Fatal PE	45 (7.4%)	309 (1.5%)	5.4 (3.9–7.5)
Overall death	140 (23%)	1628 (7.7%)	3.6 (3.0–4.4)

VTE, venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism; BP, blood pressure; SD, standard deviation; LMWH, low-molecular-weight heparin; AVK, anti-vitamin K drugs; DVT, deep vein thrombosis; CI, confidence intervals; NS, non significant.

Study variables and definitions

The following parameters are recorded in RIETE: patient's baseline characteristics; clinical status including any coexisting or underlying conditions such as chronic heart or lung disease, recent major bleeding, anemia or creatinine levels; risk factors for VTE; thromboprophylaxis received prior to VTE (drug, dosage and duration); the treatment received upon VTE diagnosis; and the outcome (i.e. VTE recurrences, bleeding complications and death) during the first three months of therapy.

Immobilized patients were defined as non-surgical patients who had been immobilized (i.e. total bed rest with bathroom privileges) for ≥4 days in the two-month period prior to VTE diagnosis. Surgical patients were defined as those who had undergone an operation in the two months prior to VTE. Active cancer was defined as newly (<3 months earlier) diagnosed cancer or when receiving anti-neoplastic treatment of any type (i.e. surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal, support therapy or combined therapies). Recent bleeding was considered in those patients suffering major

bleeding <30 days prior to VTE. Anemia was defined as a haemoglobin content <13 g/dl for men and <12 g/dl for women.

Follow-up

Patients were managed according to the clinical practice of each participating hospital and were not subject to any predetermined intervention. During follow-up special attention was paid to any signs or symptoms suggesting recurrent VTE or bleeding complications. Each episode of clinically suspected recurrent DVT or PE required documentation by repeat ultrasonography, venography, lung scanning, helical CT scan or pulmonary angiography.

Data collection and monitoring

The attending physicians ensure that eligible patients are consecutively enrolled. Data are recorded on to a computer-based case report form at each participating hospital and submitted to a centralised coordinating center through a secure website. En-

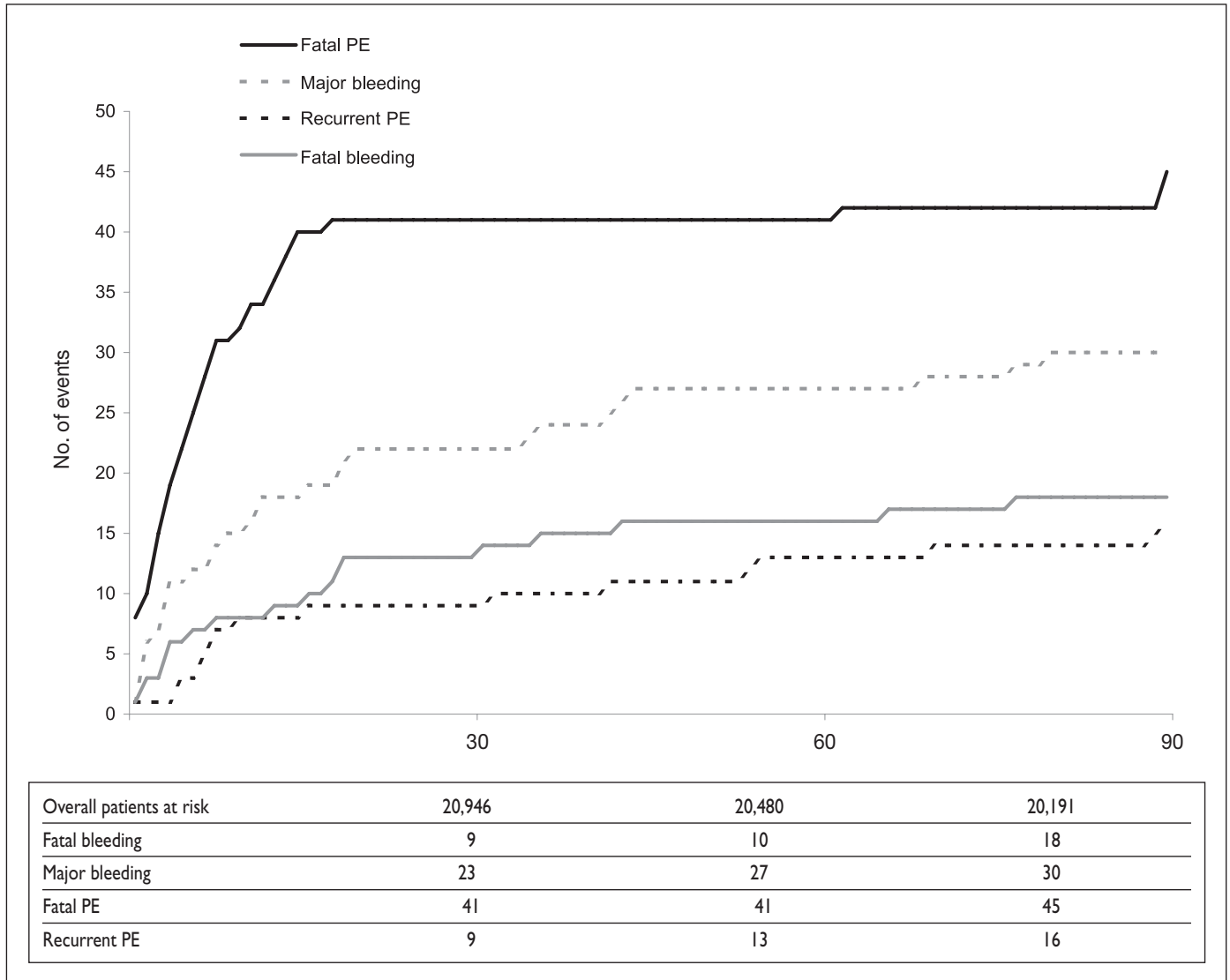


Figure 1: Cumulative incidence of major bleeding, fatal bleeding, recurrent VTE and fatal pulmonary embolism (PE) in 610 venous thromboembolism (VTE) patients aged ≥90 years.

ryption of data is used to enhance confidentiality and security. Data quality is regularly monitored and documented electronically to detect inconsistencies or errors. Data quality is also monitored by periodic visits to participating hospitals, by contract research organisations, who compare the medical records with the data in the web. Patient identities remain confidential because they are identified by a unique number assigned by the study coordinating center, which is responsible for all data management.

Statistical analysis

Odds ratios (ORs) and corresponding 95% confidence intervals (CIs) were calculated to compare baseline characteristics of patients aged ≥90 years and those aged <90 years. A p-value <0.05 was considered statistically significant. Candidate variables were selected from clinical variables based on published literature. All analyses were completed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program (version 13.0. for Windows, 2004 SPSS Inc. Chicago, IL, USA) and Epidat 3.1.

Role of the funding source

The RIETE registry is an independent registry, partially supported by Sanofi-Aventis in Spain and Red Respira from the Instituto Carlos III (Red Respira-ISCiii-RTIC-03/11). Sanofi-Aventis has no right to accede to the database or influence on the publication policy, and there is no payment per patient recruitment.

Results

Of 21,873 patients enrolled in RIETE as of February 2008, 610 (2.8%) were aged ≥90 years. They were more often female, weighed less, and had chronic heart failure or abnormal creatinine levels more often than those aged <90 years (Table 1). Recent immobility was more common, but they had active cancer or recent surgery less often. Patients ≥90 years were more com-

monly enrolled with clinically overt PE, and more often had severe hypoxemia. Most patients in both groups were initially treated with low-molecular-weight heparin (LMWH). As for long-term therapy, 46% of those aged ≥90 years received LMWH (Table 1). During the 90-day study period, patients aged ≥90 years had an increased incidence of major bleeding (4.9% vs. 2.3%), fatal bleeding (3.0% vs. 1.0%), fatal PE (7.4% vs. 1.5%) and overall death (23% vs. 7.7%) compared with those aged <90 years.

During the first three months of therapy, 140 patients aged ≥90 years (23%) died. Of these, 45 (32%) died of PE (34 of the initial episode, 11 of recurrent PE), 18 (13%) had fatal bleeding. Most deaths appeared during the first week of therapy (see Fig. 1). PE was the most common cause of death in those initially presenting with clinically overt PE (40 of 89 patients, 45%), as shown in Table 2. Eighteen patients aged ≥90 years had fatal bleeding (in the gastrointestinal tract: 8 patients, intracerebral: 4, retroperitoneal haematoma: 3, other: 3). Bleeding was the most common cause of death in those patients initially presenting with only DVT (9 of 51 patients, 18%).

Recent immobility ≥4 days was the most common risk factor for VTE in patients aged ≥90 years (240 of 610 patients, 39%), but only 54 of them (22%) had received thromboprophylaxis (with LMWH, 52 patients). The most frequent causes for immobility were senile dementia, acute infection, trauma with no surgery or decompensated heart failure (Table 3). The duration of immobility was shorter than four weeks in 126 patients (52%), and most of them were bedridden at home, as also shown in Table 3.

Discussion

Patients aged ≥90 years have a high prevalence of impaired mobility and numerous co-morbid conditions, which increase the likelihood of developing VTE, and there are many scenarios that potentially require anticoagulation. Our findings, obtained from

Table 2: Causes of death according to their initial presentation in 610 venous thromboembolism (VTE) patients aged ≥90 years.

	Clinically overt PE	Only DVT signs	Odds ratio (95% CI)	P-value
Patients, N	307	303		
3-month mortality				
Fatal PE, initial PE	34 (11%)	0	-	<0.001
Fatal PE, recurrent PE	6 (2.0%)	5 (1.7%)	1.2 (0.3–4.3)	N.S.
Sudden, unexpected death	1 (0.3%)	0	-	N.S.
Unexplained dyspnea	4 (1.3%)	1 (0.3%)	4.0 (0.5–99)	N.S.
Fatal bleeding	9 (2.9%)	9 (3.0%)	1.0 (0.4–2.6)	N.S.
Disseminated cancer	8 (2.6%)	8 (2.6%)	1.0 (0.4–2.8)	N.S.
Infection	11 (3.5%)	8 (2.6%)	1.4 (0.5–3.6)	N.S.
Heart failure	5 (1.6%)	4 (1.3%)	1.2 (0.3–5.2)	N.S.
Chronic lung disease	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2.0 (0.2–59)	N.S.
Ischaemic stroke	0	3 (1.0%)	-	N.S.
Other / Unknown	9 (2.9%)	12 (4.0%)	0.7 (0.3–1.8)	N.S.
Overall death	89 (29%)	51 (17%)	2.0 (1.4–3.0)	<0.001

VTE, venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism; DVT, deep venous thrombosis; CI, confidence intervals; NS, non significant.

Table 3: Clinical characteristics and details on thromboprophylaxis in 240 venous thromboembolism (VTE) patients aged ≥90 years with recent immobility for ≥4 days.

	Prophylaxis (N=54)	No prophylaxis (N=186)	Odds ratio (95% CI)	P-value
Clinical characteristics				
Age (mean years, range)	93 (90–100)	92 (90–103)	-	N.S.
Gender (males)	14 (26%)	40 (22%)	1.3 (0.6–2.6)	N.S.
Body weight (mean kg ± SD)	61 ± 12	62 ± 12	-	N.S.
Additional risk factors				
Cancer	8 (15%)	26 (14%)	1.1 (0.5–2.5)	N.S.
Prior VTE	2 (3.7%)	24 (13%)	0.3 (0.1–1.1)	N.S.
Underlying conditions				
Chronic lung disease	6 (11%)	22 (12%)	0.9 (0.4–2.4)	N.S.
Chronic heart failure	16 (30%)	32 (17%)	2.0 (1.0–4.1)	0.027
Recent bleeding	6 (11%)	7 (3.8%)	3.2 (1.0–10)	0.029
Anemia	28 (52%)	95 (51%)	1.0 (0.6–1.9)	N.S.
Abnormal creatinine levels	15 (28%)	66 (36%)	0.7 (0.4–1.4)	N.S.
Cause for immobility				
Dementia	4 (7.4%)	83 (45%)	0.1 (0.03–0.3)	<0.001
Acute infection	16 (30%)	23 (12%)	3.0 (1.4–6.2)	0.003
Trauma without surgery	8 (15%)	12 (6.5%)	2.5 (1.0–6.5)	0.035
Heart failure	10 (19%)	8 (4.3%)	5.1 (1.9–14)	0.0005
Arthropathy	1 (1.9%)	16 (8.6%)	0.2 (0.03–1.5)	N.S.
Leg paralysis	1 (1.9%)	9 (4.8%)	0.4 (0.05–3.0)	N.S.
Acute stroke	2 (3.7%)	4 (2.2%)	1.8 (0.3–9.8)	N.S.
Cancer	0	5 (2.7%)	-	-
Chronic lung disease	1 (1.9%)	3 (1.6%)	1.2 (0.1–11)	N.S.
Ischaemic heart disease	2 (3.7%)	1 (0.5%)	7.1 (0.6–80)	N.S.
Other	9 (17%)	22 (12%)	1.5 (0.6–3.5)	N.S.
Duration of immobility				
<1 week	12 (22%)	31 (17%)	1.4 (0.7–3.0)	N.S.
1–4 weeks	33 (61%)	50 (27%)	4.3 (2.3–8.1)	<0.001
5–8 weeks	4 (7.4%)	19 (10%)	0.7 (0.2–2.1)	N.S.
>8 weeks	3 (5.6%)	88 (47%)	0.1 (0.02–0.2)	<0.001
Site of immobility,*				
Hospital	17 (53%)	12 (10%)	6.7 (2.9–15)	<0.001
Long-term facilities	4 (12%)	23 (20%)	0.4 (0.2–1.7)	N.S.
Home	11 (34%)	80 (70%)	0.7 (0.3–0.8)	0.003

*Data not reported for 93 patients. VTE, venous thromboembolism; SD, standard deviation; CI, confidence intervals; N.S., non significant.

a large series of consecutive patients in the RIETE registry, confirm that the clinical impact of VTE in these patients is considerable, since one in every four such patients died during the first three months of therapy. Of these, one in every three died of PE, one in every eight died of bleeding.

PE was the most common cause of death in our series. This increased mortality may be attributed to the more severe presentation of PE in the elderly, and the more frequent occurrence of co-existing, underlying conditions. Most patients died shortly after onset of symptoms, allowing minimal time for effective

therapy to be administered, and there was no correlation between the dosage of LMWH as initial therapy and outcome. Thus, we hypothesise that improved treatment would probably have a minimal impact on the number of deaths due to PE.

Bleeding was the third most frequent cause of death. The treatment of VTE with anticoagulants in the very elderly presents certain unique problems, such as decreasing body weight, increasing renal insufficiency and numerous co-morbid conditions, which complicate therapy (10–12). In addition, achieving the target international normalised ratio (INR) during ther-

apy with AVK drugs is often problematic due to the risk of drug interactions, malnutrition, dehydration, or difficulties with periodic monitoring of the prothrombin time. Again, earlier diagnosis and more effective prevention of VTE present the greatest opportunities to prevent fatal bleeding in these patients (13–15). However, this requires better recognition of at-risk patients and more widespread use of safe and effective prophylaxis.

Recent immobility ≥ 4 days was the most common risk factor for VTE in these patients (39%). In over 50% of patients the duration of immobility was shorter than four weeks, but only 22% had received thromboprophylaxis. This percentage may represent a significant underuse of prophylaxis in this patient population, and might partially be explained as most of them were bedridden at home. Current guidelines from the ACCP recommend the use of prophylaxis for acutely ill medical patients admitted to hospital with congestive heart failure or severe respiratory disease, or who have one or more additional risk factors (15). Most immobilised patients in our series did not meet these criteria. Our findings may help design a randomised trial focused on the need for thromboprophylaxis in elderly patients confined to bed, irrespective of hospital admission.

The RIETE registry provides data on the treatment of VTE in a real-world situation with an unselected patient population, in contrast to the rigorously controlled conditions of randomised clinical studies (and this is important because our patient population reflects routine, unmonitored medical practice involving a broad spectrum of patients with VTE). It can, therefore, provide insights into the natural history of VTE in the very elderly. It can also help to identify practices for providing treatment to patients, and factors associated with better or worse patient outcomes. However, as an observational study, RIETE is not designed to answer questions regarding the relative efficacy and safety of different modalities of therapy. Data from the registry are hypothesis-generating and provides feedback from real-world

clinical situations which may be of help when designing new randomised clinical studies.

In this study, selection bias was avoided by including consecutive patients with objectively confirmed VTE, but it has potential limitations that should be addressed. First, the death at home of some patients after discharge may have been due to unrecognised PE, but these would not have been included as the Adjudication Committee only accepts PE events that have been objectively confirmed. Second, the cause of death was assigned by the treating physicians, and obviously they were not blinded regarding the patient's baseline characteristics. Thus, it might have led to an assessment bias. Third, as the RIETE registry includes all patients with VTE and not only those aged ≥ 90 years, the present study may represent a sort of subgroup-analysis of RIETE.

In summary, the clinical impact of VTE in patients aged ≥ 90 years is considerable, since one in every four such patients died during the first three months of therapy. Recent immobility was the most common risk factor, but only 22% of them had received thromboprophylaxis.

Acknowledgements

We express our gratitude to Sanofi-Aventis Spain for supporting this Registry with an unrestricted educational grant and the Registry Coordinating Center, S & H Medical Science Service, for their quality control, logistic and administrative support. We would like to thank Salvador Ortiz, Prof. Universidad Autónoma de Madrid and Statistical Advisor S & H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper).

Appendix

Coordinator of the RIETE Registry: Dr. Manuel Monreal (Spain)
RIETE Steering Committee Members: Dr. Hervé Decousus (France), Dr. Paolo Prandoni (Italy), Dr. Benjamin Brenner (Israel)
RIETE National Coordinators: Dr. Raquel Barba (Spain), Dr. Pierpaolo Di Micco (Italy), Dr. Karine Guillot (France)
RIETE Registry Coordinating Center: S & H Medical Science Service
Quality control: Dr. Anna M^a Anglés

Members of the RIETE Group:

Spain: Arcelus JJ, Barba R, Blanco A, Barrón M, Casado I, Cañas I, Conget F, Falgá C, Fernández-Capitán C, Gallego P, García-Bragado F, Garmendia C, Guijarro R, Guil M, Gutiérrez J, Gutiérrez MR, Hernández L, Herrera S, Jiménez D, Lobo JL, López L, López I, Lorenzo A, Luque JM, Madridano O, Marchena PJ, Martín-Villasclaras JJ, Monreal M, Montes J, Muñoz FJ, Nieto JA, Oribe M, Orue MT, Portillo J, Riera A, Roldán V, Rosa V, Ruiz-Gamietea A, Ruiz-Giménez N, Sahuquillo JC, Sánchez JF, Sánchez R, Sandoval R, Soler S, Tirado R, Todolí JA, Tolosa C, Trujillo J, Uresandi F, Valdés V, Valle R, Vasco B, Vela J.
France: Mismetti P, Rivron-Guillot K, Boccalon H, Le Corvoisier P, Quere I, Szwebel TA.
Israel: Brenner B.
Italy: Dalla Valle F, Di Micco P, Duce R, Iannuzzo MT, Poggio R, Prandoni P, Quintavalla R, Rocci A, Schenone A, Surico T, Tiraferri E, Visonà A.

What is known about this topic?

– There is uncertainty about the balance between the efficacy and safety of anticoagulant therapy in venous thromboembolism (VTE) patients aged ≥ 90 years.

What does this paper add?

– One in every four VTE patients aged ≥ 90 years died during the first three months of therapy. Of these, one in every three died of pulmonary embolism (PE), one in every eight had fatal bleeding.
 – Recent immobility ≥ 4 days was the most common risk factor for VTE (240 of 610 patients, 39%), but only 54 of them (22%) had received thromboprophylaxis.

References

1. Kearon C, Kahn S, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 454S–545S.
2. Veiga F, Escriba A, Maluenda M, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost* 2000; 84: 559–564.
3. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Deep-vein thrombosis in the elderly. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008; 14: 393–398.
4. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-

- based perspective. *Thromb Haemost* 2008; 100: 780–788.
5. Falgà C, Capdevila JA, Soler S, et al., for the RIETE Investigators. Clinical Outcome of Patients with Venous Thromboembolism and Renal Insufficiency. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007; 98: 771–776.
6. López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, et al., for the RIETE investigators. Venous thromboembolism in very elderly patients: Findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006; 91: 1046–1051.
7. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M, and the RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008 100: 26–31.
8. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al., and the RIETE Investigators. Venous Thrombo-embolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007; 97: 186–190.
9. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. and the RIETE investigators. Predictive factors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Circulation* 2008; 117: 1711–1716.
10. Fang MC, Go AS, Hylek EM, et al. Age and risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1231–1236.
11. Van Deelen BA, Van den Bempt PM, Egberts TC, et al. Cognitive impairment as determinant for sub-optimal control of oral anticoagulation treatment in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging* 2005; 22: 353–360.
12. Vogel T, Coriol V, Kaltenbach G, et al. Prospective study of oral anticoagulation control in 110 very elderly hospitalized patients and of risk factors for poor control. *Presse Med* 2008; 37: 1723–1730.
13. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278–288.
14. Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest* 2007; 132: 936–945.
15. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387–394.
16. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S–453S.

Estudio 2

Núñez MJ, Villalba JC, Cebrián E, Visoná A, López-Jiménez L, Núñez M, et al. Venous thromboembolism in immobilized patients with dementia. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Res*, 2012; 130(2):173-177.



Regular Article

Venous thromboembolism in immobilized patients with dementia. Findings from the RIETE registry

Manuel Jesús Nuñez ^a, Joan Carles Villalba ^b, Ernesto Cebrián ^c, Adriana Visoná ^d, Luciano Lopez-Jimenez ^e, Marta Núñez ^f, Tali-Anne Szwebel ^g, José Manuel Luque ^h, María Jesús Jaras ⁱ, Manuel Monreal ^{j,*} and for the RIETE Investigators ¹

^a Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, Spain

^b Universidad Autónoma de Barcelona, Intensive Care Unit, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

^c Department of Neurology, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, Spain

^d Angiology Unit, San Giacomo Hospital, Castelfranco Veneto (TV), Italy

^e Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

^f Department of Pneumology, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, Spain

^g Department of Internal Medicine, Hôpital Hôtel Dieu, Paris, France

^h Department of Internal Medicine, Hospital Quirón, Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain

ⁱ Department of Internal Medicine, Hospital de Cantoblanco, Madrid, Spain

^j Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 December 2011

Received in revised form 23 December 2011

Accepted 6 February 2012

Available online 27 February 2012

Keywords:

Venous thromboembolism

Outcome

Anticoagulant therapy

Dementia

ABSTRACT

Background: The natural history of venous thromboembolism (VTE) in patients with dementia has not been thoroughly studied.

Methods: We used the RIETE Registry data to assess the clinical characteristics, treatment strategies and outcome during the first 3 months after acute VTE in all immobilized patients with dementia.

Results: As of August 2011, 37988 patients had been enrolled, of whom 1316 (3.5%) had dementia. Most patients in both subgroups were initially treated with low-molecular-weight heparin (LMWH). Then, 48% of patients with dementia and 25% of those without dementia received LMWH as long-term therapy. During the first 3 months of anticoagulant therapy, patients with dementia had a higher incidence of fatal pulmonary embolism (PE): 4.0% vs. 1.2% (odds ratio: 3.3; 95% CI: 2.5–4.4) and fatal bleeding: 1.4% vs. 0.5% (odds ratio: 2.9; 95% CI: 1.8–4.6) than those without dementia. In demented patients initially presenting with PE, the incidence of fatal PE during the first week outweighed that of fatal bleeding (42 vs. 4 deaths), but from Day 8, the incidence of fatal PE was similar to the incidence of fatal bleeding. In patients initially presenting with deep vein thrombosis (DVT), there were 4 fatal PE and 8 fatal bleeding events.

Conclusions: VTE patients with dementia had a high incidence of fatal PE and fatal bleeding. In those initially presenting with PE, the risk of dying of PE far outweighed that of fatal bleeding. In patients presenting with DVT alone, the risk of fatal PE was lower than that of fatal bleeding.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

The management of venous thromboembolism (VTE) in patients with dementia represents an important clinical problem. Dementia is associated with increased mortality [1–4], and in autopsy studies pulmonary embolism (PE) was a leading cause of death, accounting for 5–21% of all deaths [5–7]. These patients usually have impaired mobility, which increase the likelihood of developing VTE, but also

numerous co-morbid conditions and concomitant therapies, which increase the risk of bleeding. Therefore, there is some uncertainty about the balance between the efficacy and safety of anticoagulant therapy [8], since these patients are often excluded from clinical trials of anticoagulant therapy because of short life expectancy or inability to understand the need for regular laboratory monitoring during therapy.

Current guidelines from the American College of Chest Physicians (ACCP) recommend that patients with acute VTE be treated initially with low-molecular-weight heparin (LMWH), unfractionated heparin or fondaparinux, followed by long-term treatment with a vitamin K antagonist (VKA) [9]. Although long-term VKA therapy is the mainstay of long-term therapy, several studies have reported a higher incidence of bleeding during treatment in the elderly [10,11], and

* Corresponding author at: Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet s.n., 08916 Badalona (Barcelona), Spain. Tel.: +34 934651200x3322; fax: +34 934978843.

E-mail address: mmonreal.germanstrias@gencat.cat (M. Monreal).

¹ A full list of RIETE investigators is given in the appendix.

dementia is a typical disorder of elderly patients. This is important because the risk of major bleeding during VKA administration is a crucial determinant of the risk-benefit ratio of the therapy, and is a critical variable in decisions on whether to initiate or continue treatment. In addition, there are some practical problems with its use in this population. In particular, achieving therapeutic drug levels is difficult due to the increased risk of drug interactions, malnutrition and vomiting. As a consequence, demented patients on VKA therapy may require more regular monitoring of the prothrombin time than patients without dementia. This may be particularly problematic in patients who frequently have difficult access to anticoagulation clinics.

The RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica) Registry is an ongoing, multicenter, international (Spain, France, Italy, Israel, Greece and Republic of Macedonia), observational registry of consecutive patients with symptomatic, objectively confirmed, acute VTE. Data from this registry have been used to evaluate outcomes after acute VTE, such as the frequency of recurrent VTE, bleeding and mortality, and risk factors for these outcomes [12–16]. In this analysis, we assessed the clinical characteristics, treatment strategies and outcome during the first three months after acute VTE in all immobilized patients with dementia.

Patients and methods

Consecutive patients with symptomatic, acute deep vein thrombosis (DVT) or PE, confirmed by objective tests (compression ultrasonography or contrast venography for DVT; helical CT-scan or ventilation-perfusion lung scintigraphy for PE), were enrolled in RIETE. Patients were excluded if they were currently participating in a therapeutic clinical trial with a blinded therapy. All patients (legal tutors or their relatives) provided written or oral consent for participation in the registry, in accordance with local ethics committee requirements.

Physicians participating in the RIETE registry ensured that eligible patients were consecutively enrolled. Data were recorded on to a computer-based case report form at each participating hospital and submitted to a centralized coordinating center through a secure website. The study coordinating center assigned patients with a unique identification number to maintain patient confidentiality and was responsible for all data management. Data quality was regularly monitored electronically, including checks to detect inconsistencies or errors, which were resolved by contacting the local coordinators. Data quality was also monitored by periodic visits to participating hospitals by contract research organizations that compared medical records with the submitted data.

Definitions

Dementia was defined in RIETE as any progressive deteriorating disturbance of multiple cortical functions (i.e., memory, thinking, orientation, comprehension or language) in the presence of clear consciousness. Immobilized patients were defined as non-surgical patients who had been immobilized (i.e., total bed rest with bathroom privileges) for ≥ 4 days in the 2-month period prior to VTE diagnosis. Surgical patients were defined as those who underwent a surgical intervention in the 2 months prior to VTE. Recent bleeding was defined as a major bleeding episode < 30 days prior to VTE. Fatal PE, in the absence of autopsy, was defined as any death appearing within 10 days of PE diagnosis (either the initial event or recurrent PE), in the absence of any alternative cause of death. Fatal bleeding was defined as any death occurring within 10 days of a major bleeding episode, in the absence of an alternative cause of death. Major bleeding was defined as an overt bleed that required a transfusion of 2 or more units of blood, was retroperitoneal, spinal or intracranial, or was fatal.

Baseline variables

The following parameters were recorded when the qualifying episode of VTE was diagnosed: patient's gender, age, and body weight; presence of coexisting conditions such as chronic heart or lung disease; additional medications; presence of risk factors for VTE and laboratory data on admission, including serum creatinine levels and whole blood counts.

Treatment and follow-up

Patients were managed according to the clinical practice of each participating hospital (i.e., there was no standardization of treatment). The type, dose and duration of anticoagulant therapy was recorded. Patients were followed-up for up to 3 months in the outpatient clinic. During each visit, any signs or symptoms suggesting either DVT or PE recurrences or bleeding complications were noted. Each episode of clinically suspected recurrent DVT or PE was investigated by repeat ultrasonography, venography, lung scanning, helical-CT scan or pulmonary angiography as appropriate. Most outcomes were classified as reported by the clinical centers. However, if staff at the coordinating center were uncertain how to classify a reported outcome, that event was reviewed by a central adjudicating committee (less than 10% of events).

Statistical analysis

The Student's *t*-test and the Mann-Whitney test were used to compare continuous variables. Categorical variables were compared by the Fisher exact test. The odds ratio and 95% confidence intervals were calculated, and adjusted odds ratios were calculated by controlling for relevant covariates by means of multiple logistic regression analysis. Covariates entered in the models were selected by a significance level of $p < 0.10$ in univariate analysis, or by a well-known association reported in the literature. Variables obtained during follow-up and that were not available at baseline were not included as potential predictors of fatal PE or fatal bleeding. The SPSS software (version 15, SPSS Inc., Chicago, Illinois) was used for statistical management of the data. A two-sided $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

As of August 2011, 37988 patients had been enrolled in RIETE, of whom 1316 (3.5%) had been immobilized for ≥ 4 days with dementia. Of these, 671 patients (51%) were immobilized at home, 283 (22%) in long-term care facilities, and 69 (5.2%) in hospital (there is no information on the site of immobility for the remaining 293 patients). As for the duration of immobility, 840 patients (64%) had been in bed for over 8 weeks, 120 (9.1%) for 5–8 weeks, 231 (18%) for 1–4 weeks, and 104 (7.9%) for less than 8 days. Patients with dementia were more likely women, significantly older, weighed less, more likely had chronic heart failure, renal insufficiency, or received concomitant therapy with antiplatelets, and less likely had chronic lung disease or cancer compared with those without dementia (Table 1).

Most patients in both subgroups received LMWH as initial therapy, with no differences in mean daily doses (Table 1). Then, 42% of patients with dementia and 71% of those without dementia received AVK drugs as long-term therapy. Mean INR levels in patients with dementia receiving AVK were significantly higher than those in patients without dementia. During the first three months of anticoagulant therapy, patients with dementia had 3-fold higher incidence of both fatal PE (4.0% vs. 1.2%; odds ratio: 3.3; 95% CI: 2.5–4.4) and fatal bleeding (1.4% vs. 0.5%; odds ratio: 2.9; 95% CI: 1.8–4.6) than those without dementia. This higher incidence of fatal PE concerned both the initial PE episode (3.2% vs. 0.9%) and recurrent PE (0.8% vs. 0.4%).

Table 1

Clinical characteristics of 37,988 patients with VTE according to the presence or absence of dementia.

	Dementia	No dementia	p value
Patients, N	1,316	36,672	
Clinical characteristics,			
Gender (males)	359 (27%)	18,295 (50%)	<0.001
Age (years \pm SD)	80 \pm 11	65 \pm 17	<0.001
Body weight (kg \pm SD)	67 \pm 14	75 \pm 15	<0.001
Underlying conditions,			
Chronic heart failure	150 (11%)	2,207 (6.0%)	<0.001
Chronic lung disease	91 (6.9%)	4,022 (11%)	<0.001
Cancer	127 (9.7%)	8,103 (22%)	<0.001
Abnormal creatinine levels	328 (25%)	5,398 (15%)	<0.001
Concomitant antiplatelet therapy	278 (21%)	4,361 (12%)	<0.001
VTE characteristics,			
Pulmonary embolism	617 (47%)	17,941 (49%)	0.146
Initial therapy,			
LMWH	1,234 (94%)	33,085 (90%)	<0.001
Mean LMWH dose (IU/kg/day)	181 \pm 44	179 \pm 39	0.068
Unfractionated heparin	65 (5.0%)	2,611 (7.1%)	0.002
Inferior vena cava filter	18 (1.4%)	876 (2.4%)	0.016
Long term therapy,			
Anti-vitamin K drugs	555 (42%)	26,181 (71%)	<0.001
Mean INR levels	2.81 \pm 1.06	2.43 \pm 0.66	<0.001
LMWH	631 (48%)	9,013 (25%)	<0.001
Mean LMWH dose (IU/kg/day)	150 \pm 55	147 \pm 49	0.169
90-day outcome,			
Recurrent DVT	4 (0.3%)	365 (1.0%)	0.012
Recurrent PE	14 (1.1%)	365 (1.0%)	0.806
Major bleeding	47 (3.6%)	751 (2.0%)	<0.001
Overall death	270 (21%)	2,759 (7.5%)	<0.001
Fatal PE	53 (4.0%)	454 (1.2%)	<0.001
Fatal, initial PE	42 (3.2%)	325 (0.9%)	<0.001
Fatal, recurrent PE	11 (0.8%)	129 (0.4%)	0.004
Fatal bleeding	19 (1.4%)	182 (0.5%)	<0.001

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; SD, standard deviation; NSAIDs; LMWH, low-molecular-weight heparin; IU, international units; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism.

At baseline, PE patients with dementia less likely presented with chest pain (23% vs. 48%) or haemoptysis (2.9% vs. 5.9%) than those without dementia, but most likely experienced syncope (Table 2). In addition, demented patients with PE more likely had systemic hypotension (17% vs. 12%), hypoxemia (50% vs. 35%) or atrial fibrillation (17% vs. 8.8%). As for patients initially presenting with DVT, those with dementia less likely complained leg pain (66% vs. 89%), and more likely had hypoxemia or atrial fibrillation than those without dementia.

When only considering patients with dementia, those initially presenting with DVT more likely received LMWH as initial therapy than those presenting with PE (Table 3). Then, 49% of patients with PE, and 36% of those with DVT received AVK as long-term therapy. During the first 3 months of anticoagulant therapy, the incidence of VTE recurrences, major bleeding and fatal bleeding was similar in the two subgroups, but the incidence of fatal PE was much higher in patients initially presenting with PE. In all, 53 patients died of PE (42 of the initial episode, 11 of recurrent PE) and 19 died of bleeding, with no differences in therapy (drugs, doses) between those who subsequently died of PE or bleeding and those who did not (Table 4). In patients initially presenting with PE, the incidence of fatal PE during the first week far outweighed that of fatal bleeding (42 vs. 4 deaths), but from Day 8, the incidence of fatal PE was similar to the incidence of fatal bleeding (7 deaths each), as shown in Fig. 1. In patients initially presenting with DVT, there were 4 fatal PE and 8 fatal bleeding events.

Univariate analysis found that initial presentation as PE, abnormal creatinine levels, concomitant use of antiplatelet drugs and the use of unfractionated heparin as initial therapy were all associated with an increased incidence of fatal PE, while the use of AVK drugs was

Table 2

Differences in the initial presentation between VTE patients with or without dementia.

	PE, dementia	PE, no dementia	DVT, dementia	DVT, no dementia
Patients, N	614	17,884	697	18,695
Signs and symptoms,				
Dyspnea	515 (84%)	14,454 (81%)	-	-
Chest pain	141 (23%) [‡]	8,630 (48%)	-	-
Hemoptysis	18 (2.9%) [†]	1,048 (5.9%)	-	-
Syncope	130 (21%) [‡]	2,696 (15%)	-	-
SBP levels <100 mm Hg	106 (17%) [‡]	2,097 (12%)	74 (11%) [‡]	981 (5.6%)
Painful leg	117 (19%) [‡]	4,782 (27%)	455 (66%) [‡]	16,311 (89%)
Swollen leg	196 (33%)	5,116 (29%)	670 (96%)*	17,319 (94%)
Arterial blood gases,				
PO ₂ (mean mm Hg \pm SD)	61 \pm 16 [‡]	65 \pm 18	74 \pm 18 [†]	79 \pm 23
Sat O ₂ (mean % \pm SD)	89 \pm 9.2 [‡]	91 \pm 7.4	93 \pm 5.1	96 \pm 5.4
Sat O ₂ <90%	252 (50%) [‡]	4,630 (35%)	24 (17%) [†]	281 (9.8%)
Electrocardiogram:				
Atrial fibrillation	96 (17%) [†]	1,433 (8.8%)	34 (11%) [†]	337 (4.3%)
S ₁ Q ₃ T ₃ pattern	98 (17%)	2,788 (17%)	9 (2.8%)	200 (2.6%)
Right bundle branch block	106 (19%)	2,810 (17%)	19 (6.0%)	508 (6.5%)
T negative waves	121 (21%)	3,179 (20%)	25 (7.9%) [†]	297 (3.8%)

Comparisons between patients with vs. without the event: *p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; DVT, deep vein thrombosis; SBP, systolic blood pressure levels; SD, standard deviation; PE, pulmonary embolism.

associated with a lower incidence (Table 4). Besides, recent major bleeding and abnormal creatinine levels were associated with an increased incidence of fatal bleeding. On multivariable analysis, initial presentation as PE (odds ratio: 9.5; 95% CI: 6.9–13.2) and abnormal creatinine levels at baseline (odds ratio: 1.5; 95% CI: 1.3–1.8) were independently associated with an increased risk of death from PE, while recent major bleeding (odds ratio: 2.4; 95% CI: 1.4–4.0) was independently associated with an increased risk for fatal bleeding.

Table 3

Therapeutic strategies and 3-month outcome in 1,316 patients with dementia, according to their initial presentation.

	PE	DVT alone	p value
Patients, N	617	699	
Initial therapy,			
LMWH	555 (90%)	679 (97%)	<0.001
Mean LMWH dose (IU/kg/day)	185 \pm 46	178 \pm 43	0.008
Unfractionated heparin	50 (8.1%)	15 (2.2%)	<0.001
Inferior vena cava filter	7 (1.1%)	11 (1.6%)	0.494
Long term therapy,			
Anti-vitamin K drugs	300 (49%)	255 (36%)	<0.001
LMWH	223 (36%)	408 (58%)	<0.001
Mean LMWH dose (IU/kg/day)	151 \pm 65	149 \pm 49	0.697
90-day outcome,			
Recurrent DVT	2 (0.3%)	2 (0.3%)	0.900
Recurrent PE	10 (1.6%)	4 (0.6%)	0.064
Major bleeding	24 (3.9%)	23 (3.3%)	0.559
Overall death	163 (26%)	107 (15%)	<0.001
Causes of death:			
Pulmonary embolism	49 (7.9%)	4 (0.6%)	<0.001
Initial PE	42 (6.8%)	0	<0.001
Recurrent PE	7 (1.1%)	4 (0.6%)	0.264
Respiratory insufficiency	21 (3.4%)	7 (1.0%)	
Sudden, unexpected	7 (1.1%)	4 (0.6%)	0.264
Bleeding	11 (1.8%)	8 (1.1%)	0.333
Infection	15 (2.4%)	20 (2.9%)	
Bronchoaspiration	7 (1.1%)	7 (1.0%)	
Heart failure	6 (1.0%)	4 (0.6%)	0.404
Disseminated cancer	3 (0.5%)	7 (1.0%)	0.283
Renal insufficiency	4 (0.6%)	1 (0.1%)	0.137
Myocardial infarction	1 (0.2%)	0	0.287
Unknown	24 (3.9%)	31 (4.4%)	0.622
Other	15 (2.4%)	14 (2.0%)	0.597

Abbreviations: VTE, venous thromboembolism; LMWH, low-molecular-weight heparin; SD, standard deviation; PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis; IU, international units.

Table 4
Univariate analysis for fatal PE, fatal bleeding and overall in VTE patients with dementia.

	Fatal PE	No fatal PE	Fatal bleeding	No fatal bleeding
Patients, N	53	1263	19	1297
Clinical characteristics,				
Gender (males)	14 (26%)	345 (27%)	5 (26%)	354 (27%)
Age >80 years	35 (66%)	774 (61%)	14 (74%)	795 (61%)
Body weight <65 kg	33 (62%)	632 (50%)	9 (47%)	656 (51%)
Initial presentation,				
Pulmonary embolism	49 (93%) [‡]	568 (45%)	11 (58%)	606 (47%)
Underlying conditions,				
Chronic heart failure	8 (15%)	142 (11%)	2 (11%)	148 (11%)
Chronic lung disease	6 (11%)	85 (6.7%)	2 (11%)	89 (6.9%)
Recent major bleeding	0	29 (2.3%)	3 (16%) [‡]	26 (2.0%)
Abnormal creatinine levels	22 (42%) [†]	306 (24%)	9 (47%) [*]	319 (25%)
Associated therapies,				
Antiplatelets	18 (34%) [*]	260 (21%)	2 (11%)	276 (21%)
Risk factors for VTE,				
Surgery	2 (3.8%)	26 (2.1%)	0	28 (2.2%)
Cancer	5 (9.4%)	122 (9.7%)	1 (5.3%)	126 (9.7%)
Prior VTE	4 (7.5%)	148 (12%)	1 (5.3%)	151 (12%)
Site of immobility,				
Hospital	3 (5.7%)	66 (5.2%)	2 (11%)	67 (5.2%)
Long-term care facilities	15 (28%)	268 (21%)	2 (11%)	281 (22%)
Home	23 (43%)	648 (51%)	11 (58%)	660 (51%)
Not reported	12 (23%)	281 (22%)	4 (21%)	289 (22%)
Duration of immobility,				
<8 days	3 (5.7%)	101 (8.0%)	3 (16%)	101 (7.8%)
1–4 weeks	8 (15%)	223 (18%)	2 (11%)	229 (18%)
5–8 weeks	7 (13%)	113 (8.9%)	1 (5.3%)	119 (9.2%)
>8 weeks	35 (66%)	805 (64%)	13 (68%)	827 (64%)
Initial therapy,				
LMWH	45 (85%) [†]	1189 (94%)	18 (95%)	1216 (94%)
Mean LMWH dose (IU/kg/d)	188 ± 36	181 ± 45	176 ± 36	181 ± 44
Long-term therapy,				
AVK drugs	4 (20%) [‡]	551 (47%)	5 (39%)	550 (46%)

Comparisons between patients with vs. without the event: ^{*}p < 0.05; [†]p < 0.01; [‡]p < 0.001.
Abbreviations: PE, pulmonary embolism; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; LMWH, low-molecular-weight heparin; IU, international units; AVK, anti-vitamin K drugs.

Discussion

Our findings reveal that VTE patients with dementia had a 3-fold higher incidence of fatal PE and a 3-fold higher incidence of fatal bleeding than those without dementia. This higher mortality may be partly

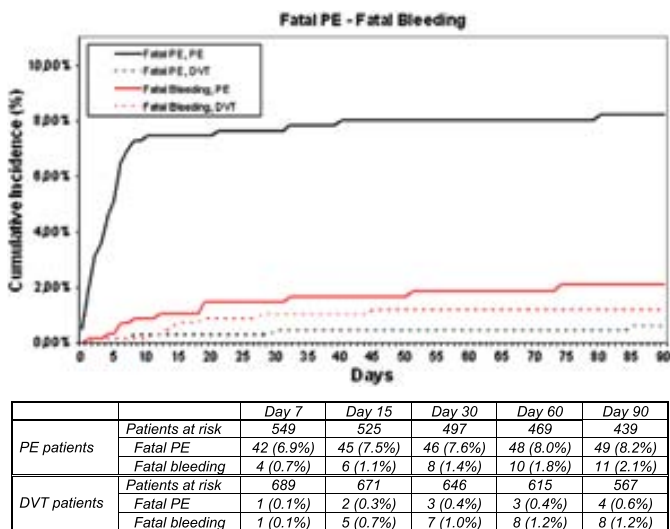


Fig. 1. Cumulative incidence of fatal PE and fatal bleeding in immobilized patients with dementia, according to their clinical presentation at baseline. **Abbreviations:** PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis.

attributed to their older age and higher frequency of co-morbidities, but our finding that only one in every 4 demented patients with PE complained chest pain suggests that the diagnosis of PE may have suffered some delay, thereby leading to delayed onset of therapy and increased mortality. Interestingly, most patients with fatal PE died shortly after arriving to the emergency ward, allowing minimal time for effective therapy to be administered, and there were no differences in mean LMWH doses between those patients who died and those who survived. Thus, we hypothesize that improved treatment would probably have a minimal impact on the number of deaths due to PE. Earlier diagnosis and more effective prevention of VTE may present the greatest opportunities to prevent fatal PE in this patient population. However, this requires better recognition of at-risk patients and more widespread use of safe and effective prophylaxis.

Among patients initially presenting with PE, the incidence of fatal recurrent PE was similar to the incidence of fatal bleeding. However, in those presenting with DVT, the incidence of major bleeding was two fold higher than the incidence of fatal PE. The similar risk of dying from recurrent VTE or bleeding in patients initially presenting with PE suggests that the intensity of anticoagulation may be optimal to reduce the combined outcome of fatal bleeding and fatal PE during this period. The lower risk of dying from recurrent VTE in patients presenting with DVT suggests that a less aggressive strategy might reduce fatal bleeding more than it would increase fatal PE in this subgroup of patients. However, randomized trials would need to establish that less aggressive anticoagulant therapy is superior to standard anticoagulant therapy before the former could be recommended.

Achieving the target INR during therapy with AVK drugs is often problematic in patients with dementia, due to the risk of drug interactions, malnutrition, or difficulties with periodic monitoring of the prothrombin time. In our series, one in every two patients received LMWH as long-term therapy. Several trials have compared LMWH with AVK drugs for the long-term prevention of VTE, but these did not focus primarily on patients with dementia [17–23]. The studies consistently found no difference in the rate of VTE between LMWH and AVK, but a non-significant trend toward increased bleeding in patients treated with AVK. We failed to confirm these data, probably because our patients were not randomly assigned to receive AVK or LMWH, but we found higher INR levels in patients with dementia receiving AVK than in those without dementia, and this may be particularly problematic in patients with limited access to the anticoagulation clinics.

The RIETE registry provides data on the treatment of VTE in a real-world situation with an unselected patient population, in contrast to the rigorously controlled conditions of randomized clinical studies (and this is important because our patient population reflects routine, unmonitored medical practice involving a broad spectrum of patients with VTE). It can, therefore, provide insights into the natural history of VTE in patients with dementia. It can also help to identify practices for providing treatment to patients, and factors associated with better or worse patient outcomes. However, as an observational study, RIETE is not designed to answer questions regarding the relative efficacy and safety of different modalities of therapy. Data from the registry are hypothesis-generating and provides feedback from real-world clinical situations which may be of help when designing new randomized clinical studies.

In this study, selection bias was avoided by including consecutive patients with objectively confirmed VTE, but it has potential limitations that should be addressed. First, patients were not treated with a standardized anticoagulant regimen; treatment varied with local practice, and is likely to have been influenced by a physician's assessment of a patient's risk of bleeding. Second, as we studied only the initial three-months of treatment, the findings of this analysis may not apply to the occurrence of fatal PE or bleeding during more prolonged anticoagulant therapy. Third, the cause of death was assigned by the treating physicians, and obviously they were not blinded regarding the patient's baseline characteristics. Thus, it might have led to an assessment bias. Fourth, as the RIETE registry includes all patients with VTE and not

only those with dementia, the present study may represent a sort of subgroup-analysis of RIETE. Finally, a number of authors have recently questioned whether people with advanced dementia would wish to avoid potentially fatal events (like PE itself) that could provide an alternative “exit strategy” to a death from dementia [24–27].

In summary, we found VTE patients with dementia to have a 3-fold higher incidence of fatal PE and fatal bleeding compared with those without dementia. In patients with dementia initially presenting with PE, the risk of fatal PE was over 4-fold higher than that of fatal bleeding. In those presenting with DVT alone, the risk of fatal PE was lower to the risk of fatal bleeding.

Coordinator of the RIETE Registry: Dr. Manuel Monreal (Spain)

RIETE Steering Committee Members: Dr. Hervé Decousus (France)

Dr. Paolo Prandoni (Italy)

Dr. Benjamin Brenner (Israel)

RIETE National Coordinators: Dr. Raquel Barba (Spain)

Dr. Pierpaolo Di Micco (Italy)

Dr. Karine Rivron-Guillot (France)

Dr. Marijan Bosevski (R.Macedonia)

RIETE Registry Coordinating Center: S & H Medical Science Service

Conflict of interest statement

We declare that we have no conflict of interest.

Acknowledgements

We express our gratitude to Sanofi-Aventis Spain for supporting this Registry with an unrestricted educational grant. We also express our gratitude to Bayer Schering Pharma for supporting this Registry. Bayer Schering Pharma's support was limited to the international part of RIETE (excluding patients from Spain), which accounts for a 12.9% of the total patients included in the RIETE Registry. We also thank the Registry Coordinating Center, S & H Medical Science Service, for their quality control, logistic and administrative support and Prof. Salvador Ortiz, Universidad Autónoma Madrid, Statistical Advisor S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper.

Appendix A

Members of the RIETE Group: **SPAIN:** Arcelus JI, Barba R, Barrón M, Blanco A, Boix L, Bosco J, Calvo M, Casado I, Casas JM, Cisneros E, Chavez E, del Campo R, del Toro J, Durán M, Falgá C, Fernández-Capitán C, Gabriel F, Gallego P, García-Bragado F, Guil M, Gutiérrez J, Hernández L, Hernández-Huerta D, Jaras MJ, Jiménez-Gil M, Lecumberri R, Lobo JL, López-Jiménez L, Lorenzo A, Luque JM, Madridano O, Manzano V, Maestre A, Marchena PJ, Martín-Villasclaras JJ, Monreal M, Morales M, Nauffal MD, Nieto JA, Núñez MJ, Ogea JL, Oribe M, Otero R, Pedrajas JM, Provenza M, Rabuñal R, Riera-Mestre A, Rodríguez MA, Roldán V, Román B, Román P, Rosa V, Royo C, Rubio S, Ruíz C, Ruíz J, Ruiz-Gamietea A, Ruíz-Giménez N, Sahuquillo JC, Samperiz A, Sánchez R, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Soler S, Soto MJ, Tiberio G, Timiraos J, Tolodí JA, Tolosa C, Trujillo J, Uresandi F, Valdés M, Valdés V, Valle R, Vidal C, Villalta J, Zorrilla V. **FRANCE:** Bura-Rivière A, Debourdeau P, Durant C, Farge-Bancel D, Mahe I, Mismetti P, Rivron-Guillot K, Szwebel T. **ISRAEL:** Brenner B. **ITALY:** Barillari A, Barillari G, Ciammaichella M, Di Micco P, Dalla Valle F, Duce R, Pasca S Piovella C, Poggio R, Prandoni P, Quintavalla R, Maida R, Schenone A, Tiraferri E, Tonello D, Visonà A. **REPUBLIC OF MACEDONIA:** Bosevski M. **GREECE:** Papadakis, M.

References

- [1] Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitonen M, Winblad B. Mortality from dementia in advanced age: a 5-year follow-up study of incident dementia cases. *J Clin Epidemiol* 1999;52:737–43.
- [2] Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with dementia: Results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:642–8.
- [3] Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2005;230:43–9.
- [4] Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 2009;361:1529–38.
- [5] Kammoun S, Gold G, Bouras C, Giannakopoulos P, McGee W, Herrmann F, et al. Immediate causes of death of demented and non-demented elderly. *Acta Neurol Scand* 2000(Suppl. 176):96–9.
- [6] Brunström HR, Englund EM. Cause of death in patients with dementia disorders. *Eur J Neurol* 2009;16:488–92.
- [7] Fu C, Chute DJ, Farag ES, Garakian J, Cummings JL, Vinters HV. Co-morbidity in dementia. An autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:32–8.
- [8] Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging* 2009;4:165–77.
- [9] Kearon C, Kahn S, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (8th Edition) *Chest* 2008;133:454S–545S.
- [10] Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Tolodí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26–31.
- [11] Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Giménez N, Prandoni P, Kearon C, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2010;8:1216–22.
- [12] López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus JI, Suárez C, Lobo JL, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: Findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006;91:1046–51.
- [13] Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: Findings from the registro informatizado de la enfermedad tromboembólica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117:1711–6.
- [14] Sánchez Muñoz-Torrero JF, Bounameaux H, Pedrajas JM, Lorenzo A, Rubio S, Kearon C, et al. Effects of age on the risk of dying from pulmonary embolism or bleeding during treatment of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2011;54:265–325.
- [15] Vasco B, Villalba JC, Lopez-Jimenez L, Falgá C, Montes J, Trujillo-Santos J, et al. Venous thromboembolism in nonagenarians. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101:1112–8.
- [16] Lecumberri R, Soler S, Del Toro J, Barba R, Rosa V, Ciammaichella MM, Monreal M. Effect of the time of diagnosis on outcome in patients with acute venous thromboembolism Findings from the RIETE Registry *Thromb Haemost* 2011;105:45–51.
- [17] Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:191–7.
- [18] Das SK, Cohen AT, Edmonson RA, Melissari MD, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996;20:521–7.
- [19] Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, Bielawiec M, Witkiewicz W, Filipecki S, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:26–31.
- [20] Gonzalez-Fajardo J, Arriba W, Castrodeza J, Perez JL, Fernández L, Agundez I, et al. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1999;30:283–92.
- [21] Veiga F, Escriba A, Maluenda M, López Rubio M, Margalet I, Lezana A, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep vein thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost* 2000;84:559–64.
- [22] Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. LITE Trial Investigators. Long-term low molecular weight heparin versus usual care in proximal deep vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062–72.
- [23] Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003;1:1906–13.
- [24] Harris D. Forget me not: palliative care for people with dementia. *Postgrad Med J* 2007;83:362–6.
- [25] Lee M, Chodosh J. Dementia and life expectancy: What do we know? *J Am Med Dir Assoc* 2009;10:466–71.
- [26] Sachs GA. Dying from dementia. *N Engl J Med* 2009;361:1595–6.
- [27] Heath I. What do we want to die from? Continuing to fight all causes of mortality offers no hope of success. *Br Med J* 2010;341:181.

Estudio 3 (información complementaria)

Villalba JC, Monreal M. Enfermedad tromboembólica venosa e inmovilización de causa médica. Med Clin (Barc). 2008;131(Supl 2):10-17.

Enfermedad tromboembólica venosa e inmovilización de causa médica

Juan Carlos Villalba y Manuel Monreal

Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una enfermedad frecuente, grave y prevenible. Su gravedad varía desde fenómenos localizados de trombosis venosa profunda (TVP) de resolución favorable hasta episodios graves de embolia pulmonar (EP), con una alta tasa de mortalidad. Diversos estudios observacionales han descrito los factores de riesgo y las situaciones que predisponen a su aparición, como antecedentes traumáticos o quirúrgicos y la inmovilización a la que obligan. Pero la inmovilización por causa no traumática ni quirúrgica se ha mostrado también como un precedente importante que considerar en la aparición de ETV, aun por períodos breves, y en especial la motivada por determinadas enfermedades.

Palabras clave: Tromboembolia venosa. Trombosis venosa profunda y superficial. Trombosis venosa distal y proximal. Tromboembolia pulmonar. Riesgo de tromboembolia venosa. Inmovilización médica.

Venous thromboembolism and immobilization for medical reason

Venous thromboembolism (VTE) is a common, severe and preventable disease. The severity of this entity ranges from isolated symptoms of deep vein thrombosis with favorable resolution to severe pulmonary embolism, with a high mortality rate. Several observational studies have reported the risk factors associated with VTE, such as prior surgery or trauma. However, non-traumatic or surgical immobility has also been demonstrated to be an important risk factor for VTE, even after short periods of time, and particularly for VTE associated with certain diseases.

Key words: Venous thromboembolism. Deep and superficial venous thrombosis. Distal and proximal venous thrombosis. Pulmonary thromboembolism. Venous thromboembolic risk. Medical immobilization.

Introducción

El antecedente de encamamiento por causa no quirúrgica de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (ETV) varía del 10 al 30% según las series^{1,2}. Considerando que el 75% de los enfermos ingresados que mueren en el hospital por embolia pulmonar (EP) son no quirúrgicos^{3,4}, que la ETV en el paciente médico suele ser más grave que en el operado⁵ y que ésta se caracteriza por una alta tasa de recurrencia y complicaciones⁶, es fácil concluir que la trombopprofilaxis (bien establecida en el grupo quirúrgico) debería extenderse al paciente médico, especialmente el de alto riesgo. Dada la elevada incidencia de ETV en el paciente médico

que no recibe trombopprofilaxis⁷ y con la finalidad de estratificar el riesgo individual de contraer esa enfermedad, se han desarrollado, desde los estudios de Salzman et al⁸ en 1982, diversas clasificaciones en las que se ha considerado la inmovilización como variable⁹⁻¹¹. La mayoría de estos estudios se han realizado en población hospitalaria comparando la incidencia de ETV en grupos que han recibido trombopprofilaxis (habitualmente heparina de bajo peso molecular [HBPM] o no fraccionada [HNF]) o no, pero las diferencias observadas no parecen deberse a la opción terapéutica, puesto que con dosis equivalentes^{12,13} ambas se han mostrado efectivas¹⁴⁻¹⁸.

Se analiza aquí la trascendencia de la inmovilización no quirúrgica ni traumática (médica) como factor de predisposición a la ETV. Sin embargo, debido a las heterogéneas etiología, duración y grado de la ETV, se valora el riesgo que supone no sólo en el grupo de enfermos hospitalizados, sino también en el conjunto de pacientes ambulatorios, institucionalizados, de hospitalización domiciliaria y los reducidos por contención forzada. Finalmente, se realiza una breve aproximación al riesgo tromboembólico que adquiere la población activa, en principio menos contingente para dicha enfermedad, cuando se somete a inmovilización aun por cortos períodos y en actividades tan cotidianas como viajar o la sedestación.

Pacientes hospitalizados

El análisis de la inmovilización por causa médica como factor de predisposición a la ETV se deriva de las series de enfermos hospitalizados en las que se comparó la incidencia de esta afección en el grupo de pacientes que recibieron trombopprofilaxis respecto al que no. En el MEDENOX¹⁹, sobre una muestra de 1.102 pacientes, la profilaxis con enoxaparina sólo resultó efectiva a la dosis de 40 mg/día, con una reducción del 9,4% en la aparición de ETV respecto al grupo placebo ($p < 0,001$), y su manifestación más habitual fue la trombosis venosa profunda (TVP) (13,9%), de predominio distal (9,4%) y mayoritariamente asintomática (13,2%). La inmovilización, que no está descrita profusamente, no superó los 3 días, y a los 110 no hubo diferencias en la mortalidad (el 14 frente al 11,4%).

En el PREVENT²⁰ se empleó dalteparina y el tamaño muestral fue mayor. A los 21 días la incidencia de ETV se redujo significativamente en los enfermos tratados ($p < 0,0015$) y a los 90 días tampoco se observó en la mortalidad una reducción relacionada con la profilaxis (el 6,01 frente al 6,12%). Dicho análisis reveló para la TVP una tendencia preferentemente proximal (placebo, el 4,05% del 4,28%; dalteparina, el 1,9% del 2,07%) y asintomática (placebo, el 3,65% del 4,28%; dalteparina, el 1,79% del 2,07%). La inmovilización, que tampoco se detalla, se estimó en un mínimo de 4 días. En sendas revisiones posteriores de sus resultados, los au-

Correspondencia: Dr. J.C. Villalba.
Departamento de Medicina Interna.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: nebroel@yahoo.es

tores del MEDENOX²¹ definieron como factores de riesgo de ETV la insuficiencia respiratoria crónica ($p = 0,01$) y los antecedentes de ETV y/o cáncer (ambos, $p = 0,02$), mientras que los del PREVENT²² observaron que la mortalidad a los 90 días de los pacientes asintomáticos en que se había desarrollado TVP proximal (TVPp) era del 13,8% del total, por el 3,4% de los afectos de TVP distal (TVPd), y que la edad superior a 75 años ($p = 0,0005$), la historia de TVP ($p = 0,001$) y las varices ($p = 0,04$) eran indicativos de riesgo de TVPp. Más recientemente, un estudio realizado en 849 pacientes hospitalizados por enfermedad aguda²³ demostró que la profilaxis con fondaparinux reduce también la incidencia de ETV en un 4,9% (el 5,6 frente al 10,5% con placebo; $p = 0,029$) a los 15 días, sin modificar tampoco la mortalidad a los 32 días ($p = 0,06$). Los autores no definieron la estancia hospitalaria, pero sí el grado de inmovilización, 4 o más días en cama.

Estudios retrospectivos^{24,25} han demostrado que el 59% de los casos de ETV acontecen en enfermos ingresados (el 35% por cuadros no quirúrgicos) y que dicha hospitalización es predictor independiente de mortalidad, especialmente en los pacientes de mayor edad. También se ha descrito²⁶ que el 42% de las EP se inician durante la hospitalización y que el 30% de ellas se producen en pacientes médicos que no recibieron profilaxis, de los que el 62% permanecieron en inmovilización prolongada. Además, Cook et al²⁷, en su serie de pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) (el 75% de ellos de origen médico, con una estancia mínima de 3 días y una media de 10), observaron que el 3% ya presentaba TVP en el momento del ingreso y que, pese a recibir profilaxis, en el 9,6% se desarrolló TVP, un 12% sintomáticas. El antecedente familiar o personal de ETV fue el factor de riesgo con mayor penetrancia ($p = 0,004$) (tabla 1).

Pacientes ambulatorios

Los pacientes hospitalizados por procesos médicos adquieren riesgo de ETV especialmente elevado si pertenecen al grupo de edad avanzada, padecen determinadas afecciones crónicas (como la insuficiencia cardíaca) o agudas (como la sepsis), su estado general está deteriorado o se ven sometidos a inmovilización. Pero estas circunstancias se dan también en pacientes que por su menor gravedad o por hallarse en fase subaguda del proceso siguen régimen ambulatorio o de hospitalización domiciliaria.

Samama et al²⁸ analizaron 47 variables potencialmente relacionadas con el riesgo de ETV en 1.272 pacientes ambulatorios (636 afectos de TVP) y describieron cuatro factores intrínsecos (historia de ETV, insuficiencia venosa o cardíaca y obesidad, todas con $p = 0,001$) y cinco extrínsecos (mal estado general, traumatismo o esfuerzo muscular violento, sepsis, viaje prolongado e inmovilización, todas con $p = 0,001$) claramente vinculados con la aparición de ETV. Sus conclusiones más importantes fueron: a) la incidencia de TVP aumenta a medida que confluyen diversos contingentes (más del 85% de los pacientes con TVP tenían al menos un factor de riesgo y más del 50% tenían al menos dos, mientras que más del 80% de los controles presentaban uno o ninguno); b) dado que alrededor del 60% de las ETV acontecen después de la hospitalización y que el 60% de ellas a su vez incide en pacientes no quirúrgicos²⁹, el riesgo de ETV podría no limitarse al ingreso médico en su fase aguda, sino extenderse al medio ambulatorio y de hospitalización domiciliaria, y c) puesto que la EP se ha descrito mayoritariamente como complicación de la TVP proximal³⁰ y atendiendo a que Samama et al²⁸ hallan una distribución del 23,9% para la TVP proximal, debería estudiarse el ries-

go individual de que la TVP se desarrolle en el paciente médico incluso no hospitalizado.

En una muestra de más de 15.000 pacientes ambulatorios, Di Minno et al³¹ han estudiado la prevalencia de ETV, incluyendo trombosis venosa superficial (TVS) de reciente diagnóstico (< 1 año), y han correlacionado su aparición con diversos contingentes. El 99,5% de los sujetos estudiados consultaron por algún proceso en curso, el 44% de base cardiovascular. Los factores de mayor riesgo de ETV fueron los antecedentes de TVS en las mujeres y los de infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV) en los varones. Ese trabajo evidenció un 3,4% de ETV en mujeres, frente al 2,4% en varones, con la TVS como presentación más habitual (el 2,5 y el 1,5% respectivamente). El 44% de las mujeres (pese a ser más jóvenes) presentaban dos o más factores de riesgo moderado y/o bajo respecto a los varones y el riesgo de ETV varió con los años (con la edad adquirieron mayor relevancia antecedentes de ETV, neoplasias e inmovilización). Así, podría concluirse que la inmovilización médica (de 3 o más días aunque no sea estricta y permita, p. ej., la sedestación) en régimen ambulatorio constituye un riesgo añadido de ETV y que éste aumenta con la edad y especialmente en las mujeres.

Enfermos institucionalizados

Existe un grupo de pacientes que, aun sin requerir tratamiento hospitalario, necesitan de cuidados que superan los propios del sistema ambulatorio, y dicho nivel lo conforman las unidades de institucionalización para enfermos subagudos y de hospitalización domiciliaria³².

Para analizar si el riesgo de ETV en este grupo de enfermos resulta comparable al de sus homólogos hospitalizados, Bosson et al³³ estudiaron una muestra de 957 pacientes mayores de 64 años ingresados en un total de 36 centros. El 62,2% presentaba uno o dos factores de riesgo relacionados con la ETV y el 20,9% tenía al menos tres, de los que el principal era la inmovilización (48,2%). La trombopprofilaxis (de una duración media de 33,8 días) se aplicó al 56,1% de los enfermos, y la incidencia de ETV fue del 15,8%, en su totalidad como TVP asintomática (TVPp en el 5,9% de los casos). El 4,1% de los pacientes ya presentaban ETV al ingreso y la incidencia de ETV aumentó con la inmovilización independientemente de la profilaxis aplicada (de los pacientes en quienes aun habiendo recibido altas dosis de HBPM se desarrolló TVP, el 35% había permanecido inmovilizado). Las principales conclusiones de este trabajo son que la ETV puede aparecer como epifenómeno en las unidades que atienden a pacientes subagudos y que en un porcentaje no despreciable de los casos la ETV puede hallarse ya establecida en el momento del ingreso. Dado que el internamiento medio en ese estudio (31,6 días) era más prolongado que el de los pacientes de las grandes series hospitalarias^{19,20,23} y que, pese a la trombopprofilaxis recibida, en el 15,8% se desarrolló ETV —frente a los respectivos 5,5, 2,62 y 5,6%—, parecería justificado, primero, considerar la inmovilización de causa médica como importante factor de riesgo de ETV incluso en pacientes en menos riesgo pero con mayor tiempo estimado de internamiento y, segundo, que quizá el período de trombopprofilaxis, una vez analizado el riesgo individual —como ya se ha planteado en algunos estudios³⁴⁻³⁷—, debería incrementarse.

Pacientes en hospitalización domiciliaria

La eficacia de la trombopprofilaxis en pacientes inmovilizados por hospitalización de causa médica ha sido ampliamente

refrendada, pero su prescripción resulta todavía irregular³⁸⁻⁴⁰. Sólo el cumplimiento de unas recomendaciones que consideran la inmovilización como el factor de riesgo más destacado en los hospitalizados y el segundo en importancia entre los pacientes domiciliarios⁴¹ ha conseguido que hasta un 30-40% de enfermos reciban trombopprofilaxis ya desde el primer día.

La incidencia de ETV en la población general se cifra entre el 0,7 y el 1,8% de casos cada 1.000 habitantes y año, el 60% de las cuales acontecen en medio no hospitalario^{5,29,42,43}. Bosson et al⁴⁴, en una muestra de más de 16.000 pacientes con una media de edad de 71 años y una media de 8 días de inmovilización domiciliaria por enfermedad médica aguda, registraron una incidencia (a los 21 días) del 1% de TVP y del 0,2% de EP, con una ventana diagnóstica de 7 y 21 días respectivamente. Coincidiendo con trabajos previos y puesto que el 63% de los pacientes estuvieron sometidos a encamamiento y el 75% del total lo mantuvo por un período de hasta 10 días, la trombopprofilaxis se extendió al 35% de los enfermos y se relacionó con su duración (media, 10 días).

Gatt et al⁴⁵, en un período de seguimiento más largo (1 año), concluyen también que el riesgo de ETV relacionado con la inmovilización domiciliaria por causa médica no ha de considerarse *a priori* menor que el descrito en semejantes circunstancias en el medio hospitalario, probablemente porque numerosos factores de ETV (la inmovilización entre ellos) se hallan en ambos grupos de enfermos. A este respecto, Haas et al⁴⁶ confirman dicha hipótesis y observan, en la fase prodrómica del proceso, una reducción de la movilidad antes de la primera visita de hasta 2 días en un 86% y una inmovilización domiciliaria de grado elevado (encamamiento estricto) hasta en un 37%.

Así pues, y dado que una valoración subjetiva por personal familiarizado con el manejo de este tipo de enfermos ha mostrado una buena correlación con los criterios objetivos tanto de riesgo como de trombopprofilaxis⁴⁷, podría concluirse que el análisis pormenorizado de cada caso contribuiría a reducir la incidencia de ETV en los enfermos en riesgo elevado, incluso en el medio domiciliar.

Contención física aguda

En la agitación psicomotriz grave, la inmovilización forzada aplicada en unidades psiquiátricas especializadas (habitualmente en decúbito supino y con sujeciones en las extremidades) es una medida excepcional y muy controvertida, pero a menudo la única capaz de evitar autolesiones y conseguir una primera aproximación terapéutica^{48,49}. Además, hasta un 18% de los ingresos psiquiátricos pueden requerir en algún momento de su evolución la aplicación de dicho procedimiento^{50,51}.

Varios estudios han relacionado con la ETV dicha forma de contención, habitualmente en forma de TVP, pero con frecuencia EP de muy mal pronóstico⁵¹⁻⁵³, tanto en pacientes añosos como en jóvenes, aun por períodos breves (36 h) y la mayoría en tratamiento con antipsicóticos. A este respecto, Liperoti y et al⁵⁴ estudiaron la incidencia de ETV en 132.018 pacientes psiquiátricos, 19.940 de ellos tratados con antipsicóticos. A los 2 años registraron 539 casos de ETV, el 78% en forma de TVP y el 22% como EP.

Las únicas diferencias entre grupos fueron la mayor prevalencia de depresión grave y demencia en los pacientes que recibieron antipsicóticos respecto a los que no los tomaban pese a que aquéllos eran más jóvenes. En cuanto a la movilidad, el 86% de ambos colectivos mostraba limitaciones funcionales moderada y severa.

TABLA 1

Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados de causa médica

Grupo	Samama ¹⁹		Alikhan ²¹
	cebo (n = 371)	Enoxaparina (n = 367)	ETV (n = 102)
Causa de hospitalización			
ICC (NYHA III/IV)	34,3	35,2	—
IRA	54,6	53,1	—
Sepsis	52,2	53,7	—
Inflamación aguda	8,6	7,6	—
Inflamación intestinal	0,3	0,8	—
Factores de riesgo			
Edad ≥ 75 años	53,2	50,4	p = 0,0001
Historia de cáncer	15,1	12,3	p < 0,05
ETV previa	10,5	8,2	p = 0,02
IMC > 30	19,2	19,6	
Varices	25,1	26,7	
Tratamiento hormonal	2,4	1,4	
ICC (NYHA III/IV)	33,5	33,5	
IRC	53,2	53,1	p = 0,02
Síndrome mieloproliferativo	—	—	
Factores de riesgo (≥ 2)	66,8	66,8	12,3 (p > 0,05)
Esfuerzo muscular	—	—	—
Neuropatía	—	—	—
TVS	—	—	—
Objetivo primario	14 días		14 días
TVP	13,9	5,5 (p < 0,001)	—
EP	0,7	—	—
TVPp	4,9	1,7	—
TVPd	9,4	3,8 (p < 0,01)	—
TVP sintomática	0,7	0,3	—
TVP asintomática	13,2	5,2	—
Objetivo secundario	110 días		110 días
TVP	15,6	6,2 (p < 0,001)	—
EP	0,8	0	—
TVPp	6,5	2,2	—
TVPd	10,3	4,4	—
TVP sintomática	1,5	1,1	—
TVP asintomática	14,1	5,1	—
Estancia en el hospital	> 6 días		> 6 días
Inmovilización	< 3 días		< 3 días
Mortalidad	14	11,4 (NS)	—

Dalteparina: 5.000 UI/día; enoxaparina: 40 mg/día; fondaparinux: 2.5 mg/día; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; IMC: índice de masa corporal; IRA: insuficiencia respiratoria aguda; IRC: insuficiencia respiratoria crónica; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.

Los datos expresan porcentaje.

Por ello podría considerarse que en los pacientes psiquiátricos —al margen de otras contingencias⁵⁵— la sedación, el empleo habitual de antipsicóticos (especialmente los atípicos), la menor actividad física secundaria a la reclusión, y la inmovilización tanto en general como por contención forzada (aun por períodos breves) en cuadros de demencia y/o depresión graves son riesgos que considerar para la indicación de trombopprofilaxis, lo cual estaría en consonancia con las descripciones de ETV en relación con estados cataclónicos^{56,57} (tabla 2).

Población activa

Las primeras asociaciones entre ETV en la población general y movilidad reducida datan de 1940, año en que Simpson la relacionó con los períodos de inmovilización prolongada en los refugios antiaéreos durante el bombardeo de

Leizorovicz ²⁰		Vaitkus ²²			Cohen ²³		Heit ^{24,25}	Nakamura ²⁶	Cook ²⁷
Placebo (n = 1.850)	Dalteparina (n = 1.856)	TVPp (4,6%)	TVPd (6,8%)	Sin TVP (88%)	Placebo (n = 420)	Fondaparinux (n = 429)	ETV (n = 2.218)	EP (n = 133)	UCI (n = 261)
51,3	52,2	61,3	50	59,9	25,2	24,7	—	16	25,7
30,6	30,4	38,8	38,1	34,4	22,1	17,2	—	10	37,2
37,5	36,4	—	—	—	—	—	—	3	5,4
10,8	10,8	—	—	—	—	—	—	8	—
0,4	0,5	—	—	—	—	—	—	34	15,3
33,6	33,1	p = 0,0005	—	—	51,4	52	—	30	—
5,7	4,6	6,3	5,1	4,4	16,4	14,5	18	24	—
4,4	3,4	10 (p = 0,001)	3,4	3,9	5	4,2	—	—	p = 0,004
30,6	30,2	18,8	25,2	28	—	—	—	17	—
28,9	26,4	35 (p = 0,04)	27,1	26,9	—	—	—	—	—
1,6	1,8	1,3	0,9	1,6	—	—	—	—	—
51,6	50,1	61,3	50	59,9	—	—	9,5	16	—
10	9,5	8,8	11,9	8,6	—	—	—	10	—
0,5	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	42	—
—	—	—	—	—	—	—	12	—	—
—	—	—	—	—	—	—	6,9	34	—
—	—	—	—	—	—	—	5,4	—	—
21 días		21 días			15 días		25 años	10 años	90 días
4,45	2,22	—	—	—	8,9	5,6	—	—	9,6
0,51	0,55	—	—	—	1,5	0	—	—	—
4,05	1,9	—	—	—	2,1	1,5	—	—	—
0,23	0,17	—	—	—	6,8	4	—	—	—
0,63	0,28	—	—	—	—	—	—	—	12
3,65	1,79	—	—	—	—	—	—	—	—
90 días		90 días			32 días		25 años	10 años	90 días
—	—	—	—	—	0	0	42	0	—
0,38	0,31	—	—	—	3	1	44	133 (en mujeres mayor que en varones) (p < 0,05)	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,95	0,62	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
> 4 días		> 4 días			Inmovilización en cama < 4 días		Hospitalizados e institucionalizados	—	—
< 3 días		< 3 días			Inmovilización en cama < 4 días		—	—	100% > 3 días
6,01	6,12 (NS)	13,8	3,4 (p < 0,001)	1,9 (p < 0,001)	6	3 (p = 0,06)	—	—	—

Londres en la segunda guerra mundial. Homans, en 1954, describió también episodios de ETV en situaciones de movilidad limitada como viajes en aeroplano y coche o representación teatral.

Hanson et al⁵⁸ registraron durante un período de 30 años la incidencia y la distribución de ETV en una muestra de 851 varones de 50 años de edad a la inclusión. De su descripción de los 65 (7,6%) casos, el 31% se definió como idiopáticos y el 26% de éstos tenían antecedente de inmovilización previa no quirúrgica de duración ≥ 7 días. Dado que 36 se presentaron como EP (22 de ellos resultaron fatales), parecería aconsejable considerar la inmovilización de causa no quirúrgica como factor de riesgo de ETV en la población general cuando se dan otras contingencias.

En otro estudio poblacional con más de 15.000 participantes⁵⁹ ha demostrado que el 30% de dicha población presentaba al menos dos factores de riesgo de ETV y que el 56%

de los casos se asociaban a otros factores circunstanciales. Puesto que el 30% de los episodios de ETV se diagnostican en la población activa menor de 60 años^{60,61}, y pese a que la mortalidad en el grupo no hospitalizado es menor⁶², la morbilidad de la ETV justificaría también una óptima estratificación del riesgo de ETV en la población y en determinadas situaciones, su profilaxis.

En la población general, además, hay dos circunstancias de inmovilización parcial cada vez más extendidas y que parecen incrementar el riesgo de ETV, esto es, la inherente a viajes y desplazamientos y la relacionada con el trabajo con ordenadores.

Respecto a los viajes, aun cuando también se ha descrito en otros medios de transporte⁶³⁻⁶⁵, el aéreo ha sido el más estudiado por su mayor incidencia y su gran volumen⁶⁶. Dado que el riesgo de ETV en la población estadounidense se estima en 1,9-5,2 casos/millón de habitantes/año y que

la ETV sintomática relacionada con volar se ha cifrado en 1,1, puede deducirse que la mayoría de los fenómenos serían asintomáticos y se resolverían incluso sin tratamiento^{67,68}. Esto coincidiría con otros estudios en los que se ha demostrado que el 76,5% de los casos de EP acontece en viajes largos (de más de 10 h)⁶⁹, que un 1-6% de los pasajeros procedentes de éstos pueden tener una ETV asintomática a su llegada a destino⁷⁰⁻⁷⁴, y que la semana posterior al viaje es el período en que más se confirma el diagnóstico^{69,74-76}. Parece lógico pensar, pues, que debería considerarse este tipo de inmovilización como un riesgo para los pacientes con otras contingencias⁷⁷.

Beasley et al⁷⁸ fueron los primeros en definir como «*e-thrombosis*» un caso de TVP combinada con EP en un varón de 32 años sin factores de riesgo de ETV; lo relacionaron con una sedestación media diaria de 12-18 h secundaria a trabajo informático, pero desde entonces se han registrado nuevos casos también en individuos no considerados en riesgo de ETV^{79,80}. De estos casos, parecería plantearse que en la población activa, a priori con menos factores de riesgo de ETV que los pacientes médicos hospitalizados o no, la inmovilización parcial propiciada por actividades cotidianas podría hacer incurrir en riesgo de ETV.

Conclusión

La relación entre ETV e inmovilización quirúrgica y traumática parece bien establecida, pero en el caso de la limitación por causa médica todavía hay cierta controversia, principalmente debido a que los estudios se han llevado a cabo en poblaciones distintas, con edades y factores de riesgo diferentes, en poblaciones no totalmente comparables en el seno del mismo trabajo, sin demasiada precisión al describir el grado de inmovilización, en pacientes con distinto nivel de gravedad, con divergencias en la profilaxis aplicada tanto en los fármacos como en la duración, y con facultativos con desigual sensibilidad respecto a esta enfermedad. Para soslayar algunas de estas dificultades, se han iniciado tres grandes estudios de corte prospectivo⁸¹⁻⁸³ en los que se incluirá a cerca de 18.000 pacientes con la finalidad de analizar algunos de estos aspectos.

En conclusión, la inmovilización de causa médica: *a)* parece elevar el riesgo de ETV tanto en los pacientes hospitalizados como en los ambulatorios; *b)* el grado de limitación física parece no relacionarse de manera directamente proporcional con el potencial riesgo de contraer ETV, puesto que también en inmovilizaciones no estrictas se ha descrito dicho fenómeno; *c)* la duración de la inmovilización parece no determinar tampoco la incidencia de ETV, ya que se ha descrito numerosos casos con períodos breves, algunos de ellos fatales; *d)* dado que un elevado porcentaje la ETV es asintomática y sus consecuencias son graves e incluso mortales, diversos autores han propuesto la aplicación sistemática de modelos objetivos de estimación del riesgo de ETV en los pacientes potencialmente sensibles; *e)* parece aumentar la probabilidad de ETV en el grupo de enfermos con otros factores de riesgo; *f)* la mejor forma de tratar la ETV y la importante morbilidad que conlleva consiste en prevenirla, y para ello se hace necesario, en primer lugar, ser consciente de su existencia y la frecuencia con que se presenta, especialmente en los grupos de mayor riesgo, y en segundo lugar, desarrollar programas de sensibilización para el personal facultativo no especializado que atiende a este tipo de pacientes, y *g)* en las recientemente publicadas guías de prevención de la ETV del American College of Chest Physicians⁸⁴ se estima que el paciente hospitalizado de causa médica adquiere un riesgo de TVP asintomática de un 10-

TABLA 2

Enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no hospitalizados de causa médica

	Di Minno ³¹	
	Mujeres (n = 9.528)	Varones (n = 5.652)
Factores de riesgo		
Edad ≥ 75 años	—	—
Historia familiar de ETV	p < 0,0001	p < 0,0001
ETV previa	p < 0,0001	p < 0,0001
Cáncer (previo/actual)	—	—
Varices	p < 0,0001	p < 0,0001
IRC	—	—
ICC	—	—
Factores de riesgo (≥ 2)	51	35
Obesidad	p < 0,0001	p < 0,0001
Embarazo	—	—
Más de 3 embarazos	—	—
Viaje largo reciente	7,7	14,8
Bipedestación más de 6 h/día	—	—
Inmovilización	Ambulatorio/domicilio (≥ 3 días)	Ambulatorio (media, 7 días)
Deambulación domicilio	—	—
Inmovilización cama/sillón	—	—
Inmovilización total en cama	—	—
Esfuerzo muscular	—	—
Mal estado general	—	—
Deshidratación	—	—
Antipsicóticos	—	—
Antipsicóticos convencionales	—	—
Antipsicóticos atípicos	—	—
Hipertensión arterial	—	—
Hipertrofia ventricular izquierda	—	—
Cardiopatía isquémica crónica	—	—
Tabaquismo (≥ 15 cigarrillos/día)	—	—
Neuropatía invalidante	—	—
TVS	p < 0,0001	p < 0,0001

ICC: insuficiencia cardíaca crónica; IRC: insuficiencia respiratoria crónica; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.
Los datos expresan porcentaje.

20%, fundamentalmente porque la mayoría de ellos presenta uno o más factores de riesgo de ETV, y que la inmovilización, la paresia de las extremidades inferiores, la enfermedad aguda y el encamamiento se constituyen como factores de riesgo *per se*.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Clagett GP, Anderson F, Geerts A, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, et al. Fifth ACCP Consensus Conference on antithrombotic therapy: prevention of venous thromboembolism. Chest. 1998;114 suppl:S531-60.
- Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. Int Angiol. 2001;20:1-37.
- Lindblad B, Sternby N, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. BMJ. 1991;302:709-11.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med. 1989;82:203-5.
- Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al; RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different surgical and acutely ill medical patients. Findings from RIETE Registry. J Thromb Haemost. 2004;2:1892-8.
- Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. Haematologica. 1997;82:423-8.

Bosson ⁴⁴	Hem ⁵¹ , Laursen ⁵² y Lazarus ⁵³	Liperoti ⁵⁴		Samama ²⁸		Haas ⁴⁶
Riesgo (n = 16.532)	Casos (n = 5)	Consumo (n = 19.940)	Sin consumo (n = 112.078)	Sin TVP (n = 636)	TVP (n = 636)	Riesgo (n = 1.210)
—	—	84	86	—	—	—
13,8 (p < 0,005)	—	—	—	—	—	19
14,9 (p = 0,0009)	—	2,2	1,7	2,4	21,3 (p < 0,001)	57
14,1 (p = 0,0006)	—	10,2	10,5	—	—	8
30 (p < 0,0001)	—	11,4	11	41,1	70 (p < 0,001)	55
11,1	—	18,5	16,2	—	—	—
12,7	—	27,1	27	4,5	10,3 (p = 0,001)	—
—	—	—	—	—	—	—
—	—	11,7	13	7	14,8 (p < 0,001)	17
—	—	—	—	0,3	2,4 (p = 0,02)	—
—	—	—	—	9,8	16,5 (p = 0,03)	—
—	—	—	—	6,3	12,6 (p < 0,001)	—
—	—	—	—	31,9	38,7 (p = 0,02)	—
—	—	Domicilio/institucionalizados (no se detalla tipo de inmovilización)		Ambulatorio/domicilio (no se detalla tipo de inmovilización)		Domicilio
36,5	—	11,4	14,5	—	—	—
50,4	—	54,4	53	2	8 (p < 0,001)	60
13	1,5-11 días	34,2	32,5	—	—	37
—	—	—	—	1	7,9 (p < 0,001)	—
4,5	80	—	—	1,2	6,3 (p < 0,001)	—
—	—	100	Consumo	Sin consumo	—	32
—	—	0,28	—	—	—	—
—	—	0,64 (p < 0,05)	—	—	—	—
38,5	40	52	50,8	—	—	—
—	20	—	—	—	—	—
—	—	17,8	17,4	—	—	—
17,1	—	—	—	—	—	—
13,1	—	83,2	65,4	—	—	20
—	—	—	—	—	—	—

- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Larsen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2005;127:2297-8.
- Salzman EW, Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. En: Colman RW, Hirsh J, Marder V, Salzman E, editores. Homeostasis and thrombolysis: basic principles and clinical practice. New York: Lippincott; 1982.
- Gucer IA, Cooke TG, Dewar EP, Evans MJ, Forbes CD, Mollan RA, et al. Thromboembolic risk factors (THRIFT) Consensus Group. BMJ. 1992; 305:567-74.
- Second thromboembolic risk factors (THRIFT II) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Phlebology. 1998;13:87-97.
- Caprini JA, Arcelus JJ, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and nonsurgical patients for venous thromboembolism disease. Semin Hematol. 2001;38:12-19.
- Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized doubleblind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. Thromb Haemost. 1996;76:529-34.
- Yalamanchili K, Sukhija R, Sinha N, Aronow WS, Maguire GP, Lehmann SG. Efficacy of unfractionated heparin for thromboembolism prophylaxis in medical patients. Am J Ther. 2005;12:293-9.
- Harenberg J, Kallenbach B, Martin U, Dempfle CE, Zimmermann R, Kubler W, et al. Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deepvein thrombosis in medical patients. Thromb Res. 1990;59:639-50.
- Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. Haemostasis. 1996;26 Suppl 2:49-56.
- Harenberg J, Roebuck P, Heene D. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group. Haemostasis. 1996;26:127-39.
- Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. The PRINCE Study Group: Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. Am Heart J. 2003;145:614-21.
- Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmuller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. Thromb Haemost. 2000;83:14-9.
- Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. The Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 1999; 341:793-800.
- Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie CG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Prevent Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Circulation. 2004;110:874-9.
- Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. Analysis of the Medenox Study. Arch Intern Med. 2004;164:963-8.
- Vaitkus PT, Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie CG, Olsson CG, Goldhaber SZ. Prevent Medical Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. Thromb Haemost. 2005;93:76-9.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. ARTEMIS investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ. 2006;332:325-9.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III J. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med. 1999;159:445-53.

25. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1245-8.
26. Nakamura M, Sakuma M, Yamada N, Tanabe N, Nakanishi N, Miyahara Y, et al. JaSPER investigators. Risk factors of acute pulmonary thromboembolism in Japanese patients hospitalized for medical illness: results of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21:131-5.
27. Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, et al. Deep vein thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence and risk factors. *Crit Care Med.* 2005;33:1565-71.
28. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. The Sirius Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:3415-20.
29. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol.* 2004;93:259-62.
30. Girard P, Decoussus M, Laporte S, Buchmuller A, Hervé P, Lamer C, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis: specificity of symptoms and perfusion defects at baseline and during anticoagulant therapy. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;164:1033-7.
31. Di Minno G, Mannucci M, Tufano A, Palareti G, Moia M, Baccaglini U, et al. on behalf of the First Ambulatory Screening on Thromboembolism (FAST) study group. The first ambulatory screening on thromboembolism: a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1459-66.
32. Murtaugh CM, Litke A. Transitions through posacute and long-term care settings: patterns of use and outcomes for a national cohort of elders. *Med Care.* 2002;40:227-36.
33. Bossou 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;163:2613-8.
34. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, Tanduo C, Scudeller A, Sardella C, et al. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants alter total hip arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1966-71.
35. White RH, Gettner S, Newman JM, Trauner KB, Romano PS. Predictors of rehospitalization for symptomatic venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2000;343:1758-64.
36. Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, William AR, Crowther MA. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med.* 2002;162:1465-71.
37. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Enoxacan II investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery of cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:975-80.
38. Hillbom M, Eriola T, Sotaniemi K, Tattisumak T, Saran S, Kaste M. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand.* 2002;106:84-92.
39. Kleber FX, Flosbach CW, Koppenhagen K. Comparison of the low molecular weight heparin enoxaparin with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic events in patients with heart failure NYHAIII/IV (PRINCE II Study). *Circulation.* 1999;100 Suppl 1:3265.
40. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. The PRINCE Study Group. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patient with respiratory disease. *Am Heart J.* 2003;145:614-21.
41. Bergmann JF, Mouly S. Thromboprophylaxis in medical patients: Focus on France. *Semin Thromb Hemost.* 2002;28:51-5.
42. Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:1102-10.
43. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBPO study Group. Groupe d'Étude de la thrombose de la Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000;83: 657-60.
44. Bossou JL, Pouchain D, Bergmann JF. ETAPE Study Group. A prospective observational study of a cohort of outpatients with acute medical event and reduced mobility: incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med.* 2006;260:168-76.
45. Gatt ME, Paltiel O, Burszty M. Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thromboembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. *Thromb Haemost.* 2004;91:538-43.
46. Haas SK, Hach-Wunderle V, Mader FH, Ruster K, Paar WD. An evaluation of venous thromboembolic risk in acutely ill medical patients immobilized at home: The AT-HOME Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13:7-13.
47. Lutz L, Haas SK, Hach-Wunderle V, Betzl G, Jaramatz H. Venous thromboembolism in internal medicine: risk assessment and pharmaceutical prophylaxis. *Med Welt.* 2002;53:231-4.
48. Fisher WA. Restraint and reclusion: a review of the literature. *Am J Psychiatr.* 1994;151:1584-91.
49. Rosen H, DiGiacomo JN. The role of physical restraint in the treatment of psychiatric illness. *J Clin Psychiatry.* 1978;39:228-32.
50. National Board of Health, Denmark. Publications on Health Statistics. 2001;5:1-13.
51. Hem E, Steen O, Opjordsmoen S. Thrombosis associated with physical restraints. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;103:73-6.
52. Laursen SB, Jensen TN, Bolwig T, Olsen NV. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism following physical restraint. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;111:324-7.
53. Lazarus A. Physical restraints, thromboembolism, and death in 2 patients. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:207-8.
54. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med.* 2005;165: 2677-82.
55. Maly R, Masopust J, Konupciková K. Prevention of venous thromboembolism in psychiatry. *Vnitř Lek.* 2006;52 Suppl 1:73-8.
56. Sukov RJ. Thrombopneumonitis as a complication of severe catatonia. *JAMA.* 1972;220:587-8.
57. McCall WW, Mann SC, Shelp FE, Caroff SN. Fatal pulmonary embolism in the catatonic syndrome: two case reports and a literature review. *J Clin Psychiatry.* 1995;56:21-5.
58. Hanson PO, Erikson H, Welin L, Svärdudd K, Wilhelmsen L. The Study of Men Born in 1913. Smoking and abdominal obesity. *Arch Intern Med.* 1999;159:1886-90.
59. Tosoletto A, Frezzato, Rodeghiero F. Prevalence and risk factor son non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1724-9.
60. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232:155-60.
61. Coon WW. Epidemiology of venous thromboembolism. *Ann Surg.* 1977;186:149-64.
62. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125:1-7.
63. Apostoll F, Boccar A, Lapandry C, Adnet F. Thromboembolic events related to travel, with the train too. *Presse Med.* 2004;33:453-5.
64. Hitosugi M, Yufu T, Kido M, Yokohama T, Nagai T, Tokudome S, et al. Sudden death due to pulmonary thromboembolism after car driving: a case report. *Med Sci Law.* 2005;45:179-81.
65. Etté HY, Botti K, Koffi EK, Ebouat M. Sudden death during worker transportation due to massive pulmonary thromboembolism: a case report. *Med Sci Law.* 2007;47:79-85.
66. Colliá DV, Sharp J, Giesbrecht L. The 2001 National Household Travel Survey: a look into the travel patterns of older Americans. *J Safety Res.* 2003;34:461-70.
67. Kelman C, Kortt M, Becker NG, Mathews JD, Guest CS, Holman CD. Deep vein thrombosis and air travel: record linkage study. *BMJ.* 2003;327:1072-6.
68. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med.* 1992;232:155-60.
69. Clérel M, Caillard G. Thromboembolic syndrome from prolonged sitting and flights of long duration: experience of the Emergency Medical Service of the Paris Airports. *Bull Acad Natl Med.* 1999;183:985-1001.
70. Schwarz T, Siegert G, Oettler W, Halbritter K, Beyer J, Frommhold R, et al. Venous thrombosis after long-haul flights. *Arch Intern Med.* 2003;163:2759-64.
71. Hughes RJ, Hopkins RJ, Hill S, Weatherall M, Van de Water N, Nowitz M, et al. Frequency of venous thromboembolism in low to moderate risk long distance air travellers: The New Zealand Air Traveller's Thrombosis (NZATT) study. *Lancet.* 2003;362:2039-44.
72. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Incandela L, De S, Geroulakos G, et al. Venous thrombosis from air travel: The LONFLIT3 study —Prevention with aspirin vs low molecular-weight heparin (LMWH) in highrisk subjects: A randomized trial. *Angiology.* 2002;53:1-6.
73. Chee YL, Watson HG. Air travel and thrombosis. *Br J Haematol.* 2005;130:671-80.
74. Gallus AS. Travel, venous thromboembolism and thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31:90-6.
75. Rothman KJ. Thrombosis after travel. *PLoS Med.* 2006;3:1206-7.
76. Philbrick JT, Shumate RS, Siadaty MS, Becker DM. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2007;22:107-14.
77. Cannegieter SC, Doggen CJM, Van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: Results from a large population-based case control study (MEGA Study). *PLoS Med.* 2006;3:e307; doi: 10.1371/journal.pmed.0030307
78. Beasley R, Raymond N, Hill S, Hughes R. e-thrombosis: the 21st Century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J.* 2003;21:374-6.
79. Ng SM, Khurana RM, Yeang HW, Hughes UM, Manning DJ. Is prolonged use of computer games a risk factor for deep venous thrombosis in children? Case study. *Clin Med.* 2003;3:593-4.
80. Lee H. A new case of fatal pulmonary thromboembolism associated with prolonged sitting at computer in Korea. *Yonsei Med J.* 2004;45:349-51.

81. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Turpie AGC, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: Methodology for the EXCLAIM Study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22:31-8.
82. Cook DJ, Rocker G, Meade M, Guyatt G, Geerts W, Anderson D, et al; PROTECT Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Prophylaxis for Thromboembolism in Critical Care (PROTECT) Trial: A pilot study. *J Crit Care*. 2005;20:364-72.
83. Sevestre MA, Labarere J, Brin S, Carpentier P, Constans J, Deslandes B, et al. Optimisation de l'interrogatoire dans l'évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse: l'étude OPTIMEV. *J Malad Vasculaires*. 2005;30:217-27.
84. 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 Suppl:S381-453.