

# **TESIS DOCTORAL**

## **ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA Y EDAD. RESULTADOS DEL REGISTRO INFORMATIZADO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA (RIETE).**

### **AUTOR**

Beatriz Lacruz Escalada.  
Médico Especialista de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Navarra.

### **TUTOR Y DIRECTOR**

Gregorio Tiberio López.  
Profesor Titular de la Universidad Pública de Navarra.  
Médico Especialista de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Navarra.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero dar las gracias al Dr. Gregorio Tiberio, director de la tesis, por animarme a formar parte del registro informatizado de enfermedad tromboembólica (RIETE) y posteriormente al inicio de la tesis doctoral. Estoy muy agradecida por su gran ayuda, esfuerzo y dedicación durante éstos años, por ser gran un gran profesional y mejor persona.

Por supuesto quiero mostrar mi agradecimiento al Dr. Manuel Monreal, por su enorme disposición y colaboración, por ayudarme a orientar este trabajo y por su gran conocimiento sobre la enfermedad tromboembólica y labor de investigación.

También quiero dar las gracias a todos los miembros que colaboran y forman parte del registro RIETE.

A los que han sido mis tutores durante mi formación como especialista y actuales jefes de servicio, la Dra. María Ruiz y el Dr. Julio Sánchez, por su ejemplo de constancia, trabajo y comprensión. También a todos mis compañeros del servicio de Medicina Interna del Complejo Hospitalario de Navarra.

A mi marido Marcos, por su apoyo incondicional y comprensión durante éstos años de trabajo porque sin su ayuda esto no hubiera sido posible y le estoy eternamente agradecida. Con dedicación especial a mi hijo Andrés, la persona más importante en mi vida, ejemplo de amor incondicional.

## ARTÍCULOS PUBLICADOS

El contenido de esta tesis doctoral ha sido parcialmente publicado en los siguientes trabajos:

- Lacruz B, Tiberio G, Núñez MJ, López-Jiménez L, Riera-Mestre A, Tiraferri E, Verhamme P, Mazzolai L, Gonzalez J, Monreal M and the RIETE investigators. Venous thromboembolism in centenarians: Findings from the RIETE registry. *European Journal of Internal Medicine*. 2016; 36: 62-66.
- Lacruz B, Tiberio G, Latorre A, Villalba JC, Bikdeli B, Hirmerova J, Lorenzo A, Mellado M, Cañas I, Monreal M and the RIETE investigators. Venous thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry. *European Journal of Internal Medicine*. 2019; 63: 27-33.

# **ABSTRACT**

## **Keywords**

Venous thromboembolism, outcome, anticoagulants, centenarians, young people.

## **Introduction**

Venous thromboembolic disease (VTE) includes pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT). The incidence of VTE increases with age and recurrence, bleeding and mortality during treatment may differ in different age groups.

Centenarians and very young patients are poorly represented in clinical trials with anticoagulant treatment, so we do not know the complications of the disease and treatment in these age groups.

## **Objetives**

Describe the clinical characteristics of centenarians and very young patients with VTE included in the Informatized Registry of Thromboembolic Disease (RIETE). Explain the treatment strategies used according to initial VTE presentation. To assess the incidence of complications such as thromboembolic recurrence, bleeding and mortality during a follow-up period of three months. Identify possible factors associated with an increased risk of recurrence, bleeding or death in centenarians and young adults.

## **Material and methods**

We used data from the RIETE registry to assess the clinical characteristics, risk factors and outcomes during anticoagulation in VTE patients aged  $\geq 100$  años and 10–24 years. Subsequently, the data have been analysed and two papers have been published, 'Venous thromboembolism in centenarians' and 'Venous thromboembolism in young adults'.

## Results

In the first work of 61,173 patients enrolled in RIETE as of January 2016, 47 (0.08%) were aged  $\geq 100$  years. Of these, 21 presented with PE, and 26 with DVT. They were most likely women (79%), and many had underlying diseases as chronic heart failure 14 (30%), chronic lung disease 6 (13%), cancer 5 (11%), renal insufficiency 35 (74%) and anemia 30 (64%).

Most patients (94%) were treated initially with low-molecular-weight heparin (LMWH) (mean daily dose,  $168 \pm 39$  IU/kg). Then, 14 (30%) switched to vitamin K antagonists and 29 (62%) kept receiving long-term LMWH therapy (mean,  $148 \pm 49$  IU/kg/day).

During the course of anticoagulant therapy (mean duration, 139 days), mortality was high (15/47; 32%). Two patients died of PE (initial PE one, recurrent PE one), no major bleeding was reported and 5 patients had minor bleeding.

In the second work of 76,719 patients with VTE enrolled in RIETE as of January 2018, 1571 (2.0%) were aged 10–24 years. Of these, 989 (63%) were women and 669 (43%) presented with pulmonary embolism (PE). Most women were using

estrogens (69%) or were pregnant (10%), while 59% of men had unprovoked VTE. Women were more likely to present with PE than men (48% vs. 34%). The majority (87%) of PE patients had Sat O<sub>2</sub> levels  $\geq$ 90% at baseline. The vast majority (97%) of PE patients were at low risk according to the PESI score, many (90%) at very low risk. During the course of anticoagulation (median, 192 days), 20 patients had recurrent PE, 22 had recurrent DVT, 17 had major bleeding and 10 patients died (3 died of PE). Women had as many VTE recurrences as major bleeds (15 vs. 14 events), while men had many more VTE recurrences than major bleeding (25 vs. 3 events).

## **Conclusions**

In summary, our study reveals that standard anticoagulation induced only minimal side effect, while the negative outcomes of VTE in centenarians remain extremely serious, since the risk of dying of PE outweighs the risk of bleeding. Therefore, our data support the use of full-dose anticoagulant therapy in this population.

On the other hand, in most young patients with PE the clinical characteristics at baseline may hinder early diagnosis and stratification of PE. During anticoagulation, women had similar rates of VTE recurrences and major bleeding, but in men the risk for VTE recurrences far outweighed the risk for bleeding. These differences were likely not due to gender itself since they disappeared after adjusting for potential confounders.

# RESUMEN

## Palabras clave

Tromboembolismo venoso, resultados, anticoagulantes, centenarios, jóvenes.

## Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) incluye el embolismo pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP). La incidencia de ETV aumenta con la edad y la recurrencia, el sangrado y la mortalidad durante el tratamiento puede diferir en los diferentes grupos etarios.

Los pacientes centenarios y muy jóvenes son escasamente representados en los ensayos clínicos con tratamiento anticoagulante, por lo que desconocemos las complicaciones de la enfermedad y del tratamiento en estos grupos de edad.

## Objetivos

Describir las características clínicas de los pacientes centenarios y muy jóvenes con ETV incluidos en el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica (RIETE). Explicar las estrategias de tratamiento utilizadas según la forma de presentación inicial. Evaluar la incidencia de complicaciones como recidiva tromboembólica, hemorragia y mortalidad durante un periodo de seguimiento de tres meses. Identificar posibles factores asociados a un mayor riesgo de recidiva, hemorragia o defunción en centenarios y adultos jóvenes.

## Material y métodos

Utilizamos datos del registro RIETE para evaluar las características clínicas, los factores de riesgo y los resultados durante el curso de anticoagulación en pacientes con ETV de  $\geq 100$  años y 10-24 años. Posteriormente se han analizado los datos y se han publicado dos artículos, 'Tromboembolismo venoso en centenarios' y 'Tromboembolismo venoso en adultos jóvenes'.

## Resultados

En el primer trabajo de los 61.173 pacientes incluidos en RIETE hasta enero de 2016, 47 (0.08%) tenían una edad  $\geq 100$  años. De éstos, 21 se presentaron con EP y 26 con TVP. La mayoría eran mujeres (79%), y muchos tenían enfermedades subyacentes como insuficiencia cardíaca crónica 14 (30%), enfermedad pulmonar crónica 6 (13%), cáncer 5 (11%), insuficiencia renal 35 (74%) y anemia 30 (64%).

La mayoría de pacientes (94%) fueron tratados inicialmente con HPBM a plenas dosis terapéuticas (media,  $168 \pm 39$  UI/kg/día). Posteriormente, 14 pacientes (30%) cambiaron el tratamiento a antagonistas de la vitamina K y 29 (62%) recibieron tratamiento a largo plazo con HPBM (media,  $148 \pm 49$  UI/kg/día). Durante el curso de anticoagulación (duración media de 139 días), la mortalidad fue elevada (15/47; 32%). Dos pacientes murieron de EP (EP inicial y EP recurrente), ningún paciente tuvo hemorragia mayor y 5 pacientes tuvieron hemorragia menor.



En el segundo trabajo de los 76.719 pacientes con ETV incluidos en RIETE hasta enero de 2018, 1.571 (2%) tenían una edad entre 10-24 años. De éstos, 989 (63%) eran mujeres y 669 (43%) se presentaron con EP. La mayoría de las mujeres (69%) usaban estrógenos o estaban embarazadas (10%), mientras que el 59% de los hombres tenían ETV no provocada.

Las mujeres se presentaron con mas frecuencia con EP que los hombres (48% vs 34%). La mayoría (87%) de los pacientes con EP tenían niveles de saturación de oxígeno  $\geq 90\%$  al inicio. La gran mayoría (97%) de los pacientes con EP en ambos subgrupos fueron de bajo riesgo según la puntuación PESI, muchos (90%) de muy bajo riesgo.

Durante el curso de anticoagulación (mediana, 192 días), 20 pacientes tuvieron EP recurrente, 22 tuvieron TVP recurrente, 17 tuvieron hemorragia grave y 10 pacientes murieron (3 fallecieron de la EP). Las mujeres tuvieron tantas recurrencias de ETV como eventos hemorrágicos (15 vs. 14 eventos), pero los hombres tuvieron muchas más recurrencias de ETV que sangrados mayores (25 contra 3 eventos).

## **Conclusiones**

En resumen, nuestro estudio en centenarios revela que la anticoagulación estándar induce sólo un mínimo efecto secundario, mientras que los resultados negativos de la ETV en centenarios siguen siendo extremadamente serios, ya que el riesgo de morir de EP supera al riesgo de sangrado. Por tanto, nuestros datos apoyan el uso de terapia anticoagulante a dosis plenas en esta población.

Por otro lado, en la mayoría de los pacientes jóvenes con EP las características clínicas basales pueden dificultar el diagnóstico precoz y la estratificación de la EP. Durante la anticoagulación, las mujeres tuvieron tasas similares de recurrencias de ETV y hemorragia mayor, pero en los hombres el riesgo de recurrencias de ETV supera el riesgo de sangrado. Estas diferencias probablemente no se debieron al género en sí, ya que desaparecieron después de ajustar por posibles factores de confusión.

# ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL	17
1.1 Generalidades.	17
1.2 Incidencia y distribución.	19
1.3 Factores de riesgo.	24
1.4 Manifestaciones clínicas.	29
1.5 Diagnóstico y pronóstico.	31
1.6 Tratamiento y complicaciones.	39
1.7 Antecedentes.	45
1.7.1 ETV en ancianos.	45
1.7.2 ETV en jóvenes.	51
1.8 Justificación del estudio.	56
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.	59
3. OBJETIVOS.	61
4. METODOLOGÍA.	62
4.1 Características.	62
4.2 Criterios de inclusión.	63
4.3 Diseño del estudio.	63
4.4 Variables a estudio y definiciones.	66
4.5 Seguimiento.	68
4.6 Análisis estadístico.	68
5. RESULTADOS.	70
6. DISCUSIÓN.	89
6.1 ETV en pacientes centenarios.	89
6.2 ETV en pacientes jóvenes.	95
7. LIMITACIONES.	99
8. CONCLUSIONES.	102

9. BIBLIOGRAFÍA.	103
10. ANEXOS.	123

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Total casos de ETV 1999-2003: Pirámide de edad.	21
Figura 2. Incidencia anual de altas hospitalarias con ETV en el SNS por grupos de edad con respecto a la población general: año 2003.	21
Figura 3. Tasas acumuladas de recurrencias de ETV y sangrado mayor durante el curso de anticoagulación, de acuerdo al género.	88

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.	24
Tabla 2. Reglas de predicción clínica para el TEP: Escala de Wells.	34
Tabla 3. Reglas de predicción clínica para el TEP: Escala de Ginebra.	35
Tabla 4. Escala de índice de severidad de embolismo pulmonar original (PESI) y simplificada (PESIs).	37
Tabla 5. Características clínicas de pacientes $\geq 100$ años con ETV de acuerdo a la forma de presentación inicial registrados en RIETE.	71
Tabla 6. Factores de riesgo de pacientes $\geq 100$ años con ETV de acuerdo a la forma de presentación inicial registrados en RIETE.	72
Tabla 7. Estrategias de tratamiento de acuerdo a la forma de presentación.	74
Tabla 8. Resultados clínicos durante el curso de anticoagulación (eventos expresados por 100 pacientes-año).	76
Tabla 9. Características clínicas y factores de riesgo, de acuerdo al género y forma de presentación inicial de ETV.	78

Tabla 10. Comorbilidades y test de trombofilia, de acuerdo al género y forma de presentación inicial de ETV.	79
Tabla 11. Signos y síntomas de ETV, de acuerdo al género y forma de presentación inicial de ETV.	81
Tabla 12. Tratamiento de ETV, de acuerdo al género y forma de presentación inicial de ETV.	82
Tabla 13. Resultados clínicos durante el curso de anticoagulación, de acuerdo a la presentación inicial de ETV y género.	85
Tabla 14. Análisis uni y multivariable para recurrencias de ETV y hemorragia mayor durante el curso de anticoagulación. Resultados expresados hazard ratio e intervalos de confianza 95% (entre paréntesis).	86

## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians

ADN: ácido desoxirribonucleico

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

Angio-TAC: angiotomografía computarizada

APOE: apolipoproteína E

AVK: antivitamina K

CrCl: aclaramiento de creatinina

DASH: Dímero D, edad, sexo masculino, terapia hormonal.

ELISA: enzimoimmunoanálisis

EP: embolia pulmonar

ETV: enfermedad tromboembólica venosa

FA: fibrilación auricular

HAS-BLED: Hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus previo, historia de predisposición a sangrado, INR lábil, edad, fármacos/alcohol concomitante.

HERDOO2: Hiperpigmentación, edema, rubefacción, dímero D, obesidad y edad.

HNF: heparina no fraccionada

HPBM: heparina de bajo peso molecular

HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

HR: cociente de riesgo

INE: instituto nacional de estadística

INR: cociente internacional normalizado

IMC: índice de masa corporal

IC: intervalo de confianza

NACOs: nuevos anticoagulantes orales

OR: odds ratio

PESI: Índice de Severidad de Embolia Pulmonar

PIOPED: Investigación Prospectiva del Diagnóstico de Embolismo Pulmonar

PREFER: Prevención de eventos tromboembólicos-Registro Europeo de tromboembolismo venoso

RIETE: Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica

RIQ: rango intercuartílico

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

SD: desviación estándar

SNS: Servicio Nacional de Salud

sPESI: Índice Simplificado de Severidad de Embolia Pulmonar

SPSS: Programa de Paquete Estadístico de Ciencias Sociales

TEP: tromboembolismo pulmonar

TVP: trombosis venosa profunda

TCMD: tomografía computarizada con multidetector de alta resolución

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado

UI: unidad internacional

USC: ultrasonografía de compresión venosa

VD: ventrículo derecho

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

V/Q: gammagrafía de ventilación-perfusión

VTE-BLEED: Cáncer activo, hombre con hipertensión arterial no controlada, anemia, historia de sangrado, edad e insuficiencia renal.

VWF: factor de Von Willebrand



# 1. INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL

## 1.1 GENERALIDADES

El tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP) forman parte de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV)<sup>(1)</sup>.

La ETV es una patología frecuente y grave cuyo tratamiento basado en la utilización de anticoagulantes, no está exento de complicaciones y fracasos<sup>(2)</sup>.

Los factores predisponentes relacionados con el paciente que favorecen la aparición de ETV, incluyen la edad, historia de tromboembolismo previo, cáncer activo, enfermedad neurológica con paresia de extremidades, trastornos médicos que requieren reposo prolongado, tales como insuficiencia cardíaca o insuficiencia respiratoria aguda, trombofilia congénita o adquirida, terapia hormonal sustitutiva y terapia oral contraceptiva<sup>(3)</sup>. Otros factores de riesgo de tipo transitorio incluyen la cirugía, el traumatismo o la inmovilización e infección producto de un período de hospitalización.

Simultáneamente al diagnóstico de TEP, es preciso realizar una evaluación del pronóstico para la estratificación del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas<sup>(3)</sup>.

La incidencia de tromboembolismo venoso aumenta exponencialmente con la edad y es así tanto para el TEP idiopático como para el secundario<sup>(4,5)</sup>.

La proporción de ancianos en la población de los países occidentales ha

aumentado progresivamente en las últimas décadas. Pese a ser uno de los grupos más vulnerables y presentar con frecuencia gran parte de los factores de riesgos anteriormente descritos, los pacientes de edad avanzada son excluidos sistemáticamente de los grandes ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre tratamiento antitrombótico para la ETV<sup>(6)</sup>.

El incremento en la mortalidad de los pacientes mayores de 80 años podría ser atribuido a la presentación más severa de EP y a la coexistencia de más comorbilidades en estos pacientes<sup>(6)</sup>. Por todo ello, consideramos importante el estudio de la ETV en los pacientes ancianos.

Por otro lado, en los pacientes más jóvenes la incidencia de ETV es menor, pero no por ello menos importante. Muchos de estos pacientes habitualmente son excluidos de los grandes ensayos clínicos lo que nos dificulta el conocimiento sobre el manejo adecuado de esta enfermedad en este grupo etario, por tanto, ésto nos lleva a consultar guías clínicas del paciente adulto para extrapolar conclusiones y adaptarlas a la práctica clínica en estos casos.

Por eso planteamos el estudio de la ETV en diferentes grupos etarios, concretamente en edades extremas de la vida. La población centenaria ha aumentado considerablemente en España en los últimos años. Según datos del padrón del Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2019 ya hay más de 15.000 personas centenarias, por tanto, es probable que se incremente el número de personas centenarias con ETV durante los próximos años. Además los pacientes muy jóvenes (menores de 25 años), también son escasamente representados en

los ensayos clínicos y en cuyo caso las complicaciones de la ETV pueden ser muy graves.

El objetivo de nuestro trabajo es conocer cómo se realiza el manejo de esta enfermedad en la vida real en ambos grupos etarios y analizar los resultados para poder elaborar conclusiones que nos ayuden a realizar un tratamiento adecuado en la práctica clínica diaria para estos pacientes.

## 1.2 INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN

La ETV es la tercera causa de enfermedad cardiovascular tras el infarto de miocardio y el ictus<sup>(1)</sup>. Hay una gran variabilidad en los resultados de los estudios epidemiológicos sobre ETV dependiendo tanto del área geográfica como del tipo de estudio.

Según datos de estudios epidemiológicos recientes internacionales, la incidencia estimada de EP varía según países, desde 39 a 115 casos por 100.000 habitantes<sup>(7,8)</sup> y la incidencia de TVP varía desde 53.1 a 162 casos por 100.000 habitantes<sup>(7)</sup>. Además la incidencia de ETV se incrementa con la edad, siendo 8 veces mayor en individuos de  $\geq 80$  años que en  $< 50$  años<sup>(7)</sup>.

En niños, los estudios han registrado una incidencia anual de ETV de entre 53-57 por 100.000 entre los pacientes hospitalizados y entre 1.4-4.9 por 100.000 en la comunidad<sup>(9)</sup>.

Poco se conoce sobre la epidemiología de la ETV en España, no existen estudios epidemiológicos y las estimaciones que se hacen se basan en la extrapolación de tasas calculadas para otros países. Una forma de aproximarse son las bases de datos de centros asistenciales que atienden a una población definida.

Según datos recogidos en el Estudio sobre Enfermedad Tromboembólica Venosa en España, la tasa de ETVs diagnosticadas anualmente con respecto al total de altas del Servicio Nacional de Salud (SNS) varió entre 0,69% en 1999 hasta 0,92% en 2003. De todos ellos el 47% fueron Embolismos Pulmonares (EP) y el 53% Trombosis Venosas Profundas (TVP)<sup>(10)</sup>.

La tasa mínima de incidencia de ETV en España sería de 76,3/100.000 hospitalizados en el SNS. Si extrapolamos la tasa de diagnósticos en pacientes hospitalizados en el SNS al total de altas habidas en España, tanto en hospitales públicos como privados y si además tenemos en cuenta que un porcentaje de pacientes que son atendidos en los hospitales, no son ingresados, por lo menos un 15%, la tasa de ETV diagnosticada en España en 2003 estaría en torno a los 116 casos/100.000 habitantes. La mayoría de los casos se presenta entre los 70 y los 80 años. La relación hombre/mujer fue prácticamente 1:1 (51% mujeres y 49% hombres), la edad media de las mujeres era de 68 años y la de los hombres de 65 años (Figura 1)<sup>(10)</sup>.

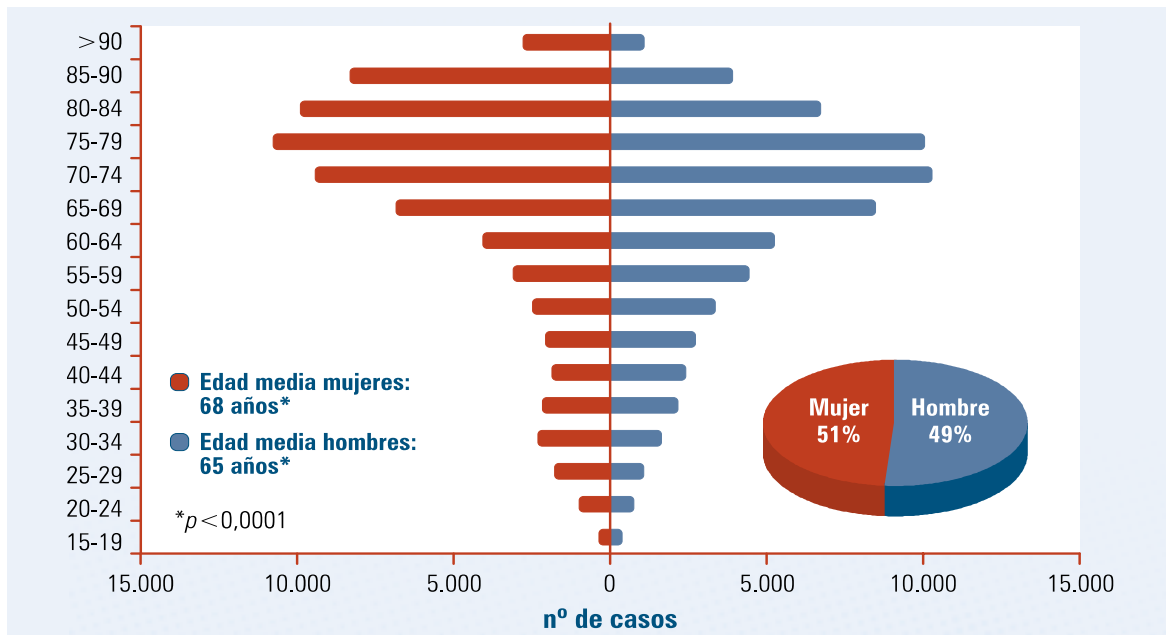


Figura 1. Total casos de ETV 1999-2003: Pirámide de edad.

La incidencia de hospitalizaciones con ETV aumenta claramente con la edad, excepto en las edades más altas en que presenta un descenso, aunque no podemos asegurar que exista un descenso en el diagnóstico (figura 2)<sup>(10)</sup>.

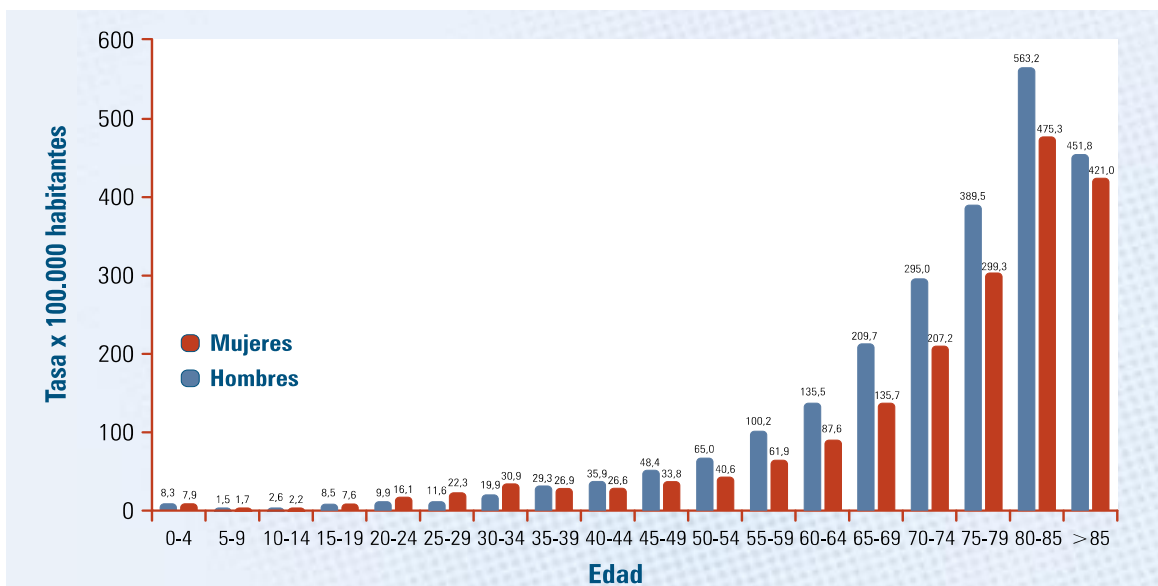


Figura 2. Incidencia anual de altas hospitalarias con ETV en el SNS por grupos de edad con respecto a la población general: año 2003. Fuente: Revisión del padrón municipal. Disponible en [www.ine.es](http://www.ine.es)

Los datos de este análisis se refieren a pacientes que están hospitalizados pero debemos tener en cuenta que hay muchos pacientes que reciben tratamiento de forma ambulatoria y no hay cifras que estimen con exactitud los datos de ésta población.

En el Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica (RIETE), 22.133 pacientes fueron registrados con ETV aguda hasta 2008, de los cuales 6.445 (29,11%) pacientes fueron ingresados y 15.688 (70,88%) pacientes fueron tratados de forma ambulatoria<sup>(11)</sup>.

En el Registro de Prevención de Eventos Tromboembólicos-Registro Europeo de Tromboembolismo Venoso (PREFER), se registraron 3.464 pacientes hasta el año 2017, de éstos la mayoría 78,6% fueron evaluados en un hospital como pacientes hospitalizados o pacientes ambulatorios<sup>(12)</sup>.

La ETV ocurre aproximadamente en 100 de cada 100.000 habitantes/año en Estados Unidos, y aumenta exponencialmente desde menos de 5 casos por cada 100.000 personas en menores de 15 años, hasta aproximadamente 500 casos por 100.000 personas a la edad de 80 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes se manifiestan con EP mientras que dos tercios con TVP. En torno al 25-50% de ETV son de causa idiopática, 15-25% se asocian a cáncer y un 20% a cirugía. Un factor de riesgo mayor para ETV es la etnia, con una significativa elevada incidencia entre caucásicos y afroamericanos que entre hispanos y asiáticos. Posiblemente influye la estación del año ya que es más frecuente que suceda en invierno que en verano. A pesar del tratamiento anticoagulante, la ETV recurre de forma más frecuente en los primeros meses tras el evento con una

recurrencia en torno al 7% a los 6 meses. La muerte ocurre en torno 6% en casos de TVP y 12% en casos de EP en el primer mes tras el diagnóstico<sup>(13)</sup>.

En Estados Unidos, los datos de vigilancia indican que entre 60.000 y 100.000 personas mueren de ETV cada año<sup>(7)</sup>, sin embargo otros autores<sup>(14)</sup> estimaron que el número de muertes por ETV puede alcanzar las 300.000 personas al año.

Según un estudio realizado en 6 países europeos, con una población de 310.4 millones de habitantes, el número total de muertes relacionadas con ETV estimado fue de 370.012 al año. De éstas, el 7% fueron tras el diagnóstico de ETV (presumiblemente tratado), el 34% de EP fatal súbita y el 59% de muertes relacionadas con EP que fue diagnosticada después de la muerte (no tratado)<sup>(15)</sup>.

El modelo de análisis de coste por enfermedad de los 28 países de la Unión Europea, estima que el coste total atribuible a ETV varía desde 1.5 a 13.2 mil millones, teniendo en cuenta gastos anuales asociados al hospital, prevenibles e indirectos<sup>(16)</sup>. Esto implica que la ETV representa una carga importante para los sistemas de salud.

### 1.3 FACTORES DE RIESGO

Existen muchos factores que pueden favorecer la ETV, factores hereditarios y adquiridos. Dentro de los factores adquiridos algunos son de carácter transitorio y otros de carácter permanente (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

Factores hereditarios	Factores transitorios	Factores adquiridos
Factor V Leyden	Cirugía	Edad avanzada
Mutación del gen de la protombina G20210A	Traumatismo	Cáncer
Déficit proteína C	Inmovilización prolongada	Enfermedad crónica
Déficit proteína S	Hospitalización	Obesidad
Déficit de antitrombina	Catéter venoso central	Anticuerpos antifosfolípido
Resistencia a la proteína C activada	Embarazo y postparto	
	Anticonceptivos orales	
	Terapia hormonal	

Según lo que hay descrito en la literatura sobre los factores hereditarios, en la población europea la mutación del factor V Leyden es la trombofilia hereditaria



más prevalente y es la causa más habitual de resistencia a la proteína C activada. La coexistencia de la mutación de factor V de Leyden junto con otras trombofilias ha demostrado incrementar el riesgo trombótico. Al igual que con el factor V Leiden, la prevalencia de la mutación del gen de la protrombina G20210A es más alta en población de raza blanca de Europa<sup>(17)</sup>.

Los pacientes con déficit de antitrombina tienen más riesgo de desarrollar ETV que los pacientes con deficiencia de proteína C y S<sup>(17)</sup>.

Por otro lado, el riesgo directamente atribuido a hiperhomocisteinemia es desconocido y la presencia de anticuerpos antifosfolípido parece incrementar el riesgo de ETV<sup>(17)</sup>.

Entre los factores de riesgo transitorios se encuentra la cirugía sobretodo de traumatología (fractura de cadera, fémur y rodilla), visceral (existe más riesgo si se trata de cirugía de cáncer), los traumatismos (fracturas de pelvis, tibia, medular, cerebral), las inmovilizaciones prolongadas, la hospitalización (por diferentes motivos tanto médico como quirúrgico), infecciones, catéter venoso, embarazo, puerperio y la toma de anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva.

La cirugía mayor ortopédica sin tromboprolifaxis, conlleva un riesgo elevado de ETV, aproximadamente la mitad de los pacientes sometidos a intervenciones de prótesis de cadera o rodilla desarrollan ETV<sup>(17)</sup>.

La incidencia de TVP en los 3 meses siguientes a lesión medular espinal es de 38% y la incidencia de TEP es de 5% aproximadamente<sup>(18)</sup>.

La hospitalización previa en los 3 meses anteriores al evento tromboembólico se ha visto que también es un factor de riesgo ya que pueden sumarse múltiples factores de riesgo al mismo tiempo.

Hay un incremento del riesgo de trombosis venosa durante el embarazo y el postparto, con un aumento de riesgo especialmente en los 6 primeros meses del postparto<sup>(19)</sup>, sobre todo, si se asocia con otros factores de riesgo como ETV previa, tabaco y trombofilia. En mujeres en edad fértil, la toma de anticonceptivos orales es el factor predisponente más frecuente para ETV<sup>(20)</sup>.

Los viajes prolongados en avión de más de 8 horas son factor de riesgo transitorio para desarrollar ETV sobre todo en pacientes con antecedentes de ETV previa u otros factores de riesgo. No está claro si se debería recomendar tromboprofilaxis a población general, pero si se deben dar recomendaciones higiénico-dietéticas<sup>(17)</sup>.

Dentro de los factores de riesgo adquiridos permanentes se encuentra la edad, las enfermedades crónicas, la obesidad, el cáncer y los anticuerpos antifosfolípido.

La edad es muy importante como factor predisponente para desarrollar ETV, ya que los pacientes mayores de 40 años tienen un riesgo aumentando comparando con pacientes más jóvenes, y el riesgo se duplica cada década de manera

consecuente<sup>(17)</sup>. En los pacientes más jóvenes los factores de riesgo más habituales para el desarrollo de la ETV son la trombofilia, la utilización de catéteres venosos centrales y en las mujeres el embarazo, postparto y uso de anticonceptivos hormonales orales. Sin embargo, en los pacientes ancianos, el factor de riesgo más habitual es la inmovilización.

El tabaco, obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus aumentan el riesgo de arteriosclerosis por lo que podrían estar asociados manera indirecta con la ETV<sup>(21)</sup>.

El infarto agudo de miocardio se asocia con TVP y los pacientes con insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal son de mayor riesgo para desarrollar complicaciones tromboembólicas<sup>(17)</sup>.

La importancia de las varices como factor de riesgo independiente para ETV está en controversia ya que hay escasos estudios clínicos sobre esto<sup>(17)</sup>.

El efecto directo por el que el cáncer incrementa el riesgo de desarrollar ETV es desconocido. Se conoce que la frecuencia de ETV se incrementa de 2 a 3 veces en pacientes sometidos a cirugía de cáncer comparado con otras cirugías de no cáncer. Los pacientes con cáncer avanzado se asocian con alta probabilidad de ETV especialmente aquellos con cáncer de mama, pulmón, cerebro, pelvis, recto, páncreas y tracto gastrointestinal. La administración de quimioterapia aumenta el riesgo<sup>(17)</sup>.

Los pacientes con un episodio previo de ETV tienen un riesgo elevado de recurrencia particularmente cuando se exponen a factores de riesgo elevados<sup>(17)</sup>.

En aquellos casos en los que no se identifica el factor de riesgo se denomina ETV idiopática que es relativamente frecuente en nuestro entorno.

## 1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ETV puede presentarse con síntomas variables según la edad del paciente. Con la edad se producen cambios fisiológicos como aumento fibrinógeno, disminución de antitrombina III y disminución de la movilidad de extremidades inferiores que puede favorecer el éstasis venoso. Aunque éstos cambios pueden predisponer a ETV, con el envejecimiento también hay un aumento de los factores de riesgo específicos como la insuficiencia cardiaca, ictus y fractura de cadera entre otros<sup>(22)</sup>.

Las manifestación clínicas de TEP en personas mayores son atípicas por ello muchas veces se retrasa el diagnóstico y el tratamiento<sup>(22)</sup>.

La mayoría de estudios coinciden en que la disnea y dolor torácico pleurítico son los síntomas más comunes en la presentación de embolismo pulmonar, pero en un estudio realizado con una población de 149 pacientes dividiendo a la población en mayores de 65 años y menores de 65 años, se ha visto que aunque la disnea fue el síntoma más prevalente en ambos grupos del estudio, en el grupo de mayores de 65 años el dolor pleurítico y la hemoptisis fue menos frecuente y sin embargo el síncope fue la manifestación clínica más frecuente en el grupo de los mayores de 65 años comparando con el grupo de los más jóvenes<sup>(23)</sup>.

El dolor torácico puede ser menos frecuente en ancianos debido a la disminución de la percepción del dolor visceral y la alta incidencia del síncope en éste grupo de edad podría reflejar disminución de la reserva cardiopulmonar y enfermedad

severa<sup>(23)</sup>. En general el diagnóstico de embolia pulmonar en pacientes ancianos puede ser difícil ya que los signos y síntomas de la enfermedad pueden estar ausentes<sup>(24)</sup>.

Las manifestaciones clínicas también pueden variar según la localización del trombo, arterias proximales o segmentarias.

En un estudio multicéntrico prospectivo de 150 pacientes con diagnóstico de embolismo pulmonar cuyas imágenes se clasificaron en afectación de arteria pulmonar principal o lobar (proximal) en 116 (77%) y en afectación de arteria pulmonar segmentaria en 32 (21%) y subsegmentaria en 2 (1%). Entre los pacientes con embolismo en arteria proximal, 94% presentaron 1 de los síndromes típicos (hemoptisis/dolor pleurítico, disnea o colapso circulatorio), mientras que los pacientes con embolismo segmentario sólo el 72% tenía una de éstas formas de presentación clínica<sup>(24)</sup>.

## 1.5 DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO

Como hemos dicho anteriormente la presentación clínica en cada paciente es muy variable, lo más frecuente es sospechar un TEP por la presencia de síntomas como disnea, dolor torácico, síncope, tos o hemoptisis. En cuanto a los signos, los más frecuentes encontrados en pacientes con TEP son la taquipnea, taquicardia, signos de TVP, cianosis o fiebre. La presencia de signos, síntomas y pruebas de laboratorio habituales no permiten excluir o confirmar la presencia de TEP agudo, pero aumentan el índice de sospecha<sup>(3)</sup>.

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina, su concentración se encuentra elevada cuando hay un coágulo activo. Una concentración normal de dímero D hace que el TEP o TVP sean improbables, es decir, el valor predictivo negativo (VPN) del dímero D es elevado. Por otra parte, la especificidad de la fibrina para la TVP es pobre debido a que la fibrina se produce en una gran variedad de procesos como el cáncer, inflamación, infecciones, necrosis o disección aórtica y el valor predictivo positivo (VPP) del dímero D es bajo, por lo tanto, no es útil para confirmar el TEP. Los análisis cuantitativos mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA) tienen una sensibilidad superior al 95% y una especificidad en torno al 40%<sup>(3)</sup>.

Los valores de dímero D ajustados por edad y probabilidad clínica se utilizan como una alternativa al valor de corte fijo, ya que la especificidad del Dímero D disminuye con la edad y por tanto el uso de valores ajustados por edad puede mejorar el rendimiento de las pruebas de dímero D en los ancianos<sup>(9)</sup>.

La ultrasonografía de compresión venosa (USC) de las extremidades inferiores ha sustituido en gran medida a la venografía para el diagnóstico de la TVP<sup>(3)</sup>. La USC tiene una sensibilidad por encima del 90% y una especificidad alrededor de 95% para la TVP proximal y muestra una TVP en el 30-50% de los pacientes con TEP<sup>(25,26)</sup>.

La gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) se basa en una inyección intravenosa de partículas marcadas con tecnecio-99m. Si hay oclusión de las ramas arteriales pulmonares, el lecho capilar no puede recibir esas partículas y deja esa área “fría”. Se combina con estudios de ventilación para aumentar la especificidad, en el caso de TEP se espera que la ventilación sea normal. Los resultados se clasifican en normal, probabilidad de TEP baja, probabilidad intermedia y probabilidad alta<sup>(3)</sup>.

La tomografía computarizada con multidetector (TCMD) de alta resolución, según el estudio de Investigación Prospectiva del Diagnóstico de Embolismo Pulmonar (PIOPED II), tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 96% para la detección de TEP<sup>(27)</sup>.

La angiografía pulmonar apenas se utiliza actualmente, es una prueba invasiva y no está exenta de riesgos.

Con la ecocardiografía podemos observar si existe dilatación del ventrículo derecho (VD) que suele aparecer hasta en el 25% de los pacientes con TEP y su



detección es útil para la estratificación del riesgo<sup>(3)</sup>.

Según un metaanálisis se ha encontrado que el riesgo de mortalidad por TEP es más del doble en los pacientes con signos ecocardiográficos de disfunción del VD<sup>(28)</sup>.

Una vez que se realiza el diagnóstico de TEP, es necesario evaluar el pronóstico para estratificar el riesgo y así tomar decisiones terapéuticas adecuadas<sup>(3)</sup>. Por lo que debemos evaluar la probabilidad clínica de cada individuo y para ello tenemos varias reglas de predicción clínica. Una de ellas es la escala de Wells (tabla 2) que evalúa la probabilidad clínica en 3 niveles (baja, intermedia o alta) y en 2 niveles (TEP probable o improbable). Otra es la escala de Ginebra, sencilla y también utilizada en Europa (tabla 3).

Tabla 2. Reglas de predicción clínica para el TEP: Escala de Wells.

Variable	Puntos versión original <sup>(29)</sup>	Puntos versión simplificada <sup>(30)</sup>
TVP o TEP previo	1,5	1
Cirugía reciente o inmovilización	1,5	1
Cáncer	1	1
Hemoptisis	1	1
Frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto	1,5	1
Signos clínicos de TVP	3	1
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	3	1
<b>Probabilidad clínica</b>	<b>Total</b>	
Baja	0-1	No aplicable
Intermedia	2-6	No aplicable
Alta	≥7	No aplicable
<b>Probabilidad clínica</b>	<b>Total</b>	
TEP improbable	0-4	0-1
TEP probable	≥5	≥2

TEP: Tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 3. Reglas de predicción clínica para el TEP: Escala de Ginebra.

<b>VARIABLES</b>	<b>Puntos versión original<sup>(31)</sup></b>	<b>Puntos versión modificada<sup>(32)</sup></b>
Edad > 65 años	1	1
TVP o TEP previo	3	1
Cirugía o fractura de 1 mes o menos	2	1
Malignidad activa	2	1
Dolor unilateral en extremidades inferiores	3	1
Hemoptisis	2	1
Frecuencia cardíaca 75-94 latidos por minuto	3	1
≥ 95 latidos por minuto	5	1
Dolor a la palpación en venas profundas en extremidades inferiores y edema unilateral	4	1
<b>Probabilidad clínica</b>	<b>Total</b>	<b>Total</b>
Baja	0-3	0-1
Intermedia	4-10	2-4
Alta	≥11	≥5

TEP: Tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda.

Posteriormente se ha desarrollado otra escala como el índice de severidad del embolismo pulmonar (PESI) (tabla 4) que fue desarrollada para estimar la mortalidad a los 30 días en pacientes con embolia pulmonar aguda basada en 11 variables con un peso diferente cada una de ellas y estratifica a los pacientes en cinco clases de severidad<sup>(33)</sup>.

Más adelante se ha desarrollado la escala simplificada PESI (tabla 4) en la que se utilizan menos variables y comparada con la escala PESI, tiene un pronóstico similar. Además puede ser considerada con exactitud para identificar pacientes de bajo riesgo con EP aguda en situaciones clínicas reales<sup>(34)</sup>.

Tabla 4. Escala de índice de severidad de embolismo pulmonar original (PESI) y simplificada (PESIs).

Variables	a. Puntuación PESI versión original <sup>(33)</sup>	b. Puntuación PESI versión simplificada <sup>(34)</sup>
Edad > 80	Edad en años	1
Sexo masculino	+10	-
Historia de cáncer	+30	1
Historia de insuficiencia cardiaca	+10	1 <sup>c</sup>
Historia de enfermedad pulmonar crónica	+10	
Frecuencia cardiaca $\geq$ 100 latidos por minuto	+20	1
Presión arterial < 100 mm/Hg	+30	1
Frecuencia respiratoria $\geq$ 30 respiraciones por minuto	+20	-
Temperatura < 36°C	+20	-
Estado mental alterado	+60	-
Saturación arterial de oxígeno < 90%	+20	1

- Se obtiene la puntuación total sumando la edad del paciente en años y los puntos de cada variable. Clase I:  $\leq$  65, clase II: 66-85, clase III: 86-105, clase IV: 106-125, clase V:  $>$  125. Los pacientes de clase I y II se definen como bajo riesgo.
- Se obtiene la puntuación total de puntos para un paciente determinado sumando los puntos. Clases de riesgo: 0, bajo riesgo; 1 o más, alto riesgo. Las celdas vacías indican que la variable no se incluyó.
- Las variables se combinaron en una sola categoría de enfermedad crónica cardiopulmonar.

La disfunción del VD no se incluye en PESI. Sin embargo, la evaluación de riesgo por imagen o marcadores de laboratorio debe considerarse incluso en pacientes con PESI bajo o PESIs de cero<sup>(9)</sup>.

Escalas validadas que combinan clínica, imagen y factores pronósticos de laboratorio pueden considerarse para estratificar la severidad de EP<sup>(9)</sup>.

Los pacientes con riesgo intermedio que tienen disfunción del VD y marcadores de daño cardíaco elevados (troponina) se clasifican en categoría de riesgo intermedia-alta y los que no tienen disfunción de VD o marcadores normales, pertenecen al grupo de riesgo intermedio-bajo<sup>(9)</sup>.

## 1.6 TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES

Se recomienda la anticoagulación en pacientes con EP aguda para prevenir la muerte precoz y la ETV sintomática recurrente o mortal<sup>(21)</sup>.

La duración estándar es de al menos 3 meses. El tratamiento en la fase aguda consiste en administrar heparina parenteral -heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HPBM) o fondaparinux- , durante los primeros 5-10 días. La heparina parenteral debe solaparse con el inicio de un antagonista de la vitamina K (AVK). Como alternativa puede ir seguida de la administración de uno de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs) como dabigatrán o edoxabán, si se comienza con rivaroxabán o apixabán debemos administrar mayor dosis durante las 3 primeras semanas (rivaroxabán) o los primeros 7 días (apixabán)<sup>(21)</sup>.

En algunos casos es necesaria anticoagulación prolongada durante más de 3 meses o incluso indefinidamente para prevención secundaria, tras ser valorado el riesgo de recurrencia frente al riesgo de sangrado en cada paciente<sup>(21)</sup>.

En la anticoagulación inicial se prefiere la HPBM o fondaparinux a la HNF, ya que tienen menor riesgo de sangrado importante y trombocitopenia inducida por heparina<sup>(35,36)</sup>.

Se recomienda HNF para pacientes que requieren reperusión primaria, que tienen una alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) u obesidad mórbida debido a que tiene una semivida corta y rápida reversión con

protamina<sup>(21)</sup>. Su dosis se ajusta según el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Las HPBM no requieren monitorización pero se puede determinar la actividad antifactor Xa.

El tratamiento con antagonistas de la vitamina K debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente el mismo día que el tratamiento con heparina parenteral.

El tratamiento solapado con heparina debe mantenerse hasta que el valor de la razón internacional normalizada (INR) se encuentre entre 2-3 durante dos días consecutivos<sup>(21)</sup>.

Actualmente los NACOs se pueden considerar como una alternativa al tratamiento estándar, ya que hay estudios que han demostrado que la eficacia de los NACOs no es inferior al tratamiento de heparina/AVK y en casos de sangrado importante, posiblemente sean más seguros<sup>(37)</sup>. En las últimas guías de 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la EP, los NACOs se recomiendan en preferencia a los AVK en el paciente adecuado para su uso, pero en general no se recomiendan en pacientes con insuficiencia renal severa, embarazo, lactancia y síndrome antifosfolípido<sup>(9)</sup>.

Según una revisión de ensayos aleatorizados la trombólisis puede asociarse con una reducción de la mortalidad o de recurrencias de EP en pacientes de alto riesgo que se presentan con inestabilidad hemodinámica<sup>(38)</sup>. El tratamiento trombolítico en la EP aguda restaura la reperfusión más rápidamente que la anticoagulación con HNF sola<sup>(39)</sup>.

La embolectomía quirúrgica se realiza en pacientes con EP de alto riesgo y en



aquellos de riesgo intermedio-alto si la trombólisis está contraindicada o ha fracasado. También puede realizarse tratamiento dirigido con catéter percutáneo para pacientes con contraindicaciones absolutas para la trombólisis<sup>(21)</sup>.

Los filtros venosos están indicados en pacientes con EP aguda que tienen contraindicaciones absolutas para fármacos anticoagulantes y con recurrencia de EP a pesar de un tratamiento anticoagulante adecuado<sup>(21)</sup>.

El objetivo de tratamiento anticoagulante es prevenir la recurrencia de ETV, la duración depende de la causa que ha originado la ETV, teniendo en cuenta a su vez el riesgo hemorrágico de cada paciente.

Según la evidencia actual, los factores de riesgo hemorrágico son la edad avanzada > 75 años, sangrado gastrointestinal previo, accidente cerebrovascular previo hemorrágico o isquémico, enfermedad renal o hepática crónica, terapia antiplaquetaria concomitante, otra enfermedad aguda o crónica grave, mal control de anticoagulación y monitorización subóptima de la terapia anticoagulante<sup>(21)</sup>.

El riesgo de sangrado debe evaluarse, después de valorar los factores de riesgo individuales o mediante el uso de escalas de riesgo, al inicio de tratamiento anticoagulante y de forma periódica<sup>(9)</sup>. Para ello existen varios modelos de escalas de predicción que nos pueden ayudar en la práctica clínica, una de ellas es la escala la de RIETE<sup>(40)</sup>, otra HAS-BLEED<sup>(41)</sup> (Hipertensión no controlada, función renal/hepática anormal, ictus previo, historia de predisposición a sangrado, INR lábil, edad >65 años, fármacos/alcohol concomitantemente) y la

escala VTE-BLEED<sup>(42)</sup> (cáncer activo, hombre con hipertensión arterial no controlada, anemia, historia de sangrado, edad  $\geq$  60 años e insuficiencia renal).

También se han desarrollado varios modelos de predicción que nos pueden ayudar a cuantificar el riesgo de recurrencias, como la escala DASH<sup>(43)</sup> (Dímero D, edad  $<$ 50 años, sexo masculino, terapia hormonal), otras como escala HERDOO2<sup>(44)</sup> (Hiperpigmentación de extremidades inferiores, edema, rubefacción, dímero D $>$ 250  $\mu$ g/L, obesidad IMC $>$ 30 kg/m<sup>2</sup> y edad  $>$ 65 años) y la escala de Viena<sup>(45)</sup> (sexo masculino, TVP proximal, EP y Dímero D). Estas escalas pueden servir de ayuda, pero siempre debemos tener en cuenta las características individuales de cada paciente.

Según un estudio de seguimiento de pacientes tras un primer episodio de EP, se observó que la tasa de recurrencias tras la interrupción del tratamiento fue aproximadamente de 2,5% por año tras EP asociada con factores de riesgo reversibles, en comparación con 4,5% por año tras EP no provocada<sup>(21)</sup>.

En general para pacientes con EP provocada, no se recomienda tratamiento durante más de 3 meses si ya no está el factor de riesgo transitorio<sup>(21)</sup>.

El riesgo total de ETV de los pacientes con cáncer es 4 veces mayor que el de la población general<sup>(46)</sup>. El riesgo aumenta más de 90 veces en las primeras 6 semanas después de una cirugía de cáncer, en comparación con el de controles sanos<sup>(21)</sup>.

En un análisis multivariable de 570 pacientes con EP, la presencia de cáncer

triplicó el riesgo a 30 días de muerte, shock o recurrencia de la EP<sup>(47)</sup>.

En el registro RIETE, de pacientes con y sin cáncer, la mortalidad por cualquier causa a 3 meses fue del 26,4% y 4,1% ( $p < 0,0001$ ). Entre más de 35.000 pacientes con ETV, el cáncer fue el más potente factor independiente de riesgo de muerte por cualquier causa y muerte relacionada con EP<sup>(48)</sup>.

En la fase aguda el tratamiento de primera línea es la HPBM durante los 3-6 meses. La anticoagulación crónica puede consistir en continuar con HPBM, la transición a AVK o suspender la anticoagulación. Se debe individualizar en cada caso tras considerar el éxito de la terapia anticancerosa, el riesgo estimado de recurrencia, el riesgo de sangrado y las preferencias del paciente. También es importante la revaloración periódica.

Los filtros venosos deben considerarse cuando no es posible la anticoagulación debido a hemorragia, sin embargo, el riesgo de trombosis del filtro en ausencia de anticoagulación puede ser alto en pacientes con cáncer<sup>(21)</sup>.

En el caso de EP no provocada es más difícil, pero hay factores que nos pueden ayudar a identificar pacientes con elevado riesgo de recurrencia a largo plazo, como son haber tenido uno o más episodios de ETV previos, síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos, trombofilia hereditaria y trombosis residual en las venas proximales. Deberían recibir tratamiento durante al menos 3 meses, posteriormente habría que considerar anticoagulación indefinida para pacientes con una primera TVP o EP proximal no provocada y bajo riesgo de sangrado<sup>(21)</sup>.

También se recomienda tratamiento de por vida para pacientes con segunda TVP o EP no provocada<sup>(21)</sup>.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una complicación a largo plazo de la EP, con una incidencia acumulada de 0,1-9,1% en los primeros dos años después de un episodio de EP sintomática<sup>(49)</sup>. Pueden contribuir al desarrollo de HPTEC una anticoagulación inadecuada, una gran masa de trombo, trombos residuales y una recurrencia de la ETV<sup>(21)</sup>.

## 1.7 ANTECEDENTES

### 1.7.1 ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES ANCIANOS

Existen pocos estudios sobre enfermedad tromboembólica en pacientes de edad muy avanzada ya que frecuentemente estos pacientes son excluidos de los ensayos clínicos.

Según la bibliografía revisada, la incidencia se incrementa exponencialmente con la edad, desde <1 caso por 1000 personas/año en personas < 50 años a 6-8 por 1000 personas/año en personas > 80 años<sup>(50-52)</sup>. Más del 60% de ETV ocurre en personas  $\geq$  65 años<sup>(51)</sup>. Ésto puede deberse a que los factores de riesgo para el desarrollo de la ETV (cáncer, ictus, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio reciente, infección severa, diabetes, obesidad, enfermedad pulmonar crónica, fragilidad, hospitalización, inmovilización e historia previa de ETV) son más prevalentes en los ancianos<sup>(51)</sup>. También puede deberse a cambios que se producen durante el envejecimiento tal y como se comenta en diversos estudios que se han realizado para intentar explicar las causas del elevado riesgo trombótico en pacientes de mayor edad comparado con los más jóvenes.

En general, el envejecimiento se asocia con una variedad de cambios en la hemostasia que, en conjunto, refleja un estado procoagulante aumentado en comparación con la edad más temprana<sup>(53)</sup>.

Se producen muchos cambios en la vasculatura, hemostasia y endotelio,

incluyendo alteración de plaquetas, coagulación y factores fibrinolíticos<sup>(54)</sup>.

Las concentraciones plasmáticas de muchos factores de coagulación (por ejemplo, fibrinógeno, factor V, FVII, FVIII y FIX) aumentan con el envejecimiento, como lo hace el factor von Willebrand (VWF), la generación de trombina y la activación plaquetaria. También se observan cambios en los componentes de la vía fibrinolítica. Sin embargo, los datos son contradictorios con respecto a los cambios relacionados con la edad en los anticoagulantes naturales, incluida la proteína C, la proteína S y la antitrombina<sup>(53)</sup>.

Durante el envejecimiento también se producen cambios estructurales en la pared vascular que contribuyen al incremento de riesgo de trombosis, rigidez y dilatación de las arterias debido a la degeneración de fibras elásticas y al incremento del contenido de colágeno<sup>(54)</sup>.

La angiotensina II, cuya expresión está aumentada en la capa íntima arterial con la edad avanzada, podría jugar también un papel en la disfunción endotelial relacionado con la edad<sup>(55)</sup>.

Por otro lado, nos preguntamos si las personas centenarias llegan a esa edad tan avanzada porque tienen un perfil genético que les protege de la enfermedad cardiovascular. Según hemos revisado en la literatura, en éste artículo realizado por Bladbjerg EM et al<sup>(56)</sup> que analiza polimorfismos de ADN de indicadores de riesgo seleccionados en centenarios y donantes de sangre sanos de entre 20 y 64 años, las frecuencias de genotipo para ambos grupos fueron similares para todos

los polimorfismos, por tanto este estudio sugiere que las variaciones comunes en los genes asociados con el riesgo cardiovascular no contribuyen significativamente a la longevidad.

La dieta es un factor medioambiental que influye en la trombosis y hemostasia. La grasa alimentaria altera la producción de tromboxano y la agregación plaquetaria, el tiempo de hemorragia, el factor VII, el fibrinógeno, el activador del plasminógeno tisular y el inhibidor del activador del plasminógeno. Los ácidos grasos omega-3 de cadena muy larga reducen la tendencia trombótica y el riesgo de enfermedad cardíaca<sup>(57)</sup>.

La presentación clínica de la ETV en ancianos es diferente a la de los jóvenes, los signos y síntomas de ETV son menos sensibles y específicos en ancianos, presumiblemente por la elevada prevalencia de enfermedad cardíaca y pulmonar concomitante<sup>(58)</sup>. La TVP asintomática es más común en pacientes > 80 años que en jóvenes<sup>(59)</sup>.

Las escalas de predicción clínica son menos específicas y eficientes en pacientes ancianos con sospecha de ETV<sup>(60,61)</sup>.

La especificidad del dímero D es particularmente baja en ancianos porque no sólo se incrementa fisiológicamente con la edad sino también en el contexto de comorbilidades más prevalentes en ancianos<sup>(62)</sup>.

Según un estudio en el que se comparaba el efecto de la edad en la realización

de pruebas diagnósticas, la probabilidad de una gammagrafía V/Q inconclusa se incrementa con la edad, ya que el 58% de pacientes  $\geq 80$  años tenía un resultado inconcluso comparado con el 32% en pacientes  $< 40$  años<sup>(63)</sup>.

Sin embargo, la ecografía no difiere por la edad y es la imagen de elección ante la sospecha de TVP<sup>(62,64)</sup>, al igual que el angio-TAC que tampoco depende de la edad<sup>(65)</sup>.

El tipo de tratamiento y la duración óptima de anticoagulación es incierta en los pacientes ancianos<sup>(66)</sup>.

La guía del American College of Chest Physicians (ACCP) propone un complejo modelo de riesgo de sangrado que considera que pacientes de  $> 75$  años de edad con alto riesgo de sangrado no deben recibir anticoagulantes durante  $>3$  meses después de un ETV no provocado<sup>(67)</sup>. Desafortunadamente, ninguno de los modelos de estratificación de sangrado disponible parece tener suficiente capacidad de predicción en una gran población de pacientes con ETV de 80 años tratados con AVK<sup>(68)</sup>.

La actividad física baja y la polifarmacia han sido identificados como factores predictores de sangrado mayor en ancianos anticoagulados por ETV<sup>(69,70)</sup>, sin embargo el riesgo por caídas permanece en controversia<sup>(71-73)</sup>.

Es frecuente que los pacientes ancianos tomen muchos fármacos de forma concomitante y ésto puede incrementar el riesgo de interacciones farmacológicas.



La polifarmacia se asocia con un incremento de hemorragia mayor y menor clínicamente relevante en pacientes ancianos que reciben tratamiento anticoagulante con antivitamina K para tratar la ETV<sup>(69)</sup>.

Las caídas ocurren en 30-60% de ancianos cada año<sup>(74)</sup>, el miedo al sangrado secundario a las caídas es la razón más común para no prescribir anticoagulantes en éstos pacientes<sup>(75)</sup>. Según un estudio en el que evalúan si el riesgo de caídas se asocia a sangrado en pacientes ancianos que reciben tratamiento anticoagulante, concluyen que el riesgo de caídas se asocia de forma estadísticamente significativa con sangrado no mayor pero no se asocia con el sangrado mayor, por tanto, la decisión de tratamiento anticoagulante se debe basar en las preferencias de cada paciente y el riesgo de recurrencia<sup>(73)</sup>.

Las escalas de predicción de recurrencia derivadas para identificar pacientes con ETV no provocada que están con bajo riesgo de recurrencia y que podrían no necesitar anticoagulación extendida, no son útiles en los > de 65 años<sup>(76-79)</sup>.

La eficacia y seguridad de los NACOs no se ha examinado específicamente en ensayos clínicos controlados randomizados de pacientes mayores con ETV, un análisis del subgrupo de pacientes  $\geq 75$  años tratados con NACOs tienen una reducción significativa en el riesgo de sangrado mayor comparado con los tratados con AVK<sup>(80)</sup>, indicando un perfil de seguridad superior de los NACOs en los ancianos sin elevar el riesgo de hemorragia<sup>(68,81)</sup>, asimismo en un metaanálisis realizado a partir de ensayos clínicos en los que se incluyen pacientes  $\geq 75$  años en los que se comparaba el tratamiento con NACOs frente a tratamiento

convencional, NACOs no causaron exceso de hemorragia y se asociaron con la misma o mayor eficacia que la terapia convencional<sup>(82)</sup>.

Los pacientes ancianos que reciben trombolisis sistémica tienen un riesgo significativamente mayor de hemorragia intracraneal (1.4% vs 0.5%) que los jóvenes<sup>(83,84)</sup>.

Según un estudio observacional sobre ETV en ancianos, se observa que la mortalidad a los 30 días después del episodio de ETV se incrementa desde un 4% en pacientes <65 años hasta 11% en pacientes  $\geq$  65 años y permanece elevada después de un año (14% vs 31%)<sup>(51)</sup>.

Las dos escalas de Índice de Severidad de Embolismo Pulmonar (PESI) e Índice de Severidad Simplificado de Embolismo Pulmonar (sPESI), han sido validadas en ancianos e identifican adecuadamente pacientes ancianos con EP aguda que tienen bajo riesgo a corto plazo de mortalidad global y que son posibles candidatos a tratamiento ambulatorio<sup>(85)</sup>.

Los pacientes mayores de 65 años tienen un riesgo casi 2 veces mayor de hemorragia mayor no relacionada con la anticoagulación y clínicamente relevante, que los pacientes más jóvenes<sup>(51,80,86)</sup>, posiblemente debido a la mayor prevalencia de comorbilidades, interacciones farmacológicas y afecciones relacionadas con la edad, como la microangiopatía amiloide cerebral y la leucoaraiosis<sup>(87-90)</sup>.

Una edad  $\geq 75$  años también se asocia con un aumento de al menos 2 veces en el riesgo de hemorragia intracraneal<sup>(91,92)</sup>. Pero según un análisis del registro RIETE, los eventos de sangrado a corto plazo no se asociaron con la edad o la reanudación de la anticoagulación<sup>(93)</sup>.

Si la edad avanzada es un factor de riesgo independiente para la ETV recurrente permanece en controversia<sup>(51)</sup>. Por ello la decisión de la duración óptima de prevención secundaria con antivitamina K es difícil ya que los pacientes ancianos con ETV tienen un incremento de riesgo de recurrencias y sangrados. En el registro RIETE los pacientes  $\geq 80$  años tuvieron un 1.7 más de riesgo de eventos de sangrado mayor comparado con los  $< 80$  años. Tuvieron 2 veces más de riesgo de sangrado fatal, aunque la incidencia de EP fatal fue más elevada que el sangrado fatal<sup>(6)</sup>, sugiriendo que la edad avanzada no debe prevenir a los pacientes ancianos de recibir una adecuada duración de prevención secundaria con terapia anticoagulante<sup>(94)</sup>.

Además de todo lo anterior, la edad es un factor de riesgo para el desarrollo y severidad del síndrome postrombótico<sup>(95,96)</sup>.

## 1.7.2 ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN PACIENTES JÓVENES

En adolescentes y adultos jóvenes la ETV generalmente se trata de acuerdo a las guías de tratamiento de los adultos ya que los pacientes más jóvenes no son frecuentemente incluidos en ensayos clínicos al igual que ocurre con los pacientes de edad muy avanzada.

Según la literatura revisada, dentro de la población infantil los neonatos tienen mayor riesgo de ETV (5,1 / 100.000 nacidos vivos por año en niños caucásicos), con un segundo pico en incidencia durante la pubertad y la adolescencia. La incidencia anual de eventos venosos se estimó en 0.07–0.14 / 10,000 niños, o 5.3 / 10,000 hospitalizaciones de niños menores de 18 años<sup>(97–99)</sup>.

En cuanto a los factores de riesgo en los pacientes jóvenes es habitual que la ETV frecuentemente aparezca en mujeres que utilizan estrógenos, durante el embarazo o en pacientes con trombofilia.

En un metanálisis de estudios observacionales en pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con ETV, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de factor V G1691A, factor II G20210A, proteína C, proteína S o deficiencia de antitrombina, lipoproteína A elevada, anticuerpos antifosfolípido y el comienzo de ETV. En el caso de eventos de ETV recurrentes se encontró asociación con proteína S o deficiencia de antitrombina, variante de factor II y trombofilia combinada<sup>(100)</sup>.

Según un metanálisis<sup>(101)</sup> todos los anticonceptivos orales combinados investigados se asociaron con un incremento de riesgo de trombosis venosa, así que por eso son considerados un factor de riesgo para ETV.

El estrógeno oral conduce a altos niveles de concentración de hormonas en el hígado y éste primer paso hepático induce una hipercoagulabilidad<sup>(102)</sup>.

Todos los anticonceptivos contienen etinilestradiol, pero difieren en el compuesto progestágeno. Etinilestradiol es responsable de su acción protrombótica.

Los anticonceptivos hormonales que contienen sólo progestágenos pueden ser una buena opción para las mujeres con contraindicaciones para el uso de estrógenos (como son las mujeres con elevado riesgo de ETV)<sup>(103)</sup>.

Consideramos que es importante un enfoque personalizado de la terapia hormonal y la anticoncepción hormonal para mejorar la estratificación del riesgo individual.

Existen muchas escalas para estimar la estratificación de riesgo de los pacientes con EP. Una de las primeras fue la escala de predicción de Wells y otra la escala revisada de Génova. La escala de Wells funciona mejor en pacientes jóvenes sin comorbilidades o antecedentes de tromboembolismo venoso<sup>(104)</sup>.

Aunque la escala pronóstica PESI original clasificó una proporción significativamente mayor de pacientes como de bajo riesgo y tenía un poder discriminativo significativamente mayor para predecir la mortalidad a los 30 días que la escala PESI simplificada, ambos modelos identificaron igualmente a los pacientes con EP que tienen un bajo riesgo de muerte<sup>(105)</sup>.

La realización de pruebas de imagen para diagnosticar EP implica exposición a radiación, coste financiero y una menor proporción de exámenes positivos en adultos jóvenes que en adultos mayores<sup>(106)</sup>.

Las mujeres y adultos jóvenes son más susceptibles a la carcinogénesis inducida por la radiación y el riesgo de neoplasia debido a angioTAC pulmonar ha sido

estimado 5 veces superior en mujeres 20 años que en hombres de 65 años<sup>(107)</sup>. Además el angioTAC implica riesgo de nefropatía inducida por contraste<sup>(108)</sup>.

En cuanto a los tratamientos utilizados para tratar la ETV en los más jóvenes, la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular y los antagonistas de la vitamina K se utilizan comúnmente como fármacos antitrombóticos<sup>(109)</sup>.

Actualmente existen varios fármacos anticoagulantes orales cuya utilización está aprobada en adultos, sin embargo no deben prescribirse en niños hasta que se completen los estudios que están evaluando dosificación y seguridad<sup>(110)</sup>.

Hay muchas diferencias en la regulación de la hemostasia en neonatos, niños, adolescentes y adultos, por tanto se espera que haya diferencias en la farmacocinética y farmacodinamia de éstos agentes, por lo que no deberíamos extrapolar de los estudios de población adulta la utilización de los nuevos anticoagulantes en los más jóvenes<sup>(111)</sup>.

Cabe destacar en niños la consideración de un mayor riesgo de sangrado (debido a la actividad física intensa) que puede dictar la necesidad de protocolos de terapia individualizados, entre adolescentes y adultos jóvenes el cumplimiento de la terapia puede convertirse en un problema importante, afectando el riesgo de recurrencia o complicaciones postrombóticas<sup>(109)</sup>.

La menorragia es un problema clínico habitual en adolescentes cuya etiología según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia se debe a diversas

causas: pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad e hiperplasia; coagulopatía, disfunción ovulatoria, endometrial, iatrogénica y de causa no conocida<sup>(112)</sup>.

El tratamiento de la menorragia aguda en mujeres jóvenes sin un trastorno hemorrágico diagnosticado incluye como primera línea agentes hormonales y antifibrinolíticos. En casos de sangrado más grave serían necesarias intervenciones de cirugía local. La elección de los anticonceptivos hormonales combinados orales para el tratamiento del sangrado menstrual abundante, debería individualizarse, debido al potencial incremento de riesgo de ETV<sup>(109,112)</sup>.

## 1.8 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La ETV es una enfermedad frecuente, grave y potencialmente mortal. Constituye la tercera causa de mortalidad cardiovascular después del infarto agudo de miocardio y el ictus.

La incidencia de la TVP en la población general es de 160 casos/100.000 habitantes/año y la de la EP de 60 casos/100.000 habitantes/año, lo que daría como resultado una incidencia total de ETV de 220 casos/100.000 habitantes/año<sup>(113)</sup>.

En España, no existen datos epidemiológicos fiables, aunque se puede extrapolar que, posiblemente, haya alrededor de 65.000 casos de TVP y 25.000 de EP/año, lo que daría una incidencia total de ETV de 90.000 casos/año. Esta cifra tan elevada, unida a su morbilidad, da idea de la importancia real del problema. En nuestro país el 2,5% de las bajas laborales totales se deben a procesos trombóticos venosos<sup>(114)</sup>.

Según datos sobre la estimación de pesos y costes de los procesos hospitalarios en el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad en 2017, el coste medio de hospitalización por embolismo pulmonar es de 4.695 euros<sup>(115)</sup>.

Se considera una enfermedad crónica debido al riesgo de complicaciones como son el riesgo de recurrencia, la muerte y el síndrome postrombótico.



El tratamiento de ETV puede ocasionar efectos secundarios importantes como hemorragia mayor o menor. Por ello es importante el estudio de ésta patología, los factores que predicen su evolución y las complicaciones.

El riesgo de ETV aumenta con la edad, además cada vez encontramos pacientes más ancianos en nuestra sociedad debido al envejecimiento de la población y el aumento de la supervivencia. Muchos de ellos son excluidos de los grandes ensayos clínicos y sin embargo son pacientes que diariamente debemos tratar en nuestras consultas y hospitales. Por ello, consideramos relevante el estudio de ésta patología en pacientes de edad avanzada. En concreto, en edades extremas de la vida, como son aquellos pacientes centenarios donde hasta ahora no se ha realizado ningún estudio. Nos interesa conocer las particularidades de ésta enfermedad en éste grupo etario para realizar un tratamiento adecuado con evidencia científica.

Del mismo modo tampoco hemos encontrado estudios publicados sobre ETV en los pacientes más jóvenes y aunque en éste grupo etario la ETV no es una patología frecuente, nos parece interesante su estudio para conocer su perfil, las complicaciones ocurridas durante el curso de anticoagulación para mejorar en el tratamiento de estos pacientes y ayudar a prevenir muertes.

El objetivo de nuestro estudio es conocer cuáles son los factores asociados a un mayor riesgo de recidiva, hemorragia o defunción en éstos grupos de edad para poder elaborar conclusiones con los datos obtenidos que nos faciliten la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

Para ello utilizaremos datos del registro RIETE que constituye una muestra representativa real de pacientes con ETV a nivel nacional, por lo que los datos obtenidos en nuestro estudio, si son concluyentes, podrían ser utilizados para el diseño de futuros ensayos clínicos.

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1. Las pautas actuales sobre terapia antitrombótica recomiendan que los pacientes con diagnóstico de ETV sean tratados durante al menos 3 meses. La necesidad de tratamiento a largo plazo y la intensidad requerida se ha establecido por ensayos clínicos. Nos preguntamos si todo paciente con ETV debe ser tratado por igual independientemente de su edad pero sin embargo no encontramos respuesta en la literatura.

2.2. Los pacientes con ETV en edades extremas de la vida, menores de 25 años y más de 100 años, constituyen una población escasamente estudiada debido a su exclusión en la participación en los grandes ensayos clínicos, por ello nos interesa conocer las complicaciones más frecuentes de la ETV en éstos grupos etarios para ver si difieren de las ocurridas en otros grupos de edad.

2.3. Debido al desconocimiento del comportamiento de la ETV en éstos grupos de población, consideramos necesario profundizar en su estudio ya que en nuestra práctica clínica diaria nos encontramos con pacientes de diversas edades en los cuales los regímenes de tratamiento derivados de los resultados de los ensayos clínicos pueden no ser adecuados. Consideramos que el conocimiento de las complicaciones que suceden en cada grupo de edad nos podría ayudar a establecer pautas de tratamiento más adecuadas en cada grupo etario.

2.4. Por ello planteamos el estudio de pacientes con ETV en edades extremas de la vida, para conocer las características clínicas, los factores de riesgo más

frecuentes en cada grupo etario, el tratamiento utilizado y los resultados ocurridos durante el curso de anticoagulación.

2.5. El conocimiento en profundidad de los factores que predicen la aparición de complicaciones relacionadas con la ETV en los diferentes grupos de edad permitirá reducir su mortalidad, recidiva tromboembólica y complicaciones hemorrágicas en los diferentes grupos de edad.

2.6. Conocer la eficacia y seguridad del tratamiento en cada grupo etario nos permitirá realizar un mejor manejo de la enfermedad en cada grupo etario.

### **3. OBJETIVOS**

3.1. Definir las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio ( $\geq 100$  años) y ( $< 25$  años) con EP y TVP, las comorbilidades y los factores de riesgo para el desarrollo de ETV.

3.2. Explicar las estrategias de tratamiento utilizadas según la forma de presentación de ETV en cada grupo etario.

3.3. Evaluar la incidencia de complicaciones como recidiva tromboembólica, hemorragia y defunción en pacientes diagnosticados de ETV (EP y TVP) centenarios ( $\geq 100$  años) y muy jóvenes ( $< 25$  años) durante un período de seguimiento mínimo de 3 meses.

3.4. Identificar los posibles factores asociados a un mayor riesgo de recidiva, hemorragia o defunción en los pacientes centenarios y en los más jóvenes.

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1 Características del registro RIETE

El registro RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica) se inició en España en 2001 para recoger información de las características clínicas, patrones terapéuticos y resultados de los pacientes con ETV. RIETE consiste en un registro en desarrollo, internacional (España, Francia, Italia, Israel, Brasil, República de Macedonia), multicéntrico, prospectivo de pacientes consecutivos que se presentan con un evento tromboembólico venoso agudo sintomático confirmado por pruebas objetivas<sup>(116,117)</sup>. Datos de este registro se han utilizado para evaluar los resultados después de ETV, como la frecuencia de recurrencia, sangrado, mortalidad y factores de riesgo para estos resultados.

Los datos se recogen en un formulario informatizado completado en cada hospital participante y se remiten a un centro coordinador centralizado a través de una dirección “web” segura. El centro coordinador asigna a los pacientes un número de identificación único para mantener la confidencialidad del paciente y es el responsable del manejo de todos los datos.

La calidad de los datos se monitorizan de forma regular electrónicamente, incluyendo revisiones de los mismos para detectar inconsistencias o errores, que se resuelven contactando con los coordinadores locales. La calidad de los datos se monitorizan también a través de visitas periódicas a los hospitales participantes de organizaciones de investigación contratadas que comparan datos de archivo

con los datos remitidos.

#### 4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Son incluidos pacientes consecutivos con diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) sintomática, confirmada mediante pruebas objetivas (venografía de contraste o ecografía por sospecha de TVP; angiografía pulmonar, gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión o tomografía computarizada helicoidal por sospecha de EP) registrados en RIETE ( $\geq 100$  años y  $< 25$  años).

Son excluidos pacientes si están participando en un ensayo clínico terapéutico tomando medicación a ciegas, o si no estarán disponibles para un periodo de seguimiento de 3 meses. Todos los pacientes proporcionaron un consentimiento oral o escrito para su participación en el registro, de acuerdo a los requisitos de los comités de ética de cada hospital.

#### 4.3 Diseño del estudio

El estudio se ha realizado en dos trabajos diferenciados que posteriormente han sido publicados. El primero de ellos sobre la ETV en pacientes  $\geq 100$  años<sup>(118)</sup> y el segundo trabajo en la ETV en  $< 25$  años<sup>(119)</sup>.

En el primer trabajo sobre ETV en centenarios, fueron incluidos solamente pacientes  $\geq 100$  años.

El resultado principal fue la tasa de recidivas de ETV y hemorragia mayor durante el curso de terapia anticoagulante.

Los resultados secundarios fueron la EP fatal y hemorragia fatal.

Las complicaciones hemorrágicas se clasificaron como “mayor” si fueron manifiestas y requirieron una transfusión de 2 concentrados de hemáties o más, o si trataba de un sangrado retroperitoneal, espinal o intracraneal, o cuando fueron fatales.

La hemorragia “menor” se definió como cualquier hemorragia que requiera asistencia médica pero no cumple criterios de hemorragia mayor.

Las causas de muerte fueron asignadas por los médicos que atendieron a los pacientes.

Sangrado fatal se definió como cualquier muerte que apareciera < 10 días después de un episodio de hemorragia mayor, en ausencia de una causa de muerte alternativa.

La EP fatal, en ausencia de autopsia, se definió como cualquier muerte que apareciera <10 días después del diagnóstico de EP, en ausencia de una causa de muerte alternativa.



En el segundo trabajo fueron incluidos pacientes con ETV muy jóvenes, en concreto pacientes menores de 25 años.

Se registraron las características clínicas de los pacientes (datos demográficos, comorbilidades, factores de riesgo para ETV, medicaciones concomitantes, terapia inicial y a largo plazo y resultados durante la anticoagulación).

El resultado principal fue la EP fatal.

Los resultados secundarios fueron las recidivas de ETV y eventos hemorrágicos mayores que aparecen durante el curso de anticoagulación.

La EP fatal, en ausencia de autopsia, se definió como cualquier muerte que apareciera <10 días después del diagnóstico de EP, en ausencia de una causa de muerte alternativa.

Las complicaciones hemorrágicas se clasificaron como “graves” si eran manifiestas y requirieron una transfusión de 2 concentrados de hematíes o más, o fueron retroperitoneales, espinales o intracraneales, o cuando fueron fatales.

El sangrado fatal se definió como cualquier muerte que ocurra < 10 días después de un episodio de hemorragia mayor, en ausencia de otra causa de muerte.

#### 4.4 Variables a estudio y definiciones

Tanto en el estudio de centenarios como en el de los más jóvenes se utilizaron las mismas variables a estudio registradas en RIETE.

Las características basales de los pacientes; el estado clínico que incluye comorbilidades como enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, hemorragia mayor reciente, anemia o niveles de creatinina; factores de riesgo para ETV; trombotoprofilaxis recibida antes de ETV (fármaco, dosis y duración); el tratamiento recibido en el diagnóstico de ETV; y el resultado durante el curso de tratamiento.

##### Definiciones:

Los pacientes inmovilizados se definieron como pacientes no quirúrgicos que han sido inmovilizados (es decir, reposo total en cama con privilegio de baño) durante  $\geq 4$  días en el periodo de 2 meses previos al diagnóstico de ETV.

Pacientes quirúrgicos se definieron como aquellos que se habían sometido a una operación en los 2 meses anteriores al episodio de ETV.

El cáncer activo se definió como cáncer recién diagnosticado o al recibir tratamiento antineoplásico de cualquier tipo (por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, tratamiento de soporte o terapias combinadas).

Se consideró hemorragia reciente en aquellos pacientes que sufrieron hemorragias graves < 30 días antes del episodio de ETV.

La anemia se definió como una cifra de hemoglobina < 13 g/dl para hombres y <12 g/dl en mujeres.

En el registro de pacientes muy jóvenes < 25 años, los pacientes que inicialmente se presentaban como EP se evaluaron de acuerdo con la escala PESI y su versión simplificada, sPESI.

El PESI se desarrolló para estimar la mortalidad a 30 días en pacientes ambulatorios con EP<sup>(33)</sup>. Contiene 11 variables (5 de ellas también incluidas en la escala de RIETE): edad, sexo, antecedentes de cáncer, insuficiencia cardiaca crónica, enfermedad pulmonar crónica, frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica (PAS), frecuencia respiratoria, temperatura, alteración del estado mental y niveles de saturación de oxihemoglobina arterial.

Los pacientes que puntúan  $\leq 65$  puntos se consideran de muy bajo riesgo y aquellos que puntúan  $\leq 85$  puntos de bajo riesgo. El sPESI es una versión simplificada del PESI en el que se eliminaron algunas variables de la escala original (sexo, frecuencia respiratoria, temperatura y estado mental alterado) y se simplificó el sistema de puntuación. Los pacientes que puntúan cero puntos se consideran de bajo riesgo<sup>(120)</sup>.

## 4.5 Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos de acuerdo con la práctica clínica de cada hospital participante y no estuvieron sujetos a ninguna intervención predeterminada. Durante el seguimiento se prestó especial atención a cualquier signo o síntoma que sugiera recurrencia de ETV o complicaciones hemorrágicas. Cada episodio de TVP o EP recidivante clínicamente sospechoso se documentó mediante imágenes objetivas repetidas (ecografía, venografía, TAC o angiografía pulmonar). La mayoría de los resultados se clasificaron según los informes de los centros clínicos. Sin embargo, si el personal del centro coordinador no estaba seguro de cómo clasificar un resultado informado, ese evento fue revisado por un comité adjudicador central (menos del 10% de eventos).

## 4.6 Análisis estadístico

Análisis estadístico del trabajo de ETV en los centenarios:

En primer lugar, los odds ratios y los intervalos de confianza correspondientes del 95% fueron calculados para comparar las características basales de los pacientes que inicialmente se presentaban con EP o TVP sólo. Luego, el resultado durante el curso de la terapia anticoagulante (en términos de tasa de recurrencias de ETV, hemorragia mayor, hemorragia menor y muerte) también se comparó usando la tasa de frecuencia y los intervalos de confianza del 95%. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  estadísticamente significativo. Todos los análisis se completaron con el Programa de Paquete Estadístico de Ciencias Sociales (SPSS) (versión 13.0. para Windows, 2004 SPSS Inc. Chicago, Illinois, Estados Unidos) y Epidat 3.1.

## Análisis estadístico del trabajo de ETV en los más jóvenes:

Se informaron las frecuencias y los porcentajes para las variables categóricas y la media o mediana para las variables continuas (según su distribución). Se evaluaron las diferencias de género en las características basales y las estrategias de tratamiento de pacientes con ETV menores de 25 años. Luego, sus resultados durante el curso de la terapia anticoagulante se compararon usando una relación de riesgo e intervalos de confianza del 95%. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se completaron con el Programa de Paquete Estadístico de Ciencias Sociales (SPSS) (versión 21.0. para Windows, 2004 SPSS Inc. Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## 5. RESULTADOS

En el primer trabajo realizado sobre ETV en pacientes centenarios los resultados obtenidos fueron los siguientes:

De 61.173 pacientes incluidos en RIETE hasta enero de 2016, 47 (0.08%) tenían una edad  $\geq 100$  años. De éstos, 21 se presentaron inicialmente con EP (con o sin TVP concomitantemente) y 26 se presentaron con TVP sola. La mayoría eran mujeres (79%), y muchos tenían enfermedades subyacentes como insuficiencia cardiaca crónica 14 (30%), enfermedad pulmonar crónica 6 (13%), cáncer 5 (11%), niveles de aclaramiento de creatinina  $<$  de 30 ml/min 35 (74%), anemia 30 (64%), y recuento anormal de plaquetas 7 (15%) (Tabla 5).

Dieciséis pacientes (34%) estaban usando tratamiento antiplaquetario al inicio del estudio, y 6 (13%) estaban tomando corticoides o antiinflamatorios no esteroideos (Tabla 5).

Veinticuatro pacientes (51%) habían sido inmovilizados durante al menos 4 días antes del desarrollo de la ETV: 4 permanecieron en la cama durante un período  $<$  7 días, 8 durante 1-8 semanas, y 12 durante más de 2 meses. De éstos, la mayoría (70%) estaban inmovilizados en su domicilio, 24% en centros de larga estancia y sólo un paciente había estado inmovilizado en el hospital. De todos ellos, únicamente 3 pacientes habían recibido tromboprolifaxis (Tabla 6).

**Tabla 5. Características clínicas de pacientes  $\geq 100$  años con ETV de acuerdo a la forma de presentación inicial registrados en RIETE.**

	<b>Embolia pulmonar</b>	<b>Trombosis venosa profunda</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>valor de p</b>
<b>Número de pacientes</b>	<b>21</b>	<b>26</b>		
<b>Características clínicas</b>				
Género (hombre)	5 (24%)	5 (19%)	1.31 (0.32-5.32)	0.734
Edad media (años $\pm$ DS)	100 $\pm$ 1	100 $\pm$ 1		0.819
Peso (kg $\pm$ DS)	60 $\pm$ 14	61 $\pm$ 12		0.890
<b>Condiciones basales</b>				
<b>Insuficiencia cardiaca crónica</b>	<b>10 (48%)</b>	<b>4 (15%)</b>	<b>5.00 (1.27-19.6)</b>	<b>0.025</b>
Enfermedad pulmonar crónica	3 (14%)	3 (12%)	1.28 (0.23-7.10)	1.000
Niveles CrCl<30 mL/min	15 (71%)	20 (77%)	0.75 (0.20-2.79)	0.744
Sangrado mayor reciente	0	0	-	-
Anemia	12 (57%)	18 (69%)	0.59 (0.18-1.97)	0.543
Recuento de plaquetas < 100,000/ $\mu$ L	2 (9.5%)	1 (3.8%)	2.63 (0.22-31.2)	0.579
Recuento de plaquetas > 450,000/ $\mu$ L	2 (9.5%)	2 (7.7%)	1.26 (0.16-9.81)	1.000
<b>Medicaciones concomitantes</b>				
Antiplaquetarios	7 (37%)	9 (39%)	0.91 (0.26-3.18)	1.000
Corticoides	1 (5.3%)	2 (8.7%)	0.58 (0.05-6.98)	1.000
AINEs	0	3 (13%)	-	0.239

**Tabla 6. Factores de riesgo de pacientes  $\geq 100$  años con ETV de acuerdo a la forma de presentación inicial registrados en RIETE.**

	<b>Embolia pulmonar</b>	<b>Trombosis venosa profunda</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>valor de p</b>
<b>Número de pacientes</b>	<b>21</b>	<b>26</b>		
<b><i>Factores de riesgo para EP</i></b>				
Postoperatorio	1 (4.8%)	2 (7.7%)	0.60 (0.05-7.11)	1.000
Cáncer	2 (9.5%)	3 (12%)	0.81 (0.12-5.34)	1.000
Inmovilización $\geq 4$ días	11 (52%)	13 (50%)	1.10 (0.35-3.48)	1.000
Duración de inmovilización,				
Menos de 7 días	1 (9.1%)	3 (23%)	0.33 (0.03-3.77)	0.596
1-8 semanas	6 (55%)	2 (15%)	6.60 (0.97-44.9)	0.082
>8 semanas	4 (36%)	8 (62%)	0.36 (0.07-1.88)	0.414
Sitio de inmovilización,				
Hospital	1 (9.1%)	0	-	0.478
Domicilio	9 (82%)	7 (54%)	3.21 (0.47-21.8)	0.371
Centros de larga estancia	1 (9.1%)	5 (38%)	0.14 (0.01-1.47)	0.155
Profilaxis de ETV				
Sí	3 (23%)	0	-	0.078
Ninguno de los anteriores (no provocado)	7 (33%)	8 (31%)	1.13 (0.33-3.85)	1.000
Episodio anterior de ETV	5 (24%)	4 (15%)	1.72 (0.40-7.43)	0.486



**Abreviaturas:** DS, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; CrCl, aclaramiento de creatinina; AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; EP, embolismo pulmonar; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; TVP, trombosis venosa profunda; IC, intervalo de confianza.

La mayoría de pacientes (94%) fueron tratados inicialmente con HPBM a plenas dosis terapéuticas (media,  $168 \pm 39$  UI/kg/día), tres (6.4%) recibieron heparina no fraccionada, y ningún paciente recibió trombolíticos, nuevos anticoagulantes orales o se sometieron a un filtro de vena cava (Tabla 7).

Posteriormente, 14 pacientes (30%) cambiaron el tratamiento a antagonistas de la vitamina K y 29 (62%) recibieron tratamiento a largo plazo con HPBM (media,  $148 \pm 49$  UI/kg/día). La duración promedio de la terapia anticoagulante fue de 131 días (mediana 102), un poco más largo en aquellos que inicialmente se presentaban como EP que en aquellos que se presentaban como TVP sola.

**Tabla 7. Estrategias de tratamiento de acuerdo a la forma de presentación.**

	<b>Embolia pulmonar</b>	<b>Trombosis venosa profunda</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Número de pacientes</b>	<b>21</b>	<b>26</b>		
<b>Terapia inicial,</b>				
Heparina de bajo peso molecular	20 (95%)	24 (92%)	1.67 (0.14-19.8)	1.000
Dosis media HPBM (UI/kg/día)	167±47	170±34		0.811
Heparina no fraccionada	1 (4.8%)	2 (7.7%)	0.60 (0.05-7.11)	1.000
Dosis media de HNF (UI/kg/día)	404	452±68		0.668
NACOs	0	0		
Trombolíticos	0	0		
Filtro de vena cava	0	0		
<b>Terapia largo plazo,</b>				
Heparina de bajo peso molecular	11 (52%)	18 (69%)	0.49 (0.15-1.61)	0.366
Dosis media HPBM (UI/kg/día)	150±60	147±48		0.877
Antagonistas vitamina K	9 (43%)	5 (19%)	3.15 (0.86-11.6)	0.112
Fondaparinux	0	0		
Rivaroxaban	0	0		
<b>Duración de tratamiento,</b>				
Duración media (días±DS)	163±167	113±85		0.194
Duración media (RIQ)	111 (69-182)	94 (81-140)		0.192

**Abreviaturas:** DS, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico; HPBM, heparina de bajo peso molecular; HNF, heparina no fraccionada; UI, unidad internacional; NACOs, nuevos anticoagulantes orales; IC, intervalo de confianza.

Durante el curso de anticoagulación la mortalidad fue elevada (15/47; 32%). Un paciente murió por EP inicial, uno murió por EP recurrente, uno tuvo una muerte repentina inesperada (pero se descartó EP), y 12 murieron por otras causas (Tabla 8). Desafortunadamente, no conocemos la causa de muerte de los 8 pacientes que murieron en su domicilio, varias semanas después del alta. Ningún paciente tuvo hemorragia mayor y 5 pacientes tuvieron hemorragia menor (2 urinaria, 2 hematoma y 1 menorragia).

**Tabla 8. Resultados clínicos durante el curso de anticoagulación (eventos expresados por 100 pacientes-año).**

	Embolia pulmonar		Trombosis venosa profunda		Rate ratio (IC 95%)
	N	Eventos por 100 pacientes-año	N	Eventos por 100 pacientes-año	
<b>Número de pacientes</b>	<b>21</b>		<b>26</b>		
<b>Eventos,</b>					
EP recurrente	0	0	1	12.3 (0.62-60.7)	-
Sangrado menor	3	39.9 (10.2-109)	2	26.3 (4.42-87.0)	1.51 (0.23-12.7)
Sitios de sangrado menor,					
Hematoma	1	10.8 (0.54-53.2)	1	12.3 (0.62-60.9)	0.87 (0.02-34.1)
Urológico	1	11.0 (0.55-54.1)	1	13.1 (0.66-64.8)	0.83 (0.02-32.6)
Menorragia	1	12.6 (0.63-62.0)	0	0	-
Muerte	7	74.4 (32.5-147)	8	98.5 (45.7-187)	0.76 (0.26-2.15)
Causas de muerte,					
EP inicial	1	10.6 (0.53-52.4)	0	0	-
EP recurrente	0	0	1	12.3 (0.62-60.7)	-
Inesperado	1	10.6 (0.53-52.4)	0	0	-
Insuficiencia cardiaca	0	0	1	12.3 (0.62-60.7)	-
Infección	0	0	1	12.3 (0.62-60.7)	-
Fallo multiorgánico	1	10.6 (0.53-52.4)	0	0	-
Desconocida	4	42.5 (13.5-103)	4	49.2 (15.7-119)	0.86 (0.19-3.83)
Otras	0	0	1	12.3 (0.62-60.7)	-

**Abreviaturas:** EP, embolia pulmonar; IC, intervalo de confianza.

En el segundo trabajo realizado sobre ETV en pacientes muy jóvenes <25 años los resultados obtenidos fueron los siguientes:

De los 76.719 pacientes incluidos en RIETE desde marzo de 2001 hasta enero de 2018, 1.571 (2%) tenían una edad entre 10-24 años. De éstos, 989 (63%) eran mujeres y 669 (43%) se presentaron con EP (con o sin TVP de forma concomitante). La mayoría de las mujeres (69%) usaban estrógenos, el 10% estaban embarazadas (o postparto) y el 12% tenían ETV no provocada. Además, la mayoría (59%) de los hombres tenían ETV no provocada (Tabla 9). Pocos pacientes tuvieron cáncer u otras comorbilidades, sin diferencias de género.

La mitad de los pacientes (mujeres 51%, hombres 49%) se sometieron a pruebas de trombofilia, el hallazgo más frecuente encontrado fue el Factor V Leiden en 18%, mutación de protrombina en 11% y síndrome antifosfolípido en el 11%. No hubo diferencias de género relevantes, pero la mutación del factor V Leiden se encontró con menos frecuencia en pacientes que inicialmente se presentaron con EP que en aquellos con TVP (odds ratio [OR]: 0.46; IC del 95%: 0,31 a 0,69) (Tabla 10).

**Tabla 9. Características clínicas y factores de riesgo, de acuerdo al género y forma de presentación inicial de ETV.**

	<b>EP aguda Mujeres</b>	<b>EP aguda Hombres</b>	<b>TVP aguda Mujeres</b>	<b>TVP aguda Hombres</b>
<b>Número de pacientes</b>	<b>474</b>	<b>195</b>	<b>515</b>	<b>387</b>
<b>Características clínicas,</b>				
Edad media (años±DS)	21.1±2.3	20.8±2.6	20.9±2.7	20.8±2.8
Mediana (años, RIQ)	21 (19-23)	21 (19-23)	22 (19-23)	21 (19-23)
Adolescentes (edad 10-19 años)	128 (27%)	58 (30%)	139 (27%)	126 (33%)
<b>Peso corporal (media kg±DS)</b>	<b>69±17</b>	<b>83±21<sup>‡</sup></b>	<b>65±15</b>	<b>78±18<sup>‡</sup></b>
<b>Factores de riesgo,</b>				
Cáncer activo	6 (1.3%)	7 (3.6%)	16 (3.1%)	17 (4.4%)
<b>Inmovilización ≥4 días</b>	<b>46 (9.7%)</b>	<b>38 (19%)<sup>‡</sup></b>	<b>77 (15%)</b>	<b>80 (21%)*</b>
<b>Cirugía</b>	<b>44 (9.3%)</b>	<b>40 (21%)<sup>‡</sup></b>	<b>56 (11%)</b>	<b>44 (11%)</b>
<b>Uso de estrógenos</b>	<b>363 (77%)</b>	<b>4 (2.1%)<sup>‡</sup></b>	<b>317 (62%)</b>	<b>2 (0.52%)<sup>‡</sup></b>
Embarazo o postparto	34 (7.2%)	0	67 (13%)	0
Viaje prolongado	17 (3.6%)	9 (4.6%)	13 (2.5%)	11 (2.8%)
<b>Ninguno de los anteriores (no provocado)</b>	<b>47 (9.9%)</b>	<b>101 (52%)<sup>‡</sup></b>	<b>75 (15%)</b>	<b>240 (62%)<sup>‡</sup></b>
<b>Episodio previo de ETV</b>	<b>22 (4.6%)</b>	<b>15 (7.7%)</b>	<b>15 (2.9%)</b>	<b>39 (10%)<sup>‡</sup></b>

Diferencias de género: \*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

**Abreviaturas:** DS, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; CrCl, aclaramiento de creatinina; EP, embolia pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda.

**Tabla 10. Comorbilidades y test de trombofilia, de acuerdo al género y forma de presentación inicial de ETV.**

	EP aguda Mujeres	EP aguda Hombres	TVP aguda Mujeres	TVP aguda Hombres
<b>Número de pacientes</b>	<b>474</b>	<b>195</b>	<b>515</b>	<b>387</b>
<b>Comorbilidades,</b>				
Enfermedad pulmonar crónica	11 (2.3%)	3 (1.5%)	9 (1.7%)	7 (1.8%)
<b>Insuficiencia cardiaca crónica</b>	<b>0</b>	<b>4 (2.1%)<sup>†</sup></b>	<b>1 (0.19%)</b>	<b>1 (0.26%)</b>
Sangrado reciente mayor	7 (1.5%)	2 (1.0%)	6 (1.2%)	3 (0.78%)
Diabetes	2 (0.59%)	1 (0.75%)	5 (1.6%)	1 (0.41%)
Hipertensión	7 (2.1%)	5 (3.7%)	5 (1.6%)	6 (2.5%)
<b>Analítica de sangre basal,</b>				
<b>Anemia</b>	<b>139 (29%)</b>	<b>45 (23%)</b>	<b>161 (31%)</b>	<b>89 (23%)<sup>†</sup></b>
Recuento de plaquetas <100,000/μL	6 (1.3%)	2 (1.0%)	9 (1.8%)	7 (1.8%)
<b>Niveles de CrCl (mL/min)</b>	<b>120±41</b>	<b>145±52<sup>‡</sup></b>	<b>112±38</b>	<b>140±43<sup>‡</sup></b>
<b>Test de trombofilia,</b>				
<i>Número de pacientes testado</i>	<b>240</b>	<b>89</b>	<b>263</b>	<b>194</b>
Factor V Leiden	30 (13%)	8 (9.0%)	61 (23%)	40 (21%)
Mutación protombina	36 (15%)	8 (9.0%)	22 (8.4%)	21 (11%)
Deficiencia proteína C	6 (2.5%)	2 (2.2%)	2 (0.76%)	4 (2.1%)
Deficiencia proteína S	9 (3.8%)	5 (5.6%)	10 (3.8%)	8 (4.1%)
<b>Deficiencia antitrombina</b>	<b>3 (1.3%)</b>	<b>2 (2.2%)</b>	<b>2 (0.76%)</b>	<b>10 (5.2%)<sup>†</sup></b>
<b>Síndrome antifosfolípido</b>	<b>18 (7.5%)</b>	<b>15 (17%)*</b>	<b>26 (9.9%)</b>	<b>27 (14%)</b>

Diferencias de género: \*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

**Abreviaturas:** DS, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico; ETV, enfermedad tromboembólica venosa; CrCl, aclaramiento de creatinina; EP, embolia pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda.

Casi una de cada dos mujeres (48%) y uno de cada tres hombres (34%) se presentó inicialmente con EP (en comparación con la TVP). Entre los pacientes con EP aguda, las mujeres tenían más probabilidades de manifestar disnea (odds ratio [OR]: 1.58; IC 95%: 1.11–2.25), presentar síncope (OR: 1.78; 95% CI: 1.03–3.20), y tener taquicardia (OR: 2.01; 95% IC: 1.31-3.16) o hipotensión (OR: 1.87; IC 95%: 1.04-3.55) en comparación con hombres (tabla 11).

En general, la mayoría (87%) de los pacientes con EP tenían niveles de saturación de oxígeno  $\geq 90\%$  al inicio, la mayoría (68%) tenían niveles  $\geq 95\%$ . La gran mayoría (97%) de los pacientes con EP en ambos subgrupos fueron de bajo riesgo según la puntuación PESI, muchos (90%) de muy bajo riesgo (tabla 11).

Sin embargo, la proporción de pacientes con bajo riesgo de acuerdo con sPESI fue menor en mujeres (59% frente a 72%; OR: 0.54; IC 95%: 0.38–0.78) (tabla 11).

Entre los pacientes que inicialmente se presentaron con TVP, las mujeres tenían menos probabilidades de tener TVP en extremidad superior (OR: 0,44; IC del 95%: 0,32 a 0,62), TVP del lado derecho (OR: 0,66; IC 95%: 0,51-0,870) o TVP bilateral (OR: 0,31; IC 95%: 0.14–0.66) que los hombres (tabla 11).

No hubo diferencias de género en los medicamentos prescritos, dosis o duración de la terapia anticoagulante (tabla 12).



**Tabla 11. Signos y síntomas de ETV, de acuerdo al género y forma de presentación inicial de ETV.**

	<b>EP aguda Mujeres</b>	<b>EP aguda Hombres</b>	<b>TVP aguda Mujeres</b>	<b>TVP aguda Hombres</b>
<b>Número de pacientes</b>	<b>474</b>	<b>195</b>	<b>515</b>	<b>387</b>
<b>Características clínicas,</b>				
Para pacientes con EP,				
<b>Disnea</b>	<b>344 (73%)</b>	<b>122 (63%)*</b>	-	-
Dolor torácico	333 (70%)	136 (70%)	-	-
<b>Síncope</b>	<b>69 (15%)</b>	<b>17 (8.7%)*</b>	-	-
Hemoptisis	53 (11%)	32 (16%)	-	-
<b>Niveles de PAS&lt;100 mm Hg</b>	<b>60 (13%)</b>	<b>14 (7.2%)*</b>		
<b>Frecuencia cardiaca &gt;110 lpm</b>	<b>127 (28%)</b>	<b>30 (16%)†</b>	-	-
Niveles sat O <sub>2</sub> <95% (N=301)	69 (33%)	31 (35%)		
Niveles sat O <sub>2</sub> <90% (N=301)	26 (12%)	12 (13%)	-	-
PESI ≤85 puntos	459 (97%)	189 (97%)	-	-
PESI ≤65 puntos	423 (89%)	175 (90%)	-	-
<b>sPESI &lt;1 points</b>	<b>278 (59%)</b>	<b>141 (72%)‡</b>	-	-
Pruebas diagnósticas,				
Rx de tórax	356 (75%)	142 (73%)	-	-
Gammagrafía V/Q	90 (19%)	34 (17%)	-	-
TAC	406 (86%)	175 (90%)	-	-
Para pacientes con TVP,				
<b>TVP extremidades superiores</b>	-	-	<b>72 (14%)</b>	<b>104 (27%)‡</b>
<b>TVP lado derecho</b>	-	-	<b>176 (34%)</b>	<b>170 (44%)†</b>
<b>TVP bilateral</b>	-	-	<b>10 (1.9%)</b>	<b>23 (5.9%)†</b>

Diferencias de género: \*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

**Abreviaturas:** EP, embolia pulmonar; PESI, índice de severidad embolia pulmonar; sPESI, PESI simplificado; PAS, presión arterial sistólica; lpm, latidos por minuto; TVP, trombosis venosa profunda; DS, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico; HPBM, heparina de bajo peso molecular; UI, unidades internacionales.

**Tabla 12. Tratamiento de ETV, de acuerdo al género y forma de presentación inicial de ETV.**

	EP aguda Mujeres	EP aguda Hombres	TVP aguda Mujeres	TVP aguda Hombres
<b>Número de pacientes</b>	<b>474</b>	<b>195</b>	<b>515</b>	<b>387</b>
<b>Duración de terapia anticoagulante,</b>				
<b>Media días (±DS)</b>	<b>284±353</b>	<b>357±461*</b>	<b>243±264</b>	<b>296±484</b>
Mediana días (RIQ)	191 (126-294)	207 (127-378)	177 (105-257)	175 (104-265)
<b>Terapia inicial,</b>				
Heparina de bajo peso molecular	372 (78%)	145 (74%)	460 (89%)	331 (86%)
Heparina no fraccionada	49 (10%)	25 (13%)	18 (3.5%)	15 (3.9%)
Trombolíticos	27 (5.7%)	9 (4.6%)	5 (0.97%)	9 (2.3%)
<b>Fondaparinux</b>	<b>12 (2.5%)</b>	<b>6 (3.1%)</b>	<b>13 (2.5%)</b>	<b>20 (5.2%)*</b>
Anticoagulantes orales directos	9 (1.9%)	9 (4.6%)	18 (3.5%)	9 (2.3%)
Filtro de vena cava inferior	11 (2.3%)	11 (5.6%)	11 (2.1%)	6 (1.6%)
<b>Terapia largo plazo,</b>				
Antagonistas vitamin K	354 (75%)	152 (78%)	362 (70%)	267 (69%)
Heparina bajo peso molecular	56 (12%)	15 (7.7%)	103 (20%)	87 (22%)
Anticoagulantes de acción directa	53 (11%)	25 (13%)	46 (8.9%)	27 (7.0%)

Diferencias de género: \*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

**Abreviaturas:** EP, embolia pulmonar; PESI, índice de severidad embolia pulmonar; sPESI, PESI simplificado; PAS, presión arterial sistólica; lpm, latidos por minuto; TVP, trombosis venosa profunda; DS, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico; HPBM, heparina de bajo peso molecular; UI, unidades internacionales.

Durante el curso de anticoagulación (mediana, 192 días), 20 pacientes tuvieron EP recurrente, 22 tuvieron TVP recurrente, 17 tuvieron hemorragia grave (incluidos 4 casos de sangrado retroperitoneal y 3 de ellos, menorragia) y 10 pacientes murieron (3 fallecieron de la EP). Las mujeres tuvieron una tasa significativamente mayor de hemorragia mayor (cociente de riesgo [HR]: 3.31; IC 95%: 1.03–14.4), una tasa similar de recurrencias de EP (HR: 0,70; IC del 95%: 0,28–1,72), hemorragia no grave (HR: 1,42; IC del 95%: 0,67-3,16) o mortalidad (HR: 1,65; IC del 95%: 0,43-7,87) y una tasa más baja de recurrencias de TVP (HR: 0,25; IC del 95%: 0,09 a 0,63) que los hombres (Tabla 13). La tasa de recurrencias de ETV (combinando TVP y eventos de EP) también fue menor en mujeres (HR: 0,40; IC del 95%: 0,21-0,76).

Durante la anticoagulación, las mujeres tuvieron tantas recurrencias de ETV como eventos hemorrágicos (15 vs. 14 eventos), pero los hombres tuvieron muchas más recurrencias de ETV que sangrados mayores (25 contra 3 eventos), como se muestra en la Fig. 3.

En el análisis multivariable, la influencia del género en el riesgo de recurrencia de ETV (HR: 1,41; IC del 95%: 0,63–3,12) o hemorragia grave (HR: 0,50; IC del 95%: 0,14-1,82) ya no fue estadísticamente significativo (Tabla 14).

Diez pacientes de 10 a 24 años (0,64%) murieron durante la anticoagulación. Seis de ellos (60%) habían presentado inicialmente EP y cuatro con TVP sólo. Las causas más frecuentes de muerte fueron: fatalidad de la EP inicial (n = 3), cáncer diseminado (n = 3) e insuficiencia respiratoria debido a causas distintas de la EP

(n = 2). Ningún paciente murió de hemorragia. Dos pacientes con EP mortal murieron en el mismo día del diagnóstico, uno murió 5 días después. Puntuaron 66, 44 y 89 puntos en la escala PESI, y los tres pacientes con EP fatal usaban terapia hormonal.

**Tabla 13. Resultados clínicos durante el curso de anticoagulación, de acuerdo a la presentación inicial de ETV y género.**

	Mujeres		Hombres		Hazard ratio para mujeres comparado con hombres (95% CI)
	N	Eventos por 100 pacientes-año	N	Eventos por 100 pacientes-año	
<b>Número de pacientes</b>	<b>989</b>		<b>582</b>		
EP recurrente	10	1.43 (0.72-2.54)	10	2.04 (1.04-3.63)	0.70 (0.28-1.72)
TVP recurrente	6	<b>0.85 (0.35-1.77)</b>	16	<b>3.35 (1.98-5.32)</b>	<b>0.25 (0.09-0.63)</b>
ETV recurrente	15	<b>2.16 (1.26-3.49)</b>	25	<b>5.36 (3.54-7.79)</b>	<b>0.40 (0.21-0.76)</b>
<b>Sangrado mayor</b>	14	<b>1.98 (1.13-3.24)</b>	3	<b>0.60 (0.15-1.63)</b>	<b>3.31 (1.03-14.4)</b>
<i>Sitios de sangrado</i>					
Retroperitoneal	3	0.42 (0.11-1.15)	1	0.20 (0.01-0.98)	2.12 (0.23-55.9)
Menorragia	3	0.42 (0.11-1.15)	0	-	-
Hematoma	1	0.14 (0.01-0.69)	1	0.20 (0.01-0.98)	0.71 (0.02-27.6)
Gastrointestinal	2	0.28 (0.05-0.93)	0	-	-
Intracraneal	1	0.14 (0.01-0.69)	0	-	-
Sangrado no mayor	20	2.87 (1.80-4.35)	10	2.02 (1.03-3.61)	1.42 (0.67-3.16)
<i>Sitios de sangrado</i>					
Menorragia	13	1.86 (1.04-3.10)	0	-	-
Hematoma	0	-	3	0.60 (0.15-1.63)	-
Hemoptisis	0	-	3	0.59 (0.15-1.62)	-
Gastrointestinal	2	0.28 (0.05-0.93)	0	-	-
Muerte	7	0.98 (0.43-1.95)	3	0.59 (0.15-1.62)	1.65 (0.43-7.87)
<i>Causas de muerte</i>					
Embolismo pulmonar	2	0.28 (0.05-0.93)	1	0.20 (0.01-0.98)	1.42 (0.11-41.8)
Cáncer diseminado	2	0.28 (0.05-0.93)	1	0.20 (0.01-0.98)	1.42 (0.11-41.8)
Insuficiencia respiratoria	2	0.28 (0.05-0.93)	0	-	-

**Abreviaturas:** EP, embolia pulmonar; TVP, trombosis venosa profunda; ETV, tromboembolismo venoso; IC, intervalos de confianza.

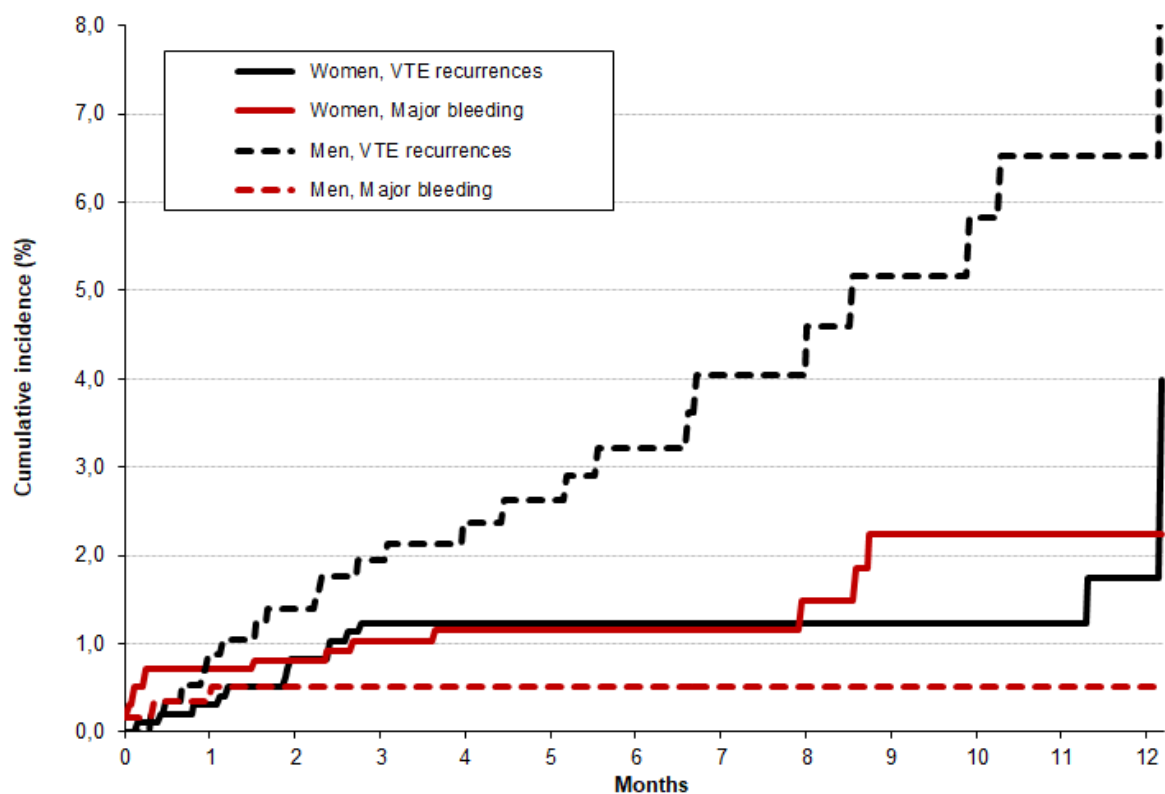
**Tabla 14. Análisis uni y multivariable para recurrencias de ETV y hemorragia mayor durante el curso de anticoagulación. Resultados expresados hazard ratio e intervalos de confianza 95% (entre paréntesis).**

	Recurrencias ETV		Sangrado mayor	
	Univariable	Multivariable	Univariable	Multivariable
<b>Características clínicas,</b>				
Género masculino	2.69 (1.41-5.12) <sup>†</sup>	1.41 (0.63-3.12)	0.36 (0.10-1.25)	0.50 (0.14-1.82)
Edad 10-19 años	0.83 (0.41-1.70)	-	0.75 (0.25-2.31)	-
Peso corporal <60 kg	0.89 (0.42-1.88)	-	0.87 (0.28-2.68)	-
<b>Presentación inicial de ETV,</b>				
<b>Embolismo pulmonar</b>	<b>0.66 (0.34-1.26)</b>	-	<b>3.09 (1.09-8.77)*</b>	<b>3.60 (1.24-10.4)*</b>
<b>Factores de riesgo,</b>				
Uso de estrógenos	0.23 (0.10-0.55) <sup>‡</sup>	-	1.15 (0.44-2.98)	-
Inmovilización ≥4 días	0.15 (0.02-1.09)	-	0.76 (0.17-3.34)	-
Postoperatorio	1.63 (0.68-3.90)	-	1.72 (0.49-5.99)	-
Embarazo o postparto	1.22 (0.38-3.96)	-	3.21 (0.92-11.2)	3.00 (0.87-10.1)
Cáncer activo	3.91 (1.36-11.2)*	4.06 (0.96-17.2)	0.05 (0.00-466)	-
<b>No provocado</b>	<b>3.96 (2.06-7.61)<sup>‡</sup></b>	<b>3.39 (1.09-10.5)*</b>	<b>0.70 (0.23-2.14)</b>	-
Anterior ETV	2.64 (1.17-5.93)*	-	0.87 (0.11-6.59)	-
<b>Comorbilidades,</b>				
Enfermedad pulmonar crónica	0.05 (0.00-495)	-	3.13 (0.41-23.6)	-
Sangrado mayor reciente	0.05 (0.00-27504)	-	5.50 (0.73-41.4)	-
<b>Tests de sangre basales,</b>				
<b>Anemia</b>	<b>2.17 (1.16-4.05)*</b>	<b>2.54 (1.30-4.95)<sup>†</sup></b>	<b>2.95 (1.14-7.64)*</b>	-
<b>Recuento de plaquetas &lt;100,000/μL</b>	<b>2.11 (0.29-15.4)</b>	-	<b>9.81 (2.24-42.9)<sup>†</sup></b>	<b>10.1 (2.19-46.3)<sup>†</sup></b>
Niveles de CrCl <60 mL/min	3.53 (0.48-25.8)	-	7.43 (0.98-56.4)	-

\*p <0.05; †p <0.01; ‡p <0.001.

**Abreviaturas:** EP, embolismo pulmonar; PAS, presión arterial sistólica; lpm, latidos por minuto; PESI, índice de severidad embolia pulmonar; sPESI, PESI simplificado; ETV, tromboembolismo venoso; CrCl, aclaramiento de creatinina; OR, odds ratio; IC, intervalos de confianza.

**Figura 3. Tasas acumuladas de recurrencias de ETV y sangrado mayor durante el curso de anticoagulación, de acuerdo al género.**



Días		30	90	180	240	360
Mujeres	Recurrencias ETV	3 (0.31%)	12 (1.24%)	12 (1.24%)	12 (1.24%)	13 (1.75%)
	Sangrado mayor	7 (0.71%)	10 (1.02%)	11 (1.15%)	12 (1.48%)	14 (2.23%)
Hombres	Recurrencias ETV	5 (0.87%)	11 (1.94%)	16 (3.21%)	19 (4.59%)	22 (6.53%)
	Sangrado mayor	3 (0.52%)	3 (0.52%)	3 (0.52%)	3 (0.52%)	3 (0.52%)



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 ETV EN PACIENTES CENTENARIOS

Los resultados de nuestro estudio basado en una serie de pacientes centenarios con diagnóstico confirmado de ETV, muestran que durante el tiempo de terapia anticoagulante no hubo ningún caso de hemorragia mayor, a pesar de presentar factores de riesgo hemorrágico como son la edad de los pacientes incluidos ( $\geq 100$  años), la presencia de insuficiencia renal grave en un porcentaje elevado de los pacientes (74%), anemia (64%), recuento anormal de plaquetas (15%) o la toma de fármacos antiplaquetarios (34%) al inicio del estudio. Sin embargo, dos pacientes fallecieron por EP<sup>(118)</sup>.

Por tanto con nuestros datos podríamos sugerir que no debemos variar la terapia anticoagulante estándar en pacientes de edad avanzada ( $\geq 100$  años) ya que de lo contrario aumentaría el riesgo de recurrencia de ETV.

Sin embargo éstos resultados difieren de otros datos que existen en la literatura, según un artículo publicado por Vasco y colaboradores en el que se incluyen 610 pacientes con diagnóstico confirmado de ETV con edad  $\geq 90$  años registrados en RIETE, la tasa de sangrado mayor durante el curso de anticoagulación fue 2 veces mayor que la tasa de recurrencias de ETV<sup>(121)</sup>.

En las últimas décadas se han desarrollado una serie de reglas de predicción clínica con el objetivo de estimar el riesgo de sangrado durante el curso de terapia

anticoagulante en pacientes con ETV o FA<sup>(41,52,67,122-125)</sup>, y en todas ellas se incluye el aumento de la edad como un predictor independiente de hemorragia mayor<sup>(118)</sup>.

La ausencia de eventos de sangrado mayor en ésta población de elevado riesgo no puede ser atribuida a las dosis de HPBM (ya que la mayoría de pacientes reciben dosis recomendadas normales). Desafortunadamente, no disponemos de información de los niveles de INR para la mayoría de pacientes que reciben antivitamina K como terapia a largo plazo. Se podría argumentar que una mayor proporción de resultados de INR podría caer fuera del rango INR objetivo y que esto podría resultar en una incidencia más baja de sangrado en nuestros pacientes. No podemos descartar esta posibilidad, sin embargo, con un control más deficiente de la intensidad de la terapia anticoagulante podríamos esperar una frecuencia relativa más alta de trombosis recurrente con la terapia de baja intensidad<sup>(118)</sup>.

El papel de los NACOs en ésta población todavía necesita ser estudiado con más profundidad ya que no tenemos pacientes incluidos que reciban tratamiento con éstos nuevos fármacos<sup>(118)</sup>.

Por otra parte, los avances en el conocimiento del diagnóstico y tratamiento de enfermedades conlleva un aumento de la esperanza de vida y por tanto un aumento en el número de centenarios.

En Estados Unidos la población centenaria se proyecta que se multiplique 6 veces para el año 2050<sup>(126)</sup>.

Debido a la prolongada esperanza de vida de éstos pacientes nos preguntamos si tienen vidas más saludables.

Estudios emergentes de centenarios encuentran que aunque algunos centenarios viven con enfermedad y disminución de capacidad funcional, muchos otros permanecen sanos y funcionales, una condición necesaria para la supervivencia a edades muy avanzadas<sup>(127,128)</sup>.

En un estudio realizado sobre causas de muerte en Inglaterra observaron que los centenarios tienen de forma más frecuente neumonía y fragilidad como causas de muerte certificadas y menos frecuente cáncer o cardiopatía isquémica como causas de muerte, en comparación con los pacientes de edad avanzada más jóvenes (80-84 años)<sup>(129)</sup>.

Si revisamos los datos de nuestros resultados tras el análisis realizado, observamos que nuestra serie de pacientes centenarios no tenía un porcentaje elevado de enfermedad pulmonar crónica (un 14% de los pacientes con EP y un 12% de los pacientes con TVP) y dentro de las causas de muerte de éstos pacientes no identificamos enfermedades crónicas. Fallecieron el 32% de los pacientes (15 pacientes); uno de ellos por EP inicial, otro por EP recurrente, otro de forma inesperada y 12 por otras causas.

En un estudio realizado sobre registros de autopsia en 40 pacientes  $\geq 100$  años en el Instituto de Medicina Forense de Viena, observaron una causa de muerte por fallo orgánico agudo en el 100% de los casos (enfermedades cardiovasculares 68%, enfermedades respiratorias 25%, enfermedades gastrointestinales 5% y enfermedad cerebrovascular 2%), siendo la EP la segunda causa más frecuente de muerte con un 15% de los casos, después del infarto agudo miocardio (38%), mientras que la hemorragia cerebral únicamente representaba el 2%. Además el 60% de ellos tenían buena salud antes de la muerte y aunque sufrieron de comorbilidades, éstas no fueron la causa de la muerte<sup>(130)</sup>.

Por ello podemos pensar que los pacientes centenarios que llegan a esa edad, en general, son personas sanas, con poca comorbilidad, menos enfermedades crónicas y la causa de muerte habitualmente suele ser aguda.

Como el estado de hipercoagulabilidad podría ser la base del incremento de la tendencia trombótica con la edad, se realizó un estudio en el que se incluyen 75 individuos sanos, 25 (casos) de más de 100 años y 50 (controles) de menos de 100 años. Se registraron medidas de los factores de coagulación, enzimas de coagulación, péptidos de activación, proteínas anticoagulantes y marcadores de fibrinólisis. Se encontró un aumento de los parámetros de coagulación en los pacientes centenarios, lo que sugiere que estos pacientes pueden tener un estado de hipercoagulabilidad. Pero este fenómeno es compatible con salud y longevidad, por lo tanto, los niveles elevados de marcadores de activación de coagulación en centenarios no necesariamente reflejan un elevado riesgo de trombosis venosa o arterial<sup>(131)</sup>.

Además, varios estudios han demostrado que los centenarios tienen mejor perfil cardiovascular que pacientes de mediana edad, esto indica que la longevidad puede estar relacionada con el bajo riesgo cardiovascular de los pacientes centenarios respecto a otros grupos de menor edad<sup>(132,133)</sup>.

Existen hipótesis que consideran que existe una combinación de factores genéticos y estilo de vida en éstos pacientes<sup>(133)</sup>.

Solamente unas pocas variables genéticas han sido encontradas como influencia en la longevidad. Un reciente estudio confirma el gen de apolipoproteína E (APOE) como principal influencia en la supervivencia de los individuos de larga vida<sup>(134)</sup>.

Respecto a la tromboprofilaxis, en nuestra serie de pacientes uno de cada dos pacientes (51%) de edad  $\geq 100$  años había tenido inmovilización reciente durante un periodo  $\geq 4$  días. En la mitad de ellos, la duración de la inmovilización fue inferior a 4 semanas y sólo el 22% había recibido tromboprofilaxis. Éste porcentaje puede representar una infrautilización significativa de la profilaxis en ésta población de pacientes y podría explicarse parcialmente porque la mayoría de ellos estaban encamados en el domicilio.

La guía para el manejo del tromboembolismo venoso de la Sociedad Americana de Hematología 2018 recomienda profilaxis de ETV en pacientes médicos gravemente enfermos con HPBM o fondaparinux<sup>(135)</sup>. En pacientes ambulatorios con factores de riesgo menor (inmovilización, lesiones leves, enfermedad, infección), sugiere no usar profilaxis ETV (bajo nivel de evidencia)<sup>(135)</sup>.

Una revisión sobre profilaxis de ETV realizada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), recomienda el uso de profilaxis con HBPM a dosis de alto riesgo en pacientes con enfermedad médica ingresados en un hospital con insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad respiratoria grave y encamados con otros factores de riesgo, como cáncer, historia previa de ETV, sepsis, enfermedad neurológica aguda o enfermedad inflamatoria intestinal<sup>(136)</sup>.

La mayoría de los pacientes inmovilizados de nuestra serie no cumplen estos criterios porque la mayoría estaban inmovilizados en la comunidad o en centros de atención a largo plazo.

Nuestros hallazgos pueden ayudar a diseñar un ensayo randomizado centrado en la necesidad de profilaxis de ETV en pacientes ancianos encamados, independientemente del ingreso hospitalario.

## 6.2 ETV EN PACIENTES JÓVENES

Nuestros datos, obtenidos de un gran registro de pacientes consecutivos con ETV, revelan que uno de cada 50 pacientes (2%) tenía edad entre 10-24 años. Éstos pacientes tenían pocas comorbilidades y baja tasa de mortalidad. De los 10 pacientes que murieron, tres fallecieron de EP. Dos de ellos murieron en menos de 24 horas. Por lo tanto, la relevancia clínica de la EP en pacientes de edad 10-24 años no debería subestimarse<sup>(119)</sup>.

La mayoría de los pacientes con EP en nuestra cohorte (71%) eran mujeres, y la mayoría (88%) tenía niveles de saturación basal de oxígeno  $\geq 90\%$  (como se describe en otras series)<sup>(137-140)</sup>.

El 77% de las mujeres con EP usaban estrógenos (la mayoría de ellas sin factores de riesgo adicionales para ETV), por ello sugerimos que los médicos que trabajan en urgencias deben mejorar sobre su conciencia del riesgo de EP cuando atienden a mujeres con disnea (incluso si los gases en sangre son normales), particularmente si están utilizando estrógenos. Esto también se debe aplicar a los hombres jóvenes, ya que el 52% de éstos con EP no tenían factores de riesgo para ETV y la mayoría (87%) también tenía niveles de saturación de oxígeno  $\geq 90\%$ <sup>(119)</sup>.

Consideramos que es importante preguntar a mujeres jóvenes sobre el uso de anticonceptivos hormonales ya que sigue siendo el factor de riesgo más frecuente de ETV en mujeres en edad fértil. Identificar a las que tienen mayor riesgo de ETV

es difícil, por lo que mientras tanto, debe estar justificado un mayor uso de tromboprolaxis durante la inmovilidad o cirugía menor<sup>(18)</sup>.

Hay ensayos clínicos controlados aleatorizados y metaanálisis de estudios observacionales que sugieren que el riesgo de ETV fue mayor entre los que tomaban estrógenos más progestágenos que entre los que tomaban estrógenos solamente<sup>(141)</sup>.

Los anticonceptivos combinados orales que contienen progestágenos de tercera generación se asocian con un incremento del riesgo de ETV comparado con los de segunda generación<sup>(142,143)</sup>.

Por ello es importante realizar un enfoque individualizado del uso de terapia hormonal y anticonceptivos orales para mejorar la estratificación de riesgo individual en cada paciente.

La realización de un angio-TAC como prueba diagnóstica para la EP supone un riesgo de radiación que debemos tener en cuenta, sobretodo en adultos jóvenes y mujeres, por ello consideramos que es importante una identificación adecuada y temprana de pacientes jóvenes con sospecha de EP que deben someterse a pruebas de imagen para reducir estudios que no sean totalmente necesarios.

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de EP, el siguiente paso importante es la estratificación del riesgo. En nuestra cohorte, la gran mayoría (97%) de pacientes con EP aguda puntuaron como bajo riesgo en la escala PESI, incluidos los tres pacientes que murieron de EP. Esto podría ser explicado porque el



incremento de la edad es uno de los ítems incluidos en la escala PESI, como lo son algunas comorbilidades (poco frecuente en adultos jóvenes). Nuestros hallazgos revelan que las escalas de predicción no funcionan adecuadamente en los más jóvenes y sugieren que quizá debería diseñarse una escala pronóstica específicamente para los más jóvenes. Mientras tanto, como la proporción de pacientes con bajo riesgo según la escala de sPESI fue menor, nuestros resultados apoyan preferir sPESI sobre la escala de PESI para estratificar a los pacientes jóvenes con EP aguda<sup>(119)</sup>.

En las últimas guías de ETV de 2019 indican que a pesar de tener un resultado de bajo riesgo en escala de PESI, se debe considerar evaluar al paciente con pruebas de imagen como un ecocardiograma para descartar disfunción de VD o realizar pruebas de laboratorio con marcadores de daño cardíaco (troponina) para realizar una adecuada estratificación de riesgo<sup>(9)</sup>, pero en nuestros pacientes no disponemos de datos de ecocardiograma ni de valores de troponina en todos ellos por lo que no fue posible ésta evaluación.

En nuestro estudio encontramos que los hombres tenían como primera manifestación clínica de ETV más frecuentemente una TVP proximal, mientras que las mujeres una EP o TVP distal, tal y como se ha descrito anteriormente<sup>(144)</sup>.

Durante el curso de anticoagulación, las mujeres tuvieron menos recurrencias de ETV (particularmente menos recurrencias de TVP) que los hombres, como se ha registrado previamente en otros estudios<sup>(145,146)</sup>. Podemos plantear la hipótesis de que muchas mujeres que usaban terapia hormonal pueden haber discontinuado

su uso después de la ETV, y esto puede haber influido en la tasa de recurrencias de ETV. Al mismo tiempo, la tasa de sangrado mayor fue mayor en mujeres que en hombres. De hecho, las mujeres tuvieron tantas recurrencias de ETV como hemorragias graves (15 vs 14 eventos), pero los hombres tuvieron muchas más recurrencias de ETV que hemorragias graves (25 vs 3 eventos). Por tanto, la eficacia parece ser el problema más importante (sobre la seguridad) durante la anticoagulación en hombres de 10-24 años con ETV. Desde un punto de vista teórico, la elevada tasa de recurrencias de ETV sobre sangrado mayor en los varones pueden sugerir la necesidad de un enfoque terapéutico diferente (es decir, una duración y/o intensidad más corta de la terapia anticoagulante en mujeres). En general, son necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis.

## 7. LIMITACIONES

El registro RIETE proporciona datos sobre el tratamiento de la ETV en situaciones clínicas del mundo real con una población de pacientes no seleccionados, en contraste con las rigurosas condiciones controladas de los ensayos clínicos aleatorizados (y esto es importante porque nuestra población de pacientes refleja rutina, práctica clínica no supervisada que involucra a un amplio espectro de pacientes con ETV). Por lo tanto, puede proporcionar información sobre la historia natural de ETV en los muy ancianos y en los más jóvenes. También puede ayudar a identificar estrategias de tratamiento para pacientes y factores asociados con mejores o peores resultados. Sin embargo, RIETE es un estudio observacional que no está diseñado para responder preguntas sobre eficacia y seguridad de diferentes modalidades de terapia. Necesitamos estudios observacionales específicos para aumentar la población observada de centenarios y de menores de 25 años para comprender mejor qué tratamiento podría considerarse estándar<sup>(118)</sup>.

En el estudio de los centenarios, el sesgo de selección se evitó incluyendo pacientes con ETV confirmada, pero tiene algunas limitaciones. Primero, los pacientes no fueron tratados con un régimen de anticoagulación estándar, el tratamiento varió con la práctica individual de cada médico y es probable que haya sido influenciado por la evaluación del riesgo de hemorragia de cada paciente. Segundo, la muerte en el domicilio de algunos pacientes después del alta puede deberse a una hemorragia cerebral no reconocida o también a una EP

no reconocida, pero estos pacientes no se habrían incluido ya que el comité sólo acepta eventos de EP que se han confirmado objetivamente.

En el segundo trabajo sobre ETV en los jóvenes también existen varias limitaciones.

Primero, los datos de los registros son susceptibles al sesgo de selección si se selecciona una muestra no representativa para el análisis. Sin embargo, el registro RIETE engloba un amplio rango de pacientes consecutivos con ETV sintomática de múltiples centros médicos, países, tratamientos diferentes, lo que hace menos probable que la cohorte del estudio esté compuesta por una población sesgada.

Segundo, nosotros estudiamos sólo los resultados durante el curso de anticoagulación. Las diferencias de género en la tasa de recurrencias de ETV o hemorragia pueden no existir después de suspender la terapia y justificar una mayor investigación.

Tercero, incluso en nuestro registro que es grande, el número de eventos es pequeño, lo que limita la posibilidad de investigaciones adicionales; como la consideración de una herramienta específica de estratificación de riesgo en este subgrupo de edad.

Cuarto, el uso de estrógenos en algunas mujeres puede ser necesario como tratamiento de sangrado menstrual abundante. Lamentablemente, no recopilamos

información en RIETE sobre cuántas de estas mujeres tenían lesiones que predisponen a hemorragia vaginal. Finalmente, nuestros datos generan hipótesis y deberían ser validados por ensayos clínicos diseñados adecuadamente.

Aunque estas limitaciones son válidas, nuestros datos representan probablemente el mayor grupo disponible de datos de pacientes en este grupo de edad recopilado prospectivamente. A pesar de algunas limitaciones, nuestros datos podrían ser útiles en la práctica clínica, hasta que se recopile un mayor número de datos en esta población<sup>(119)</sup>.

## 8. CONCLUSIONES

- 8.1 En nuestro estudio no obtuvimos ningún caso de hemorragia mayor en los pacientes centenarios con ETV anticoagulados.
- 8.2 La mortalidad en los pacientes centenarios fue del 32%, siendo el riesgo de fallecer por EP mayor al riesgo de sangrado.
- 8.3 Por ello, nuestros datos apoyan el uso de terapia anticoagulante a dosis plenas en ésta población.
- 8.4 En los pacientes más jóvenes con ETV durante el curso de anticoagulación la mortalidad fue del 0,64% y ninguno falleció por hemorragia mayor.
- 8.5 La mayoría de pacientes jóvenes con EP tienen niveles de saturación de oxígeno basal normal y baja puntuación en la escala de riesgo PESI lo que dificulta el diagnóstico precoz y la estratificación de la EP.
- 8.6 Las mujeres tuvieron tasas similares de recurrencias de ETV y hemorragia mayor, pero en los hombres el riesgo de recurrencias de ETV supera el riesgo de sangrado. Estas diferencias probablemente no se debieron al género en sí, ya que no se observan después de ajustar por posibles factores de confusión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012; 379: 1835-46.
2. Suárez Fernández C, González-Fajardo JA, Monreal Bosch M. Registro informatizado de pacientes con enfermedad tromboembólica en España (RIETE): Justificación, objetivos, métodos y resultados preliminares. *Rev Clin Esp.* 2003; 203: 68-73.
3. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Revista Espanola de Cardiologia.* 2008; 61(12):1330. e1-e52.
4. Nordström M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population - the city of Malmö, Sweden. *APMIS.* 1998; 106: 378-84.
5. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 657-60.
6. 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):1046-51.
7. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016; 118: 1340-47.
8. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides S V, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary

- embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2019; May 18.
9. Konstantinides S V, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2019; Aug 31.
  10. (SEMI) Sociedad Española de Medicina Interna. Estudio sobre la Enfermedad Tromboembólica en España. [Internet]. 2006. Available from: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/estudio-etv.pdf>
  11. Maestre A, Sánchez R, Rosa V, Aujesky D, Lorenzo A, Barillari G, et al. Clinical characteristics and outcome of inpatients versus outpatients with venous thromboembolism: Findings from the RIETE Registry. *Eur J Intern Med.* 2010; 21(5):377-82.
  12. Cohen AT, Gitt AK, Bauersachs R, Fronk EM, Laeis P, Mismetti P, et al. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice results from the european prefer in vte registry. *Thromb Haemost.* 2017; 117(7):1326-37.
  13. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolic Disease Venous Thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107(23 Suppl 1): I4-8.
  14. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA, on Behalf of the VTE Impact Assessment Group,. Estimated Annual Number of Incident and Recurrent, Non-Fatal and Fatal Venous Thromboembolism (VTE) Events in the US. *ASH Annu Meet Abstr.* 2005; 106:267A.
  15. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and



- associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98: 756-64.
16. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2016; 115:800-8.
  17. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: Risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4):632-37.
  18. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives: Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):478-82.
  19. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:9-16.
  20. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2001;119:132-75.
  21. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68:64.e1-e45.
  22. Timmons S, Kingston M, Hussain M, Kelly H, Liston R. Pulmonary embolism: Differences in presentation between older and younger patients. *Age Ageing.* 2003; 32:601-5.
  23. 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; 69:981-6.
  24. 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; 120:871-79.
25. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of Internal Medicine.* 1998;129:1044-9.
  26. Perrier A, Bounameaux H, Weg JG, Froehlich JB, Bernard T, Yves P, et al. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism [2] (multiple letters). *Annals of Internal Medicine.* 1998;128:243-5.
  27. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006; 354:2317-27.
  28. Ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine.* 2004;164:1685-9.
  29. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83:416-20.
  30. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008; 99:229-34.
  31. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: The revised geneva score. *Ann Intern Med.* 2006; 144:165-71.

32. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2008; 168:2131-36.
33. 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;172:1041-46.
34. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010; 170:1383-9.
35. Cossette B, Pelletier MÉ, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: A cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother.* 2010; 44:994-1002.
36. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of Thrombocytopenia in Hospitalized Patients with Venous Thromboembolism. *Am J Med.* 2009;122:919-30.
37. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman M V. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12:320-8.
38. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: A meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004;110:744-9.

39. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:520-6.
40. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz ÁL, 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.
41. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest*. 2010;138:1093-1100.
42. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J*. 2016; 48:1369-76.
43. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1963-70.
44. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: Multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017; 356:1065.
45. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, et al. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: External validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual

- patient data. *J Thromb Haemost.* 2015;13:775-81.
46. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med.* 2000; 160:809-15.
  47. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: The PREP study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181:168-73.
  48. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2013; 131:24-30.
  49. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JXJ. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A current understanding. *Eur Respir J.* 2013; 41:462-68.
  50. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007; 5(4): 692-99.
  51. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Emery C, Pacifico L, Reed G, et al. Venous thromboembolism in the elderly a community-based perspective. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):780-88.
  52. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: The Q-VTE study cohort. *Am J Med.* 2013; 126(9):832.e13-21.
  53. Favaloro EJ, Franchini M, Lippi G. Aging hemostasis: Changes to laboratory

- markers of hemostasis as we age-a narrative review. *Semin Thromb Hemost.* 2014;40(6):621-33.
54. Franchini M. Hemostasis and aging. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2006; 60(2):144-51.
  55. Wang M, Takagi G, Asai K, Resuello RG, Natividad FF, Vatner DE, et al. Aging increases aortic MMP-2 activity and angiotensin II in nonhuman primates. *Hypertension.* 2003; 41(6):1308-16.
  56. Bladbjerg EM, Andersen-Ranberg K, De Maat MPM, Kristensen SR, Jeune B, Gram J, et al. Longevity is independent of common variations in genes associated with cardiovascular risk. *Thromb Haemost.* 1999; 82:1100-5.
  57. Allman-Farinelli MA, Dawson B. Diet and aging: Bearing on thrombosis and hemostasis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2005. 31(1):111-7.
  58. Tritschler T, Aujesky D. Venous thromboembolism in the elderly: A narrative review. *Thrombosis Research.* 2017. 155:140-47.
  59. Oger E, Bressollette L, Nonent M, Lacut K, Guias B, Couturaud F, et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients: The TADEUS project. *Thromb Haemost.* 2002; 88(4):592-97.
  60. Siccama RN, Janssen KJM, Verheijden NAF, Oudega R, Bax L, van Delden JJM, et al. Systematic review: Diagnostic accuracy of clinical decision rules for venous thromboembolism in elderly. *Ageing Research Reviews.* 2011; 10(2):304-13.
  61. Righini M, Le Gal G, Perrier A, Bounameaux H. Effect of age on the assessment of clinical probability of pulmonary embolism by prediction rules. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2004; 2(7):1206-08.

62. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e351S-e418S.
63. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med*. 2000;109(5):357-61.
64. Royal College of Physicians. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. *Venous Thromboembolic Dis*. 2012.
65. Righini M, Bounameaux H, Perrier A. Effect of age on the performance of single detector helical computed tomography in suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2004; 91(2):296-99.
66. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Büller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood*. 2008; 111(9):4471-76.
67. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
68. Poli D, Antonucci E, Testa S, Cosmi B, Palareti G, Ageno W, et al. The predictive ability of bleeding risk stratification models in very old patients on vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: Results of the prospective collaborative EPICA study. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(6):1053-58.
69. Leiss W, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Polypharmacy is Associated with an Increased Risk of Bleeding in Elderly

- Patients with Venous Thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2015; 30(1):17-24.
70. Frey PM, Méan M, Limacher A, Jaeger K, Beer HJ, Frauchiger B, et al. Physical activity and risk of bleeding in elderly patients taking anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(2):197-205.
71. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: Results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by italian centres for anticoagulation. *Circulation.* 2011; 124(7):824-29.
72. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med.* 2012; 125(8):773-78.
73. Kämpfen P, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Risk of falls and bleeding in elderly patients with acute venous thromboembolism. *J Intern Med.* 2014; 276(4):378-86.
74. Rubenstein LZ. Falls in older people: Epidemiology, risk factors and strategies for prevention. In: *Age and Ageing.* 2006; 35:1037-41.
75. Dharmarajan TS, Varma S, Akkaladevi S, Lebelt AS, Norkus EP. To anticoagulate or not to anticoagulate? A common dilemma for the provider: Physicians' opinion poll based on a case study of an older long-term care facility resident with dementia and atrial fibrillation. *J Am Med Dir Assoc.* 2006; 7:23-8.
76. 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):417-26.



77. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: A proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012; 10(6):1019-25.
78. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(1): e000467.
79. Tritschler T, Méan M, Limacher A, Rodondi N, Aujesky D. Predicting recurrence after unprovoked venous thromboembolism: Prospective validation of the updated Vienna Prediction Model. *Blood.* 2015; 126(16):1949-51.
80. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: Evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014; 124(12):1968-75.
81. Scherz N, Méan M, Limacher A, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Prospective, multicenter validation of prediction scores for major bleeding in elderly patients with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(3):435-43.
82. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GYH. New oral anticoagulants in elderly adults: Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(5):857-64.
83. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: A meta-analysis.

- JAMA - J Am Med Assoc. 2014; 311(23): 2414-21.
84. Stein PD, Matta F, Steinberger DS, Keyes DC. Intracerebral hemorrhage with thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Am J Med.* 2012; 125(1):50-56.
  85. Zwierzina D, Limacher A, Méan M, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, et al. Prospective comparison of clinical prognostic scores in elder patients with a pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012; 10(11):2270-76.
  86. Di Minno MND, Ambrosino P, Dentali F. Safety of warfarin in “high-risk” populations: A meta-analysis of randomized and controlled trials. *Thromb Res.* 2017; 150:1-7.
  87. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med.* 1993; 118(7):511-20.
  88. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of Internal Medicine.* 2005; 165(10):1095-106.
  89. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: A genetic and pathologic study. *Neurology.* 2000; 55(7):947-51.
  90. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology.* 1999; 53(6):1319-27.
  91. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, et al. Age

- and the risk of warfarin-associated hemorrhage: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006; 54(8):1231-36.
92. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, et al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: A nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med*. 2000; 160(4):470-78.
  93. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, Ruiz-Gimenez N, Guijarro R, Marchena PJ, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2008; 100(5):789-96.
  94. Poli D, Antonucci E, Testa S, Cosmi B, Palareti G, Ageno W. The predictive ability of bleeding risk stratification models in very old patients on vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: Results of the prospective collaborative EPICA study: Reply. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(3):423-4.
  95. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2008; 149(10):698-707.
  96. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: Evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2014; 130(18):1636-61.
  97. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood [Internet]*. 1994;83(5):1251-7. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8118029>

98. Van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HSA, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: A prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr.* 2001; 139:676-81.
99. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: Report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995; 96:939-43.
100. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation.* 2008; 118:1373-82.
101. Stegeman BH, De Bastos M, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Online).* 2013.
102. Scarabin PY. Hormones and venous thromboembolism among postmenopausal women. In: *Climacteric.* 2014;17(Suppl 2):34-7.
103. Blanco-Molina Á, Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2010;8(2):211-5.
104. Ostovan MA, Ghaffari S, Pourafkari L, Dehghani P, Hajizadeh R, Nadiri M, et al. Modification of Simplified Pulmonary Embolism Severity Index and its Prognostic Value in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Hear Lung Circ.* 2016; 25(2):184-90.
105. Venetz C, Jiménez D, Méan M, Aujesky D. A comparison of the original and simplified pulmonary embolism severity index. *Thromb Haemost.* 2011;

- 106(3):423-8.
106. Mongan J, Kline J, Smith-Bindman R. Age and sex-dependent trends in pulmonary embolism testing and derivation of a clinical decision rule for young patients. *Emerg Med J.* 2015; 32:840-45.
  107. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med.* 2009; 169:2078-86.
  108. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Prospective study of the incidence of contrast-induced nephropathy among patients evaluated for pulmonary embolism by contrast-enhanced computed tomography. *Academic Emergency Medicine.* 2012;19(6):618-25.
  109. Nowak-Göttl U, Kenet G. Challenging aspects of managing hemostasis in adolescents. *Acta Haematol.* 2014; 132:326-30.
  110. Young G. New anticoagulants in children: A review of recent studies and a look to the future. *Thromb Res.* 2011;127:70-74.
  111. Lyle CA, Sidonio RF, Goldenberg NA. New developments in pediatric venous thromboembolism and anticoagulation, including the target-specific oral anticoagulants. *Current Opinion in Pediatrics.* 2015;27(1):18-25.
  112. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res.* 2017;151(Suppl 1):S72-77.
  113. Ascari E, Siragusa S, Piovella F. The epidemiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Haematologica.* 1995;80(Suppl 2):36-41.
  114. Gabriel Botella F. Reflexiones sobre la enfermedad tromboembólica venosa. *An Med Interna* 2003;20:447-50.

115. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Estimación de pesos y costes de los procesos hospitalarios en el Sistema Nacional de Salud: metodología y principales resultados. Proyecto 2017. [publicación en internet]. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/Inf\\_proc\\_estim\\_cost\\_hosp\\_SNS2017.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CMBD/Inf_proc_estim_cost_hosp_SNS2017.pdf)
116. Falgá C, Capdevila JA, Soler S, Rabuñal R, Muñoz-Torrero JFS, Gallego P, et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2007; 98:771-6.
117. Jiménez D, De Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism Analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:162-70.
118. Lacruz B, Tiberio G, Núñez MJ, López-Jiménez L, Riera-Mestre A, Tiraferri E, et al. Venous thromboembolism in centenarians: Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med.* 2016; 36:62-6.
119. Lacruz B, Tiberio G, Latorre A, Villalba JC, Bikdeli B, Hirmerova J, et al. Venous thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med.* 2019; 63:27-33.
120. Maestre A, Trujillo-Santos J, Riera-Mestre A, Jiménez D, Di Micco P, Bascuñana J, et al. Identification of low-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism for outpatient therapy. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12(8):1122-9.
121. Vasco B, Villalba JC, Lopez-Jimenez L, Falga C, Montes J, Trujillo-Santos J,

- et al. Venous thromboembolism in nonagenarians: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2009; 101(6):1112-8.
122. Kuijjer PMM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999; 159(5):457-60.
123. 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):1390-6.
124. 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):713-9.
125. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(4):395-401.
126. Population Division USCB. Projections of the Population by Age and Sex for the United States: 2010 to 2050 (NP2008-T12).
127. Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. Morbidity Profiles of Centenarians: Survivors, Delayers, and Escapers. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2003; 58(3):323-7.
128. Ailshire JA, Beltrán-Sánchez H, Crimmins EM. Social characteristics and health status of exceptionally long-lived Americans in the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(12):2241-8.
129. Evans CJ, Ho Y, Daveson BA, Hall S, Higginson IJ, Gao W. Place and

- Cause of Death in Centenarians: A Population-Based Observational Study in England, 2001 to 2010. *PLoS Med.* 2014; 11(6): e1001653.
130. Berzlanovich AM, Keil W, Waldhoer T, Sim E, Fasching P, Fazeny-Dörner B. Do centenarians die healthy? An autopsy study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2005; 60(7):862-5.
  131. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: The paradox of successful aging. *Blood.* 1995; 85(11):3144-9.
  132. Zyczkowska J, Klich-Raczka A, Wizner B, Mossakowska M, Wieczorowska-Tobis K, Grodzicki T. The prevalence of cardiovascular risk factors among centenarians is low: risk factors in centenarians. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* [Internet]. 2006;13(6):993–5. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17143134](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17143134)
  133. Galioto A, Dominguez LJ, Pineo A, Ferlisi A, Putignano E, Belvedere M, et al. Cardiovascular risk factors in centenarians. *Exp Gerontol.* 2008;43(2):106-13.
  134. Nebel A, Kleindorp R, Caliebe A, Nothnagel M, Blanché H, Junge O, et al. A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals. *Mech Ageing Dev.* 2011; 132(6-7):324-30.
  135. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood advances.* 2018; 2(22):3198-3225.



136. Otero Candelera R, Grau Segura E, Jiménez Castro D, Uresandi Romero F, López Villalobos JL, Calderón Sandubete E, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa. Arch Bronconeumol. 2008; 44(3):160-9.
137. Moysidis T, Kröger K, Moerchel C, Santosa F, Gröchenig E. Pulmonary embolism in young males and females in Germany: Data from the federal statistical office. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010; 21(6):511-5.
138. Santosa F, Moerchel C, Berg C, Kröger K. Disproportional increase of pulmonary embolism in young females in Germany: trends from 2005 to 2014. J Thromb Thrombolysis. 2017; 43(3):417-22.
139. von Beckerath O, Santosa F, Waldhausen R, Moerchel C, Kröger K. Thromboembolic disease in females and males aged 10 to 39 years in Germany. Vasa. 2018; 47(6):483-89.
140. Scheres LJJ, Brekelmans MPA, Beenen LFM, Büller HR, Cannegieter SC, Middeldorp S. Sex-specific differences in the presenting location of a first venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2017; 15(7):1344-50.
141. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. Maturitas. 2011;70(4):354-60.
142. Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. J Thromb Haemost. 2015; 13:1576-80.
143. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: Meta-analysis. Br Med J. 2001;323:131-4.
144. Barco S, Klok FA, Mahé I, Marchena PJ, Ballaz A, Rubio CM, et al. Impact

of sex, age, and risk factors for venous thromboembolism on the initial presentation of first isolated symptomatic acute deep vein thrombosis. *Thromb Res.* 2019; 173:166-171.

145. Blanco-Molina A, Enea I, Gadelha T, Tufano A, Bura-Riviere A, Di Micco P, et al. Sex differences in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Med (United States).* 2014; 93(17):309-17.
146. Lijfering WM, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood.* 2009; 114(10):2031-6.

## ANEXOS

1. Lacruz B, Tiberio G, Núñez MJ, López-Jiménez L, Riera-Mestre A, Tiraferri E, Verhamme P, Mazzolai L, Gonzalez J, Monreal M and the RIETE investigators. Venous thromboembolism in centenarians: Findings from the RIETE registry. *European Journal of Internal Medicine*. 2016; 36: 62-66.
2. Lacruz B, Tiberio G, Latorre A, Villalba JC, Bikdeli B, Hirmerova J, Lorenzo A, Mellado M, Cañas I, Monreal M and the RIETE investigators. Venous thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry. *European Journal of Internal Medicine*. 2019; 63: 27-33.



## Original Article

## Venous thromboembolism in centenarians: Findings from the RIETE registry



Beatriz Lacruz<sup>a</sup>, Gregorio Tiberio<sup>a</sup>, Manuel Jesús Núñez<sup>b</sup>, Luciano López-Jiménez<sup>c</sup>, Antoni Riera-Mestre<sup>d</sup>, Eros Tiraferri<sup>e</sup>, Peter Verhamme<sup>f</sup>, Lucia Mazzolai<sup>g</sup>, José González<sup>h</sup>, Manuel Monreal<sup>i,\*</sup>, for the RIETE Investigators<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Navarra, Spain

<sup>b</sup> Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, Spain

<sup>c</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

<sup>d</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitario de Bellvitge, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Department of Haemostasis and Thrombosis, Ospedale Infermi, Rimini, Italy

<sup>f</sup> Vascular Medicine and Haemostasis, University of Leuven, Leuven, Belgium

<sup>g</sup> Department of Angiology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

<sup>h</sup> Department of Internal Medicine, ALTHAIA, Xarxa Assistencial de Manresa, Barcelona, Spain

<sup>i</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, Universidad Católica de Murcia, Barcelona, Spain

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 10 June 2016

Received in revised form 21 July 2016

Accepted 22 July 2016

Available online 3 August 2016

## Keywords:

Venous thromboembolism

Outcome

Anticoagulants

Centenarians

## ABSTRACT

**Background:** The balance between the efficacy and safety of anticoagulant therapy in patients aged  $\geq 100$  years receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism (VTE) is uncertain.

**Methods:** We used data from the RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica) database to assess the rate of VTE recurrences, bleeding events, and mortality appearing during the course of anticoagulant therapy in VTE patients aged  $\geq 100$  years.

**Results:** Of 61,173 patients enrolled in RIETE as of January 2016, 47 (0.08%) were aged  $\geq 100$  years. Of these, 10 (21%) were men, 21 (45%) presented with pulmonary embolism (PE), and 26 with deep vein thrombosis alone. Overall, 35 patients (74%) had severe renal insufficiency, 14 (30%) chronic heart failure, 30 (64%) anemia, 16 (34%) were taking antiplatelets, and 6 (13%) corticosteroids or non-steroidal anti-inflammatory drugs. Most patients (95%) were treated initially with low-molecular-weight heparin (LMWH) (mean daily dose,  $168 \pm 42$  IU/kg). Then, 14 (30%) switched to vitamin K antagonists and 29 (62%) kept receiving long-term LMWH therapy (mean,  $148 \pm 51$  IU/kg/day). During the course of anticoagulant therapy (mean duration, 139 days), mortality was high (15/47; 32%). Two patients died of PE (initial PE one, recurrent PE one) and 5 (11%) had minor bleeding, but no major bleeding was reported.

**Conclusions:** Among patients with acute VTE aged  $\geq 100$  years, the risk of VTE recurrences during the course of anticoagulation outweighed the risk of bleeding. Our data suggest the use of standard anticoagulant therapy in this patient population, even if they have severe renal insufficiency.

© 2016 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

People aged 100 years or over are a rapidly growing demographic group worldwide. Current guidelines on antithrombotic therapy recommend that patients presenting with venous thromboembolism (VTE) be treated with anticoagulant therapy for at least 3 months [1]. The need

for long-term therapy for VTE and the preferred intensity of the anticoagulant effect have been established by randomized clinical trials [2–6]. However, elderly patients are often excluded from clinical trials of anticoagulant therapy because of co-morbid conditions, short life expectancy, long-term immobility, or contraindications to therapy, which means that treatment regimens derived from the results from clinical trials might not be optimal for elderly patients with VTE. Furthermore, an increasing body of experience supports age as an independent risk factor for major bleeding on anticoagulant therapy in patients with VTE [7–12]. In addition, the treatment of VTE with anticoagulants in the very elderly presents certain unique problems, such as

\* Corresponding author at: Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet s.n., 08916 Barcelona, Spain.

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

<sup>1</sup> A full list of RIETE investigators is given in the appendix.

the risk of drug interactions, decreasing body weight, malnutrition, dehydration, renal insufficiency, or numerous co-morbid conditions which complicate therapy [10–12]. Thus, doctors attending elderly patients may feel more concerned about the risk of bleeding than about the risk of VTE.

The RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica) initiative started in Spain in 2001. It is an ongoing, multicenter, international (Belgium, Canada, Czech Republic, Ecuador, France, Greece, Israel, Italy, Portugal, Latvia, Republic of Macedonia, Spain, and Switzerland) observational registry of consecutive patients with symptomatic, objectively confirmed, acute VTE [13–15]. Data from this registry have been used to evaluate outcomes after VTE, such as the frequency of recurrent VTE, bleeding and mortality, and risk factors for these outcomes. In this analysis, we assessed the efficacy and safety of anticoagulant therapy in VTE patients aged  $\geq 100$  years.

## 2. Patients and methods

### 2.1. Inclusion criteria

Consecutive patients with symptomatic, acute deep vein thrombosis (DVT), or pulmonary embolism (PE) confirmed by objective tests (contrast venography or ultrasonography for suspected DVT; pulmonary angiography, lung scintigraphy, or helical computed tomography 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 3-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.

### 2.2. Study design

Only patients aged  $\geq 100$  years were included in this study. The major outcome was the rate of VTE recurrences and major bleeding during the course of anticoagulant therapy. Secondary outcomes were fatal PE and fatal bleeding. Bleeding complications were classified as “major” if they were overt and required a transfusion of 2 units of blood or more, or were retroperitoneal, spinal, or intracranial, or when they were fatal. Minor bleeding was defined as any overt bleeding requiring medical assistance but not filling criteria for major bleeding. The causes of death were assigned by the attending physicians. Fatal bleeding was defined as any death occurring  $< 10$  days after a major bleeding episode, in the absence of any alternative cause of death. Fatal PE, in the absence of autopsy, was defined as any death appearing  $< 10$  days after PE diagnosis, in the absence of any alternative cause of death.

### 2.3. 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 during the course of therapy.

Immobilized patients were defined as non-surgical patients who had been immobilized (i.e., total bed rest with bathroom privileges) for  $\geq 4$  days in the 2-month period prior to VTE diagnosis. Surgical patients were defined as those who had undergone an operation in the 2 months prior to VTE. Active cancer was defined as newly 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 hemoglobin content  $< 13$  g/dL for men and  $< 12$  g/dL for women.

### 2.4. 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 was documented by repeat ultrasonography, venography, lung scanning, helical-CT scan, or pulmonary angiography.

### 2.5. 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 centralized coordinating center through a secure website. Encryption 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 organizations, 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.

### 2.6. Statistical analysis

First, odds ratios and corresponding 95% confidence intervals were calculated to compare baseline characteristics of patients initially presenting with PE or with DVT alone. Then, their outcome during the course of anticoagulant therapy (in terms of rate of VTE recurrences, major bleeding, minor bleeding, and death) was also compared using the rate ratio and 95% confidence intervals. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant. All analyses were completed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program (version 13.0. for Windows, 2004 SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) and Epidat 3.1.

## 3. Results

Of 61,173 patients enrolled in RIETE as of January 2016, 47 (0.08%) were aged  $\geq 100$  years. Of these, 21 initially presented with PE (with or without DVT concomitantly) and 26 presented with DVT alone. They were most likely women (79%), and many had underlying diseases: chronic heart failure 14 (30%), chronic lung disease 6 (13%), cancer 5 (11%), creatinine clearance levels  $< 30$  mL/min 35 (74%), anemia 30 (64%), and abnormal platelet count 7 (15%) (Table 1). Sixteen patients (34%) were using antiplatelet therapy at baseline, and 6 (13%) were taking corticosteroids or non-steroidal anti-inflammatory drugs. Twenty-four patients (51%) had been immobilized for at least 4 days before developing VTE: 4 were in bed for  $< 7$  days, 8 for 1–8 weeks, and 12 for over 2 months. Of these, most (70%) were immobilized in the community.

Most patients (94%) were treated initially with LMWH at full therapeutic doses (mean,  $168 \pm 39$  IU/kg/day), three (6.4%) received unfractionated heparin, and no patient received thrombolytics, new oral direct anticoagulants or underwent vena cava filter (Table 2). Then, 14 patients (30%) switched to vitamin K antagonists and 29 (62%) received long-term LMWH therapy (mean,  $148 \pm 49$  IU/kg/day). Mean duration of anticoagulant therapy was 131 days (median, 102), a bit longer in patients initially presenting with PE than in those with DVT alone.

During the course of anticoagulant therapy (mean duration, 139 days), mortality was high (15/47; 32%). One patient died of the initial PE, one died of recurrent PE, one had a sudden unexpected death (but PE was ruled out), and 12 died of other reasons (Table 3). Unfortunately, we do not know the cause of death in 8 patients who died at home, several weeks after discharge. No patient presented with major

**Table 1**  
Clinical characteristics according to initial VTE presentation.

	Pulmonary embolism	Deep vein thrombosis	OR (95% CI)	p-value
Patients, N	21	26		
Clinical characteristics				
Gender (male)	5 (24%)	5 (19%)	1.31 (0.32–5.32)	0.734
Mean age (years ± SD)	100 ± 1	100 ± 1		0.819
Body weight (kg ± SD)	60 ± 14	61 ± 12		0.890
Underlying conditions				
Chronic heart failure	10 (48%)	4 (15%)	5.00 (1.27–19.6)	0.025
Chronic lung disease	3 (14%)	3 (12%)	1.28 (0.23–7.10)	1.000
CrCl levels <30 mL/min	15 (71%)	20 (77%)	0.75 (0.20–2.79)	0.744
Anemia	12 (57%)	18 (69%)	0.59 (0.18–1.97)	0.543
Platelet count <100,000/μL	2 (9.5%)	1 (3.8%)	2.63 (0.22–31.2)	0.579
Platelet count >450,000/μL	2 (9.5%)	2 (7.7%)	1.26 (0.16–9.81)	1.000
Concomitant medications				
Antiplatelets	7 (37%)	9 (39%)	0.91 (0.26–3.18)	1.000
Corticosteroids	1 (5.3%)	2 (8.7%)	0.58 (0.05–6.98)	1.000
NSAIDs	0	3 (13%)	-	0.239
Risk factors for PE				
Postoperative	1 (4.8%)	2 (7.7%)	0.60 (0.05–7.11)	1.000
Cancer	2 (9.5%)	3 (12%)	0.81 (0.12–5.34)	1.000
Immobility ≥4 days	11 (52%)	13 (50%)	1.10 (0.35–3.48)	1.000
Duration of immobilization				
Less than 7 days	1 (9.1%)	3 (23%)	0.33 (0.03–3.77)	0.596
1–8 weeks	6 (55%)	2 (15%)	6.60 (0.97–44.9)	0.082
Over 8 weeks	4 (36%)	8 (62%)	0.36 (0.07–1.88)	0.414
Site of immobilization				
Home	9 (82%)	7 (54%)	3.21 (0.47–21.8)	0.371
Long-term care centers	1 (9.1%)	5 (38%)	0.14 (0.01–1.47)	0.155
Hospital	1 (9.1%)	0	-	0.478
None of the above (unprovoked)	7 (33%)	8 (31%)	1.13 (0.33–3.85)	1.000
Prior VTE	5 (24%)	4 (15%)	1.72 (0.40–7.43)	0.486

Abbreviations: SD, standard deviation; CrCl, creatinine clearance; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism; CI, confidence intervals.

bleeding and 5 patients had minor bleeding (urinary 2, hematoma 2, menorrhagia 1).

#### 4. Discussion

To the best of our knowledge, ours is the first cohort of centenarians with VTE reported so far. In the last two decades, a number of prediction rules have been developed, with the aim to estimate the risk of major bleeding during the course of anticoagulant therapy in patients with VTE or with atrial fibrillation [1,14,16–20]. All these prediction rules included increasing age as an independent predictor for major bleeding. Moreover, among 610 VTE patients aged ≥90 years from the RIETE

registry, the rate of major bleeding during the course of anticoagulation was 2-fold higher than the rate of VTE recurrences, and the rate of fatal bleeding was higher than the rate of fatal PE [11]. Unexpectedly however, no major bleeding was reported in patients aged ≥100 years in our series despite the presence of risk factors in many of these patients: severe renal insufficiency (74%), anemia (64%), abnormal platelet count (15%), or were taking antiplatelets (34%) at baseline. All these conditions have been associated with an increased risk of bleeding. On the contrary, two patients died of PE. Thus, our data suggest the use of standard anticoagulant therapy in VTE patients aged ≥100 years, since any reduction in intensity would increase the risk of recurrent VTE.

**Table 2**  
Treatment strategies according to initial VTE presentation.

	Pulmonary embolism	Deep vein thrombosis	OR (95% CI)	p-value
Patients, N	21	26		
Duration of therapy				
Mean duration (days ± SD)	163 ± 167	113 ± 85		0.194
Median duration (IQR)	111 (69–182)	94 (81–140)		0.192
Initial therapy				
Low-molecular-weight heparin	20 (95%)	24 (92%)	1.67 (0.14–19.8)	1.000
Mean LMWH doses (IU/kg/day)	167 ± 47	170 ± 34		0.811
LMWH dose <150 IU/kg/day	6 (30%)	7 (29%)	1.04 (0.28–3.82)	1.000
Unfractionated heparin	1 (4.8%)	2 (7.7%)	0.60 (0.05–7.11)	1.000
DOACs	0	0		
Thrombolytics	0	0		
Vena cava filter	0	0		
Long-term therapy				
Low-molecular-weight heparin	11 (52%)	18 (69%)	0.49 (0.15–1.61)	0.366
Mean LMWH doses (IU/kg/day)	150 ± 60	147 ± 48		0.877
LMWH dose <150 IU/kg/day	5 (45%)	8 (44%)	1.04 (0.23–4.70)	1.000
Vitamin K antagonists	9 (43%)	5 (19%)	3.15 (0.86–11.6)	0.112
Fondaparinux	0	0		
DOACs	0	0		

Abbreviations: SD, standard deviation; IQR, interquartile range; LMWH, low-molecular-weight heparin; IU, international units; DOACs, direct oral anticoagulants; CI, confidence intervals.

**Table 3**  
Clinical outcome during the course of anticoagulation (events expressed per 100 patient-years).

	Pulmonary embolism		Deep vein thrombosis		Rate ratio (95% CI)
	N	Events per 100 patient-years	N	Events per 100 patient-years	
Patients, N		21		26	
Recurrent PE	0	0	1	12.3 (0.62–60.7)	–
Minor bleeding	3	39.9 (10.2–109)	2	26.3 (4.42–87.0)	1.51 (0.23–12.7)
Sites of minor bleeding					
Hematoma	1	10.8 (0.54–53.2)	1	12.3 (0.62–60.9)	0.87 (0.02–34.1)
Urinary	1	11.0 (0.55–54.1)	1	13.1 (0.66–64.8)	0.83 (0.02–32.6)
Death	7	74.4 (32.5–147)	8	98.5 (45.7–187)	0.76 (0.26–2.15)
Causes of death					
Initial PE	1	10.6 (0.53–52.4)	0	0	–
Recurrent PE	0	0	1	12.3 (0.62–60.7)	–
Sudden, unexpected	1	10.6 (0.53–52.4)	0	0	–
Heart insufficiency	0	0	1	12.3 (0.62–60.7)	–
Infection	0	0	1	12.3 (0.62–60.7)	–
Multiorganic failure	1	10.6 (0.53–52.4)	0	0	–
Unknown	4	42.5 (13.5–103)	4	49.2 (15.7–119)	0.86 (0.19–3.83)
Other	0	0	1	12.3 (0.62–60.7)	–

Abbreviations: PE, pulmonary embolism; CI, confidence intervals.

The absence of major bleeding events in this high-risk population cannot be attributed to the doses of LMWH (most ranged within the normal recommended doses). Unfortunately, there is no information on INR levels for most patients receiving VKA drugs for long-term therapy. It could be argued that a higher proportion of INR results might fall outside of the target INR range and that this might result in a lower relative frequency of bleeding. We cannot rule out this possibility; however, poorer control of the intensity of anticoagulant therapy would also be expected to result in a higher relative frequency of recurrent thrombosis with low-intensity therapy. The potential role of the new direct oral anticoagulants in this patient population needs to be explored.

Current centenarians survived to age 100 years when the median age at death for their cohort in the U.S. was around 70 years [21] and thus represents a unique subset of the older population. The U.S. centenarian population is projected to increase six-fold by 2050 [22]. The rapid emergence of this long-lived population raises the question: Are longer lives healthier lives? Emerging studies of centenarians find that although some centenarians live with disease and diminished functioning, others remain healthy and functional, a robustness necessary for survival to very old age [23–26]. A study using death registration data for people who died in England observed that the main causes of death changed with increasing age, and centenarians had relatively lower rates of chronic diseases as causes of death compared to the younger cohorts [27]. In a study on autopsy records performed in 40 patients aged  $\geq 100$  years, PE was the second most frequent cause of death after myocardial infarction, accounting with a 15% of the deaths [28]. Finally, another study performed in healthy centenarians found an increase in coagulation tests thus suggesting they may have a state of hypercoagulability [29].

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 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. We need specific observational studies to increase the observed population of centenarians and to better understand which treatment could be considered the standard.

In this study, selection bias was avoided by including 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, the death at home of some patients after discharge may have been due to unrecognized cerebral bleeding. However, it may also have been due to unrecognized PE.

In summary, our study reveals that standard anticoagulation induced only minimal side effect, while the negative outcomes of VTE in centenarians remain extremely serious. Continued efforts are needed to get more insights into the efficacy and safety of anticoagulation in the very elderly.

#### Authors' contributions

**Beatriz Lacruz** contributed to the design, analysis, and interpretation of data and collected patients and approved the final version of the article.

**Gergorio Tiberio** contributed to the design, analysis, and interpretation of data and collected patients and approved the final version of the article.

**Manuel Jesús Núñez** contributed to the design, analysis, and interpretation of data and collected patients and approved the final version of the article.

**Luciano López-Jiménez** contributed to the interpretation of data, collected patients, and approved the final version of the article.

**Antoni Riera-Mestre** contributed to the interpretation of data and approved the final version of the article.

**Eros Tiraferri** contributed to the interpretation of data, collected patients, and approved the final version of the article.

**Peter Verhamme** contributed to the interpretation of data, collected patients, and approved the final version of the article.

**Lucia Mazzolai** collected patients and approved the final version of the article.

**Jose González** collected patients and approved the final version of the article.

**Manuel Monreal** contributed to the design, analysis, and interpretation of data, collected patients, and wrote the article and obtained funding.

#### Conflict of interests

All authors of the manuscript titled “Venous thromboembolism in centenarians: Findings from the RIETE Registry” submitted to *Eur J Intern Med* declare that no author has any conflict of interest.

## Appendix A

**Coordinator of the RIETE Registry:** Monreal M.

**RIETE Steering Committee Members:** Decousus H, Prandoni P, Brenner B.

**RIETE National Coordinators:** Barba R (Spain), Di Micco P (Italy), Bertolotti L (France), Tzoran I (Israel), Reis A (Portugal), Bosevski M (R. Macedonia), Bounameaux H (Switzerland), Malý R (Czech Republic), Wells P (Canada), Papadakis M (Greece).

**RIETE Registry Coordinating Center:** S & H Medical Science Service.

**Members of the RIETE Group: SPAIN:** Agüero R, Aibar MA, Alfonso M, Álvarez F, Arcelus JI, Barba R, Barrón M, Barrón-Andrés B, Bascañana J, Binetti J, Blanco-Molina A, Bueso T, Cañas I, Chic N, Culla A, del Pozo R, del Toro J, Díaz-Pedroche MC, Díaz-Peromingo JA, Falgá C, Fernández-Aracil C, Fernández-Capitán C, Fidalgo MA, Font C, Font L, Gallego P, García MA, García-Bragado F, García-Rodenas M, Gómez V, González J, Grau E, Guirado L, Gutiérrez J, Hernández-Comes G, Hernández-Blasco L, Jara-Palomares L, Jaras MJ, Jiménez D, Joya MD, Lacruz B, Lecumberri R, Llado-Vera M, Lobo JL, López P, López-Jiménez L, López-Reyes R, López-Sáez JB, Lorente MA, Lorenzo A, Maestre A, Marchena PJ, Martín M, Martín-Antorán JM, Martín-Martos F, Monreal M, Moya EM, Nieto JA, Nieto S, Núñez A, Núñez MJ, Odriozola M, Ojalora S, Otero R, Pagán B, Pedrajas JM, Pérez G, Pérez I, Pérez-Ductor C, Peris ML, Porrás JA, Reig O, Riera-Mestre A, Riesco D, Rivas A, Rodríguez-Dávila MA, Rosa V, Ruiz-Giménez N, Tiberio G, Sahuquillo JC, Sala-Sainz MC, Sampérez A, Sánchez R, Sanz O, Soler S, Suriñach JM, Tolosa C, Trujillo-Santos J, Uresandi F, Valero B, Valle R, Vela J, Vela L, Vidal G, Villalta J, BELGIUM: Vanassche T, Verhamme P, CANADA: Lee A, Wells P, CZECH REPUBLIC: Hirmerova J, Malý R, ECUADOR: Salgado E, FRANCE: Bertolotti L, Bura-Riviere A, Mahé I, Merah A, GREECE: Papadakis M, ISRAEL: Braester A, Brenner B, Tzoran I, ITALY: Antonucci G, Barillari G, Bilora F, Camerota A, Ciammaichella M, Dentali F, Di Micco P, Duce R, Ferrazzi P, Grandone E, Lodigiani C, Maida R, Mastroiaco D, Pace F, Pesavento R, Pinelli M, Poggio R, Prandoni P, Rota L, Tiraferri E, Tufano A, Visonà A, LATVIA: Drucka E, Kigitovica D, Skride A, PORTUGAL: Atanásio G, Ribeiro JL, Sousa MS, REPUBLIC OF MACEDONIA: Bosevski M, Zdraveska M, SWITZERLAND: Bounameaux H, Erdmann A, Mazzolai L, Ney B.

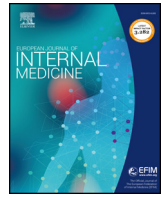
## Acknowledgments

We express our gratitude to *Sanofi Spain* for supporting this registry with an unrestricted educational grant. We also express our gratitude to *Bayer Pharma AG* for supporting this registry. *Bayer Pharma AG's* support was limited to the part of RIETE outside Spain, which accounts for a 22.9% of the total patients included in the RIETE Registry. We also thank the RIETE Registry Coordinating Center, S & H Medical Science Service, for their quality control data, logistic and administrative support, and Prof. Salvador Ortiz, Universidad Autónoma de Madrid and Statistical Advisor S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper.

## References

- [1] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016;149:315–52.
- [2] Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;515–518.
- [3] 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;301:855–8.
- [4] 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;74:606–11.
- [5] Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Extended low-intensity anticoagulation for thromboembolism investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631–9.
- [6] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. PREVENT investigators. Long-term, low-intensity warfarin therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425–34.
- [7] Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Deep-vein thrombosis in the elderly. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14:393–8.
- [8] Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Emery C, Pacifico L, Reed G, et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective. *Thromb Haemost* 2008;100:780–8.
- [9] Veiga F, Escriba A, Maluenda M, Lopez-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 venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost* 2000;84:559–64.
- [10] López-Jiménez L, Montero M, González-Fajardo JA, Arcelus J, Suárez C, Lobo JL, et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* 2006;91:1046–51.
- [11] Vasco B, Villalba JC, López-Jiménez 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.
- [12] 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.
- [13] Falgá C, Capdevila JA, Soler S, Rabuñal R, Sánchez JF, Gallego P, et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 2007;98:771–6.
- [14] Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí 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.
- [15] Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162–70.
- [16] Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999;159:457–60.
- [17] 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;130:1390–6.
- [18] 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;151:713–9.
- [19] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–100.
- [20] Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: the ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:395–401.
- [21] Bell FC, Miller ML. Life tables for the United States Social Security Area, 1900–2100. Baltimore, MD: Social Security Administration, Office of the Chief Actuary; 2002.
- [22] Projections of the population by age and sex for the United States: 2010 to 2050 (NP2008-T12). Washington, DC: Population Division, US Census Bureau; 2008.
- [23] Hitt R, Young-Xu Y, Silver M, Perls T. Centenarians: the older you get, the healthier you have been. *Lancet* 1999;354:652.
- [24] Andersen-Ranberg K, Schroll M, Jeune B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:900–8.
- [25] Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. Morbidity profiles of centenarians: survivors, delayers, and escapers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:232–7.
- [26] Ailshire JA, Beltrán-Sánchez H, Crimmins EM. Social characteristics and health status of exceptionally long-lived Americans in the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2241–8.
- [27] Evans CJ, Ho Y, Daveson BA, Sall S, Higginson IJ, Gao W. On behalf of the GUIDE-Care project. Place and cause of death in centenarians: a population-based observational study in England, 2001 to 2010. *PLoS Med* 2014;11, e1001653.
- [28] Berzlanovich AM, Keil W, Waldhoer T, Sim E, Fasching P, Fazeny-Dörner B. Do centenarians die healthy? An autopsy study. *J Gerontol* 2005;60A:862–5.
- [29] Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood* 1995;85:3144–9.





## Venous thromboembolism in young adults: Findings from the RIETE registry

Beatriz Lacruz<sup>a,\*</sup>, Gregorio Tiberio<sup>a</sup>, Ana Latorre<sup>b</sup>, Joan Carles Villalba<sup>c</sup>, Behnood Bikdeli<sup>d,j,k</sup>, Jana Hirmerova<sup>e</sup>, Alicia Lorenzo<sup>f</sup>, Meritxell Mellado<sup>g</sup>, Inmaculada Cañas<sup>h</sup>, Manuel Monreal<sup>i</sup>, For the RIETE Investigators<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, Spain

<sup>b</sup> Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Spain

<sup>c</sup> Intensive Care Unit, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Division of Cardiology, Department of Medicine, Columbia University Medical Center/New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA

<sup>e</sup> Department of Internal Medicine, University Hospital Plzen, Plzen, Czech Republic

<sup>f</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

<sup>g</sup> Department of Angiology and Vascular Surgery, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

<sup>h</sup> Department of Internal Medicine, Hospital General de Granollers, Barcelona, Spain

<sup>i</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona, Spain.

<sup>j</sup> Center for Outcomes Research and Evaluation (CORE), Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

<sup>k</sup> Cardiovascular Research Foundation (CRF), New York, NY, USA

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Venous thromboembolism  
Outcomes  
Anticoagulants  
Young

### SUMMARY

**Background:** Little is known on the clinical characteristics, risk factors and outcomes during anticoagulation in young patients with acute venous thromboembolism (VTE).

**Methods:** We used data from the RIETE (Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbólica) registry to assess the clinical characteristics, risk factors and outcomes during anticoagulation in VTE patients aged 10–24 years. Data were separately analyzed according to initial presentation and gender.

**Results:** Of 76,719 patients with VTE, 1571 (2.0%) were aged 10–24 years. Of these, 989 (63%) were women and 669 (43%) presented with pulmonary embolism (PE). Most women were using estrogens (680, 69%) or were pregnant (101, 10%), while 59% of men had unprovoked VTE. Women were more likely to present with PE (48% vs. 34%). The majority (87%) of PE patients had Sat O<sub>2</sub> levels  $\geq$  90% at baseline. The vast majority (97%) of PE patients were at low risk according to the PESI score, many (90%) at very low risk. During the course of anticoagulation (median, 192 days), 40 patients had VTE recurrences, 17 had major bleeding and 10 died (3 died of PE). Women had as many VTE recurrences as major bleeds (15 vs. 14 events), while men had many more VTE recurrences than major bleeding (25 vs. 3 events).

**Conclusions:** VTE is associated with low risk of short-term mortality in young adults. Noticeable gender differences exist in the risk factor profile and the risk of VTE recurrences and major bleeding in the course of anticoagulation.

### 1. Introduction

The incidence of venous thromboembolism (VTE) progressively increases with the patient's age. In the elderly, VTE usually develops in patients with impaired mobility and a number of comorbidities [1–3]. In the young, it often appears in women using estrogens, during pregnancy or in people with thrombophilia [4–7]. The mortality rate is lower in the young than in older patients [8,9], but any preventable death in young patients is catastrophic. Yet, epidemiological data on

the initial VTE presentation, risk factors for VTE, underlying diseases, treatment or outcomes during the course of anticoagulant therapy in young adults with VTE are scarce in the literature. A better knowledge of the burden of VTE in these patients could likely help to improve the awareness of patients, practitioners, and policy-makers. A better understanding of their initial VTE presentation might contribute to detect it earlier. Also, more detailed information on their outcomes during anticoagulation, including gender differences, could be of interest to introduce better therapeutic strategies for young adults with VTE.

\* Corresponding author.

E-mail address: [beatriz.lacruz4@gmail.com](mailto:beatriz.lacruz4@gmail.com) (B. Lacruz).

<sup>1</sup> A full list of RIETE investigators is given in [Appendix 0](#).

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.02.007>

Received 9 November 2018; Received in revised form 31 January 2019; Accepted 10 February 2019

Available online 11 March 2019

0953-6205/ © 2019 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

RIETE (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica) is an ongoing, multicenter registry of consecutive patients with acute VTE, with 223 collaborating centers in the Americas, Asia and Europe (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02832245). The methodology of the registry has been previously described elsewhere [10]. The aim of the current study was to assess the clinical characteristics at baseline, risk factors and outcomes during anticoagulant therapy in patients aged 10–24 years with acute VTE. Patients were separately analyzed according to gender and initial VTE presentation (either deep vein thrombosis [DVT] or pulmonary embolism [PE]).

## 2. Patients and methods

### 2.1. Inclusion criteria

The World Health Organization defines ‘Adolescents’ as individuals in the 10–19 years age group and ‘Youth’ as the 15–24 year age group, while ‘Young Adults’ covers the age range from 10 to 24 years [11]. For this study, we included all patients aged 10–24 years who presented with acute, symptomatic PE or DVT, confirmed by objective tests (compression ultrasonography or contrast venography for suspected DVT; pulmonary angiography, ventilation-perfusion lung scan or helical computed tomography scan for suspected PE) since March 2001. Patients were excluded if they were not symptomatic, had thrombosis in the splanchnic, cerebral or retinal veins, or were participating in a therapeutic clinical trial taking a blind medication. All patients provided oral or written informed consent to their participation in the registry, according to the requirements of the ethics committees within each hospital.

### 2.2. Variables and definitions

The following parameters were recorded in RIETE: patient's characteristics at baseline; clinical status including any coexisting or underlying conditions such as chronic heart or lung disease, recent major bleeding, anemia or renal insufficiency; risk factors for VTE; the treatment received upon VTE diagnosis and the outcome during the course of anticoagulant therapy. Immobilized patients were defined as non-surgical patients who had been immobilized (i.e., total bed rest with or without bathroom privileges) for  $\geq 4$  days in the 2-month period prior to VTE diagnosis. Surgical patients were defined as those who had undergone an operation in the 2 months prior to VTE. Active cancer was defined as newly diagnosed cancer or when receiving anti-neoplastic treatment of any type (i.e., surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal, support or combined therapies). Unprovoked VTE was considered in the absence of active cancer, recent immobility, surgery, estrogen use, pregnancy, postpartum, or long-term travel. Recent bleeding was considered in patients having suffered major bleeding  $< 30$  days prior to VTE. Anemia was defined as hemoglobin levels  $< 13$  g/dL for men and  $< 12$  g/dL for women. Creatinine clearance levels were measured using the Cockcroft-Gault formula. Patients initially presenting with PE were evaluated according to the Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) and its simplified version, sPESI [12,13].

### 2.3. Population and follow up

All 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 was documented by repeat objective imaging. Bleeding complications were classified as ‘major’ if they were overt and required a transfusion of 2 units of blood or more, or were retroperitoneal, spinal or intracranial, or when they were fatal [10]. Non-major bleeding was defined as any overt bleeding

episode that required medical assistance but did not meet the definition for major bleeding. Fatal bleeding was defined as any death occurring  $< 10$  days after a major bleeding episode, in the absence of any alternative cause of death. Fatal PE, in the absence of autopsy, was defined as any death appearing  $< 10$  days after PE diagnosis, in the absence of any alternative cause of death.

### 2.4. Statistical analyses

Categorical variables were compared using the chi-square test (two-sided) and Fisher's exact test (two-sided). Continuous variables were compared using Student *t*-test. Hazard ratios (HR) and corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated. Incidence rates were calculated as cumulative incidence (events/100 patient-years) and compared using the hazard ratios and 95%CI. Cox proportional hazard models were used to assess the risk for recurrent VTE or major bleeding appearing during anticoagulant therapy. Crude and adjusted HR as well as their 95% CI were estimated. Covariates included in the adjusted model were those for which a statistically significant difference (a threshold *p*-value of 0.1 was set to assess significance of differences) was found, and a backward selection was used for the covariate selection in the multivariable model. Statistical analyses were conducted with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program (version 21.0. for Windows, 2004 SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

## 3. Results

### 3.1. Clinical characteristics

Of 76,719 patients enrolled in RIETE from March 2001 to January 2018, 1571 (2.0%) were aged 10–24 years. Of these, 989 (63%) were women and 669 (43%) presented with PE (with or without concomitant DVT). Most women (69%) were using estrogens, 10% were pregnant (or postpartum) and 12% had unprovoked VTE. Besides, most (59%) men had unprovoked VTE (Table 1). Few patients had cancer or other comorbidities, without gender differences. Half of the patients (women 51%, men 49%) underwent thrombophilia testing, the most frequent findings being Factor V Leiden in 18%, prothrombin mutation in 11% and antiphospholipid syndrome in 11%. There were no relevant gender differences, but Factor V Leiden mutation was less frequently found in patients initially presenting with PE than in those with DVT (odds ratio [OR]: 0.46; 95%CI: 0.31–0.69).

### 3.2. Initial VTE presentation

Nearly one in every two women (48%) and one in every three men (34%) initially presented with PE (as compared to DVT). Among patients with acute PE, women were more likely to complain of dyspnea (odds ratio [OR]: 1.58; 95% CI: 1.11–2.25), to present with syncope (OR: 1.78; 95% CI: 1.03–3.20), and to have tachycardia (OR: 2.01; 95% CI: 1.313.16) or hypotension (OR: 1.87; 95% CI: 1.04–3.55) compared with men (Table 2). Overall, the majority (87%) of patients with PE had oxygen saturation levels  $\geq 90\%$  at baseline, most (68%) had levels  $\geq 95\%$ . The vast majority (97%) of PE patients in both subgroups were at low risk according to the PESI score, many (90%) at very low risk. However, the proportion of patients at low risk according to sPESI was lower in women (59% vs. 72%; OR: 0.54; 95% CI: 0.38–0.78). Among patients initially presenting with DVT, women were less likely to have upper-extremity DVT (OR: 0.44; 95% CI: 0.32–0.62), right-sided DVT (OR: 0.66; 95% CI: 0.51–0.870) or bilateral DVT (OR: 0.31; 95% CI: 0.14–0.66) than men.

### 3.3. Treatment and outcomes

There were no gender differences in prescribed drugs, doses or duration of anticoagulant therapy (Table 2). During the course of

**Table 1**  
Clinical characteristics and thrombophilia testing, according to gender and initial VTE presentation.

	Acute PE Women	Acute PE Men	Acute DVT Women	Acute DVT Men
Patients, N	474	195	515	387
Clinical characteristics,				
Mean age (years $\pm$ SD)	21.1 $\pm$ 2.3	20.8 $\pm$ 2.6	20.9 $\pm$ 2.7	20.8 $\pm$ 2.8
Median age (years, IQR)	21 (19–23)	21 (19–23)	22 (19–23)	21 (19–23)
Adolescents (age 10–19 years)	128 (27%)	58 (30%)	139 (27%)	126 (33%)
Body weight (mean kg $\pm$ SD)	69 $\pm$ 17	83 $\pm$ 21 <sup>‡</sup>	65 $\pm$ 15	78 $\pm$ 18 <sup>‡</sup>
Risk factors,				
Active cancer	6 (1.3%)	7 (3.6%)	16 (3.1%)	17 (4.4%)
Immobility $\geq$ 4 days	46 (9.7%)	38 (19%) <sup>‡</sup>	77 (15%)	80 (21%) <sup>*</sup>
Surgery	44 (9.3%)	40 (21%) <sup>‡</sup>	56 (11%)	44 (11%)
Estrogen use	363 (77%)	4 (2.1%) <sup>‡</sup>	317 (62%)	2 (0.52%) <sup>‡</sup>
Pregnancy or postpartum	34 (7.2%)	0	67 (13%)	0
Prolonged travel	17 (3.6%)	9 (4.6%)	13 (2.5%)	11 (2.8%)
None of the above (unprovoked)	47 (9.9%)	101 (52%) <sup>‡</sup>	75 (15%)	240 (62%) <sup>‡</sup>
Prior VTE	22 (4.6%)	15 (7.7%)	15 (2.9%)	39 (10%) <sup>‡</sup>
Co-morbidities,				
Chronic lung disease	11 (2.3%)	3 (1.5%)	9 (1.7%)	7 (1.8%)
Chronic heart failure	0	4 (2.1%) <sup>†</sup>	1 (0.19%)	1 (0.26%)
Recent major bleeding	7 (1.5%)	2 (1.0%)	6 (1.2%)	3 (0.78%)
Diabetes	2 (0.59%)	1 (0.75%)	5 (1.6%)	1 (0.41%)
Hypertension	7 (2.1%)	5 (3.7%)	5 (1.6%)	6 (2.5%)
Blood tests at baseline,				
Anemia	139 (29%)	45 (23%)	161 (31%)	89 (23%) <sup>†</sup>
Platelet count < 100,000/ $\mu$ L	6 (1.3%)	2 (1.0%)	9 (1.8%)	7 (1.8%)
CrCl levels (mL/min)	120 $\pm$ 41	145 $\pm$ 52 <sup>‡</sup>	112 $\pm$ 38	140 $\pm$ 43 <sup>‡</sup>
Thrombophilia testing,				
Patients tested, N	240	89	263	194
Factor V Leiden	30 (13%)	8 (9.0%)	61 (23%)	40 (21%)
Prothrombin mutation	36 (15%)	8 (9.0%)	22 (8.4%)	21 (11%)
Protein C deficiency	6 (2.5%)	2 (2.2%)	2 (0.76%)	4 (2.1%)
Protein S deficiency	9 (3.8%)	5 (5.6%)	10 (3.8%)	8 (4.1%)
Antithrombin deficiency	3 (1.3%)	2 (2.2%)	2 (0.76%)	10 (5.2%) <sup>†</sup>
Antiphospholipid syndrome	18 (7.5%)	15 (17%) <sup>*</sup>	26 (9.9%)	27 (14%)

Gender differences: <sup>\*</sup> $p < .05$ ; <sup>†</sup> $p < .01$ ; <sup>‡</sup> $p < .001$ .

Abbreviations: SD, standard deviation; IQR, inter-quartile range; VTE, venous thromboembolism; CrCl, creatinine clearance; PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis.

anticoagulation (median, 192 days), 20 patients had recurrent PE, 22 had recurrent DVT, 17 had major bleeding (including 4 cases of retroperitoneal bleeding and 3 of, menorrhagia) and 10 patients died (3 died of the PE). Women had a significantly higher rate of major bleeding (hazard ratio [HR]: 3.31; 95%CI: 1.03–14.4), a similar rate of PE recurrences (HR: 0.70; 95% CI: 0.28–1.72), non-major bleeding (HR: 1.42; 95%CI: 0.67–3.16) or mortality (HR: 1.65; 95%CI: 0.43–7.87) and lower rate of DVT recurrences (HR: 0.25; 95%CI: 0.09–0.63) than men (Table 3). The rate of VTE recurrences (combining both DVT and PE events) was also lower in women (HR: 0.40; 95%CI: 0.21–0.76). During anticoagulation, women had as many VTE recurrences as major bleeding events (15 vs. 14 events), but men had many more VTE recurrences than major bleeds (25 vs. 3 events), as shown in Fig. 1. On multivariable analysis, the influence of gender on the risk for recurrent VTE (HR: 1.41; 95% CI: 0.63–3.12) or major bleeding (HR: 0.50; 95%CI: 0.14–1.82) was no longer statistically significant (Table 4).

Ten patients aged 10–24 years (0.64%) died during anticoagulation. Six of them (60%) had initially presented with PE and four with DVT alone. Most frequent causes of death were: fatality of the initial PE event ( $n = 3$ ), disseminated cancer ( $n = 3$ ) and respiratory insufficiency due to causes other than PE ( $n = 2$ ). No patient died of bleeding. Two patients with fatal PE died on the same day of diagnosis, one died 5 days later. They scored 66, 44 and 89 points on PESI. All three patients with fatal PE were using hormonal therapy.

#### 4. Discussion

Our data, obtained from a large registry of consecutive patients with VTE, reveal that one in every 50 such patients (2.0%) was aged 10–24 years. These patients had few co-morbidities and a low mortality

rate. Of the 10 patients who died, three died of PE. Two of them died in < 24 h. Thus, the clinical relevance of PE in patients aged 10–24 years should not be underestimated. Most patients with PE in our cohort (71%) were women, and most (88%) had Sat O<sub>2</sub> levels  $\geq$  90% at baseline (as also reported in other series) [14–17]. Since 77% of women with PE were using estrogens (most of them without additional risk factors for VTE), we suggest that doctors working in Emergency wards should improve their awareness of the risk of PE when attending women with dyspnea (even if blood gases are normal), particularly if they are using estrogens. This should also apply to young men, since 52% of those with PE had no risk factors for VTE and most (87%) also had Sat O<sub>2</sub> levels  $\geq$  90%. Certainly, imaging for PE involves radiation exposure and substantial financial cost [18], and this concern is particularly acute in women and young adults who are more susceptible to radiation-induced carcinogenesis [19,20]. Thus, accurate identification of what young adults with suspected PE should undergo imaging studies is urgently needed. We also found that men had more often a proximal DVT while women a PE or a distal DVT as first clinical presentation of VTE, as previously reported [21].

Once the diagnosis of PE is established, the next important step is risk stratification. In our cohort, the vast majority (97%) of patients with acute PE scored at low risk according to PESI, including the 3 patients who died of PE. This may be likely explained because increasing age is one of the items included in the PESI score, as are some co-morbidities (infrequent in young adults). Our findings reveal that current prediction rules do not perform accurately in the young, and suggest that a prognostic score specifically designed for them might be welcome. In the meantime, since the proportion of patients at low risk according to sPESI was lower, our findings support to prefer sPESI over PESI to stratify young patients with acute PE.

**Table 2**  
Signs and symptoms of VTE and treatment, according to gender and initial VTE presentation.

	Acute PE Women	Acute PE Men	Acute DVT Women	Acute DVT Men
Patients, N	474	195	515	387
Clinical characteristics,				
For patients with PE,				
Dyspnea	344 (73%)	122 (63%)*	–	–
Chest pain	333 (70%)	136 (70%)	–	–
Syncope	69 (15%)	17 (8.7%)*	–	–
Hemoptysis	53 (11%)	32 (16%)	–	–
SBP levels < 100 mmHg	60 (13%)	14 (7.2%)*	–	–
Heart rate > 110 bpm	127 (28%)	30 (16%)†	–	–
Sat O <sub>2</sub> levels < 95% (N = 301)	69 (33%)	31 (35%)	–	–
Sat O <sub>2</sub> levels < 90% (N = 301)	26 (12%)	12 (13%)	–	–
PESI ≤ 85 points	459 (97%)	189 (97%)	–	–
PESI ≤ 65 points	423 (89%)	175 (90%)	–	–
sPESI < 1 points	278 (59%)	141 (72%)*‡	–	–
Diagnostic tests,				
V/Q lung scan	90 (19%)	34 (17%)	–	–
CT-scan	406 (86%)	175 (90%)	–	–
For patients with DVT,				
Upper-limb DVT	–	–	72 (14%)	104 (27%)*‡
Proximal lower limb DVT	–	–	361 (70%)	241 (62%)*
Right sided DVT	–	–	176 (34%)	170 (44%)†
Bilateral DVT	–	–	10 (1.9%)	23 (5.9%)†
Duration of anticoagulant therapy,				
Mean days (± SD)	284 ± 353	357 ± 461*	243 ± 264	296 ± 484
Median days (IQR)	191 (126–294)	207 (127–378)	177 (105–257)	175 (104–265)
Initial therapy,				
Low-molecular-weight heparin	372 (78%)	145 (74%)	460 (89%)	331 (86%)
Unfractionated heparin	49 (10%)	25 (13%)	18 (3.5%)	15 (3.9%)
Thrombolytics	27 (5.7%)	9 (4.6%)	5 (0.97%)	9 (2.3%)
Fondaparinux	12 (2.5%)	6 (3.1%)	13 (2.5%)	20 (5.2%)*
Direct oral anticoagulants	9 (1.9%)	9 (4.6%)	18 (3.5%)	9 (2.3%)
Inferior vena cava filter	11 (2.3%)	11 (5.6%)	11 (2.1%)	6 (1.6%)
Long-term therapy,				
Vitamin K antagonists	354 (75%)	152 (78%)	362 (70%)	267 (69%)
Low-molecular-weight heparin	56 (12%)	15 (7.7%)	103 (20%)	87 (22%)
Direct oral anticoagulants	53 (11%)	25 (13%)	46 (8.9%)	27 (7.0%)

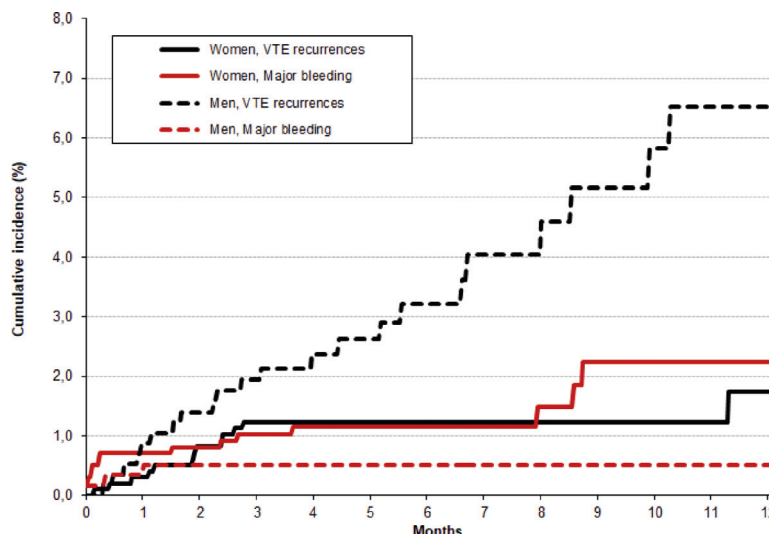
Gender differences: \*p < .05; †p < .01; ‡p < .001.

Abbreviations: PE, pulmonary embolism; PESI, pulmonary embolism severity index; sPESI, simplified PESI; SBP, systolic blood pressure; bpm, beats per minute; DVT, deep vein thrombosis; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; LMWH, low-molecular-weight heparin; IU, international units.

**Table 3**  
Clinical outcomes during the course of anticoagulant therapy, according to initial VTE presentation and gender.

	Women		Men		Hazard ratio for women compared with men (95% CI)
	N	Events per 100 patient-years	N	Events per 100 patient-years	
Patients, N	989		582		
Recurrent PE	10	1.43 (0.72–2.54)	10	2.04 (1.04–3.63)	0.70 (0.28–1.72)
Recurrent DVT	6	0.85 (0.35–1.77)	16	3.35 (1.98–5.32)	0.25 (0.09–0.63)
Recurrent VTE	15	2.16 (1.26–3.49)	25	5.36 (3.54–7.79)	0.40 (0.21–0.76)
Major bleeding	14	1.98 (1.13–3.24)	3	0.60 (0.15–1.63)	3.31 (1.03–14.4)
Sites of bleeding					
Retroperitoneal	3	0.42 (0.11–1.15)	1	0.20 (0.01–0.98)	2.12 (0.23–55.9)
Menorrhagia	3	0.42 (0.11–1.15)	0	–	–
Haematoma	1	0.14 (0.01–0.69)	1	0.20 (0.01–0.98)	0.71 (0.02–27.6)
Gastrointestinal	2	0.28 (0.05–0.93)	0	–	–
Intracranial	1	0.14 (0.01–0.69)	0	–	–
Non-major bleeding	20	2.87 (1.80–4.35)	10	2.02 (1.03–3.61)	1.42 (0.67–3.16)
Sites of bleeding					
Menorrhagia	13	1.86 (1.04–3.10)	0	–	–
Haematoma	0	–	3	0.60 (0.15–1.63)	–
Haemoptysis	0	–	3	0.59 (0.15–1.62)	–
Gastrointestinal	2	0.28 (0.05–0.93)	0	–	–
Death	7	0.98 (0.43–1.95)	3	0.59 (0.15–1.62)	1.65 (0.43–7.87)
Causes of death					
Pulmonary embolism	2	0.28 (0.05–0.93)	1	0.20 (0.01–0.98)	1.42 (0.11–41.8)
Disseminated cancer	2	0.28 (0.05–0.93)	1	0.20 (0.01–0.98)	1.42 (0.11–41.8)
Respiratory insufficiency	2	0.28 (0.05–0.93)	0	–	–

Abbreviations: PE, pulmonary embolism; DVT, deep vein thrombosis; VTE, venous thromboembolism; CI, confidence intervals.



Days		30	90	180	240	360
Women	VTE recurrences	3 (0.31%)	12 (1.24%)	12 (1.24%)	12 (1.24%)	13 (1.75%)
	Major bleeding	7 (0.71%)	10 (1.02%)	11 (1.15%)	12 (1.48%)	14 (2.23%)
Men	VTE recurrences	5 (0.87%)	11 (1.94%)	16 (3.21%)	19 (4.59%)	22 (6.53%)
	Major bleeding	3 (0.52%)	3 (0.52%)	3 (0.52%)	3 (0.52%)	3 (0.52%)

Fig. 1. Cumulative rates of VTE recurrences and major bleeding during the of course of anticoagulant therapy, according to gender.

Table 4

Uni- and multivariable analyses for VTE recurrences and for major bleeding during anticoagulation. Results expressed as hazard ratio and 95% confidence intervals (in brackets).

	VTE recurrences		Major bleeding	
	Univariable	Multivariable	Univariable	Multivariable
Clinical characteristics,				
Male gender	2.69 (1.41–5.12) <sup>†</sup>	1.41 (0.63–3.12)	0.36 (0.10–1.25)	0.50 (0.14–1.82)
Age 10–19 years	0.83 (0.41–1.70)	–	0.75 (0.25–2.31)	–
Body weight < 60 kg	0.89 (0.42–1.88)	–	0.87 (0.28–2.68)	–
Initial VTE presentation,				
Pulmonary embolism	0.66 (0.34–1.26)	–	3.09 (1.09–8.77) <sup>*</sup>	3.60 (1.24–10.4) <sup>*</sup>
Risk factors,				
Estrogen use	0.23 (0.10–0.55) <sup>†</sup>	–	1.15 (0.44–2.98)	–
Immobility ≥ 4 days	0.15 (0.02–1.09)	–	0.76 (0.17–3.34)	–
Postoperative	1.63 (0.68–3.90)	–	1.72 (0.49–5.99)	–
Pregnancy or postpartum	1.22 (0.38–3.96)	–	3.21 (0.92–11.2)	3.00 (0.87–10.1)
Active cancer	3.91 (1.36–11.2) <sup>*</sup>	4.06 (0.96–17.2)	0.05 (0.00–466)	–
Unprovoked	3.96 (2.06–7.61) <sup>‡</sup>	3.39 (1.09–10.5) <sup>*</sup>	0.70 (0.23–2.14)	–
Prior VTE	2.64 (1.17–5.93) <sup>*</sup>	–	0.87 (0.11–6.59)	–
Co-morbidities,				
Chronic lung disease	0.05 (0.00–495)	–	3.13 (0.41–23.6)	–
Recent major bleeding	0.05 (0.00–27,504)	–	5.50 (0.73–41.4)	–
Blood tests at baseline,				
Anemia	2.17 (1.16–4.05) <sup>*</sup>	2.54 (1.30–4.95) <sup>†</sup>	2.95 (1.14–7.64) <sup>*</sup>	–
Platelet count < 100,000/μL	2.11 (0.29–15.4)	–	9.81 (2.24–42.9) <sup>†</sup>	10.1 (2.19–46.3) <sup>†</sup>
CrCl levels < 60 mL/min	3.53 (0.48–25.8)	–	7.43 (0.98–56.4)	–

Abbreviations: PE, pulmonary embolism; SBP, systolic blood pressure; bpm, beats per minute; PESI, pulmonary embolism severity index; sPESI, simplified PESI; VTE, venous thromboembolism; CrCl, creatinine clearance; OR, odds ratio; CI, confidence intervals.

<sup>\*</sup> p < .05  
<sup>†</sup> p < .01  
<sup>‡</sup> p < .001.

During the course of anticoagulation, women had fewer VTE recurrences (particularly fewer DVT recurrences) than men, as previously reported in other studies [22,23]. We can only hypothesize that many women using hormonal therapy may have discontinued its use after VTE, and this may have influenced the rate of VTE recurrences. At the same time, the rate of major bleeding was higher in women than in men. In fact, women had as many VTE recurrences as major bleed (15 vs. 14 events), but men had many more VTE recurrences than major bleeds (25 vs. 3 events). Hence, efficacy seems to be the most important issue (over safety) during anticoagulation in men aged 10–24 years with VTE. From a theoretical point of view, the higher rate of VTE recurrences than major bleeding in men might suggest the need for a different therapeutic approach (that is, a shorter duration and/or intensity of anticoagulant therapy in women). Further studies are needed to confirm these hypotheses.

The present study has a number of limitations. First, data from registries are susceptible to selection bias if a non-representative sample of patients is selected for analysis. However, RIETE registry captures a broad range of consecutive patients with symptomatic VTE from multiple medical centers, countries, and treatment settings, making it less likely that the study cohort is made up of a skewed population. Second, we studied only the outcomes during the course of anticoagulation. The gender differences in the rate of VTE recurrences or bleeding may not apply after discontinuing therapy and warrant further investigation. Third, even in our large registry, the number of events is small, limiting the possibility of additional investigations; such as consideration of a specific risk-stratification tool in this age subgroup. Fourth, the use of estrogens in some women may be necessary as treatment of heavy menstrual bleeding. Unfortunately, we do not gather information in RIETE on how many of these women had lesions predisposing to vaginal bleeding. Finally, our data are hypothesis generating and must be validated by properly designed trials. Although these concerns are valid, our data probably represent the largest available pool of prospectively collected information in this patient population. Although facing some limitations, our data could inform practice, until larger high-quality data emerge.

In summary, our study reveals that the clinical characteristics (including blood gases and scoring systems) at baseline in most young patients with PE may hinder early diagnosis and stratification of PE. During anticoagulation, women had similar rates of VTE recurrences and major bleeding, but in men the risk for VTE recurrences far outweighed the risk for bleeding. These differences were likely not due gender itself since they disappeared after adjusting for potential confounders.

## Coordinators

Coordinator of the RIETE Registry: Manuel Monreal.

RIETE Steering Committee Members: Paolo Prandoni, Benjamin Brenner and Dominique Farge-Bancel.

RIETE National Coordinators: Raquel Barba (Spain), Pierpaolo Di Micco (Italy), Laurent Bertoletti (France), Sebastian Schellong (Germany), Inna Tzoran (Israel), Abilio Reis (Portugal), Marijan Bosevski (R. Macedonia), Henri Bounameaux (Switzerland), Radovan Malý (Czech Republic), Peter Verhamme (Belgium), Joseph A. Caprini (USA), Hanh My Bui (Vietnam).

RIETE Registry Coordinating Center: S & H Medical Science Service.

## Acknowledgements

We express our gratitude to Sanofi Spain for supporting this Registry with an unrestricted educational grant. We also express our gratitude to Bayer Pharma AG for supporting this Registry. Bayer Pharma AG's support was limited to the part of RIETE outside Spain, which accounts for a 25.25% of the total patients included in the RIETE Registry. We also thank the RIETE Registry Coordinating Centre, S&H Medical

Science Service, for their quality control data, logistic and administrative support and Prof. Salvador Ortiz, Universidad Autónoma Madrid and Silvia Galindo, both Statistical Advisors in S&H Medical Science Service for the statistical analysis of the data presented in this paper.

## Appendix A

Members of the RIETE Group: SPAIN: Adarraga MD, Agud M, Agudo P, Aibar MA, Aibar J, Amado C, Arcelus JI, Ballaz A, Barba R, Barrón M, Barrón-Andrés B, Bascañana J, Bolado C, Blanco-Molina A, Camon AM, Cañas I, Carrasco C, Castro J, de Ancos C, del Toro J, Demelo P, Díaz-Simón R, Díaz-Peromingo JA, Encabo M, Falgá C, Farfán AI, Fernández-Capitán C, Fernández-Criado MC, Fernández-Ovalle H, Fidalgo MA, Font C, Font L, Furest I, García MA, García-Bragado F, García-Morillo M, García-Raso A, Gavín O, Gaya-Manso I, Gayol MC, Gil-Díaz A, Gómez V, Gómez-Cuervo C, González-Martínez J, Grau E, Gutiérrez J, Hernández-Blasco LM, Iglesias M, Jara-Palomares L, Jaras MJ, Jiménez D, Jou I, Joya MD, Lacruz B, Lalueza A, Lima J, Llamas P, Lobo JL, López-Jiménez L, López-Miguel P, López-Núñez JJ, López-Reyes R, López-Sáez JB, Lorente MA, Lorenzo A, Loring M, Madridano O, Maestre A, Marchena PJ, Martín M, Martín-Fortea MP, Martín-Guerra JM, Martínez-González L, Mella C, Mellado M, Monreal M, Montesa C, Morales MV, Nieto MA, Nieto JA, Núñez MJ, Olivares MC, Ojalora S, Otero R, Ovejero A, Pedrajas JM, Pellejero G, Pérez-Ductor C, Pérez-Pinar M, Pérez-Rus G, Peris ML, Porras JA, Redrado J, Rivas A, Rodríguez-Galán I, Rodríguez-Hernández A, Rubio CM, Ruiz-Artacho P, Ruiz-Ruiz J, Ruiz-Sada P, Sahuquillo JC, Sala-Sainz MC, Salazar V, Salgueiro G, Sampérez A, Sánchez-Cámara S, Sánchez-Muñoz-Torrero JF, Sancho T, Soler S, Suriñach JM, Tiberio G, Tolosa C, Torres MI, Trujillo-Santos J, Uresandi F, Valle R, Vidal G, Villares P. ARGENTINA: Gutiérrez P, Vázquez FJ, Vilaseca A. BELGIUM: Vanassche T, Vandembrielle C, Verhamme P. BRAZIL: Yoo HHB. CZECH REPUBLIC: Hirmerova J, Malý R. ECUADOR: Salgado E. FRANCE: Benzidia I, Bertoletti L, Bura-Riviere A, Debourdeau P, Farge-Bancel D, Hij A, Mahé I, Merah A, Moustafa F. GERMANY: Schellong S. ISRAEL: Braester A, Brenner B, Ellis M, Tzoran I. IRAN: Sharif-Kashani B. ITALY: Barillari G, Bilora F, Bortoluzzi C, Brandolin B, Ciammaichella M, Dentali F, Di Micco P, Grandone E, Maida R, Mastroiaco D, Pace F, Parisi R, Pesavento R, Prandoni P, Quintavalla R, Rocci A, Siniscalchi C, Sotgiu P, Tufano A, Visonà A, Vo Hong N. LATVIA: Gibietis V, Kigitovica D, Skride A. REPUBLIC OF MACEDONIA: Bosevski M. SWITZERLAND: Bounameaux H, Mazzolai L. USA: Bikdeli B, Caprini J. VIETNAM: Bui HM, Pham KQ.

## References

- [1] Weinberg I, Hawkins BM, Hariharan P, Okechukwu I, Parry BA, Chang Y, et al. A comparison of patients diagnosed with pulmonary embolism who are  $\geq 65$  years with patients < 65 years. *Am J Cardiol* 2015;115:681–6.
- [2] 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.
- [3] Stein PD, Matta F. Epidemiology and incidence: the scope of the problem and risk factors for development of venous thromboembolism. *Crit Care Clin* 2011;27:907–32.
- [4] Sabapathy CA, Djounang TN, Kahn SR, Platt RW, Tagalakis V. Incidence trends and mortality from childhood venous thromboembolism: a population-based cohort study. *J Pediatr* 2016;172:175–80.
- [5] Meier KA, Clark E, Tarango C, Chima RS, Shaughnessy E. Venous thromboembolism in hospitalized adolescents: an approach to risk assessment and prophylaxis. *Hosp Pediatr* 2015;5:44–51.
- [6] Hennessey CA, Patel VK, Tefera EA, Gomez-Lobo V. Venous thromboembolism in female adolescents: patient characteristics. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31:503–8.
- [7] Kohorst MA, Warad DM, Nageswara Rao AA, Rodriguez V. Obesity, sedentary lifestyle, and video games: The new thrombophilia cocktail in adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(7):e27041.
- [8] Kiluk IE, Krajewska A, Kosacka U, Tycińska A, Milewski R, Musia W, et al. Different manifestations of pulmonary embolism in younger compared to older patients: clinical presentation, prediction rules and long-term outcomes. *Adv Med Sci* 2017;62:254–8.

- [9] Spentzouris G, Scriven RJ, Lee TK, Labropoulos N. Pediatric venous thromboembolism in relation to adults. *J Vasc Surg* 2012;55:1785–93.
- [10] Bikdeli B, Jiménez D, Hawkins M, Ortíz S, Prandoni P, Brenner B, et al. Rationale, design and methodology of the computerized registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost* 2018;118:214–24.
- [11] World Health Organization. [http://www.who.int/topics/adolescent\\_health/en/](http://www.who.int/topics/adolescent_health/en/).
- [12] 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;172:1041–6.
- [13] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383–9.
- [14] Moysidis T, Kröger K, Santosa F, Gröchenig E. Pulmonary embolism in young males and females in Germany: data from the Federal Statistical Office. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:511–5.
- [15] Santosa F, Moerchel Ch, Berg Ch, Kröger K. Disproportional increase of pulmonary embolism in young females in Germany: trends from 2005 to 2014. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:417–22.
- [16] Von Beckerath O, Santosa F, Waldhausen R, Moerchel C, Kröger K. Thromboembolic disease in females and males aged 10 to 39 years in Germany. *Vasa* 2018;11:1–7.
- [17] Scheres LJJ, Brekelmans MPA, Beenen LFM, Büller HR, Cannegieter SC, Middeldorp S. Sex-specific differences in the presenting location of a first venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2017;15:1344–50.
- [18] Mongan J, Kline J, Smith-Bindman R. Age and sex-dependent trends in pulmonary embolism testing and derivation of a clinical decision rule for young patients. *Emerg Med J* 2015;32:840–5.
- [19] Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078–86.
- [20] Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. Prospective study of the incidence of contrast-induced nephropathy among patients evaluated for pulmonary embolism by contrast-enhanced computed tomography. *Acad Emerg Med* 2012;19:618–25.
- [21] Barco S, Klok FA, Mahé I, Marchena PJ, Ballaz A, Rubio CM, et al. Impact of sex, age, and risk factors for venous thromboembolism on the initial presentation of first isolated symptomatic acute deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2019;173:166–71.
- [22] Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood* 2009;114:2031–6.
- [23] Blanco-Molina A, Enea I, Gadelha T, Tufano A, Bura-Rivière A, Di Micco P, et al. Sex differences in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:309–17.