

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS DEL TROMBOEMBOLISMO  
PULMONAR NO PROVOCADO  
ESTUDIO DE LAS MUTACIONES SOMÁTICAS RELACIONADAS CON LA  
HEMATOPOYESIS CLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO**

**TESIS DOCTORAL**

**M. Ángeles Fidalgo Fernández**

**Directores:**

Jesús María Hernández Rivas  
José Ramón González Porras  
José María Bastida Bermejo

Salamanca, 2020



*A Jose, Iago y Martín, mis mejores valores  
A mi madre y a mi hermano. A mi padre in memoriam*



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. José Ramón González Porras, por haber confiado en mí y por haberme ayudado con sus conocimientos y experiencia.

Al Dr. José María Bastida Bermejo, por su revisión metódica y por su apoyo.

Al Dr. Jesús María Hernández Rivas, por su capacidad en transmitir sus conocimientos y hacerlo todo sencillo.

Al Dr. Mario Vaquero, por su inestimable ayuda con la estadística.

A María García y a Flor Crespo, por su ayuda en la recogida de datos.

A Rocío Benito y a María Hernández, por su colaboración en la parte de laboratorio.

A mis compañeros de Medicina Interna que confían en mí como profesional.

Al grupo RIETE, por darme la oportunidad de utilizar una herramienta muy útil en mi desarrollo profesional.

A mis pacientes, a los que dedico mi tiempo y mi trabajo y de los que siempre aprendo.





UNIVERSIDAD  
DE SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

D. Jesús María Hernández Rivas, Doctor en medicina, Catedrático de Hematología de la Universidad de Salamanca.

D. José Ramón González Porras, Doctor en medicina, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

D. José María Bastida Bermejo, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Fisiología de la Universidad de Salamanca

CERTIFICAN:

Que el trabajo realizado por Dña. M. Angeles Fidalgo Fernández con el título: "CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR NO PROVOCADO. ESTUDIO DE LAS MUTACIONES SOMÁTICAS RELACIONADAS CON LA HEMATOPOYESIS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO" ha sido realizada bajo nuestra codirección, reuniendo los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, firmamos el presente en Salamanca, a 14 de octubre de 2020.

Fdo. Jesús M. Hernández Rivas

J. Ramón González Porras

J. María Bastida Bermejo





# ÍNDICE



<b><u>RESUMEN</u></b> .....	15
<b><u>ABREVIATURAS</u></b> .....	23
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	27
<b>ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA</b> .....	29
<b>1. Conceptos generales</b> .....	29
1.1 Definición.....	29
1.2 Epidemiología.....	29
1.3 Fisiopatología y factores determinantes del pronóstico.....	30
1.4 Complicaciones a largo plazo.....	34
<b>2. Factores de riesgo</b> .....	36
2.1 Clasificación .....	36
2.2 ETEV no provocada. Aproximación al problema.....	39
<b>3. Diagnóstico</b> .....	41
3.1 Escalas de predicción clínicas.....	41
3.2 Algoritmos diagnósticos.....	43
<b>4. Evaluación de la gravedad del TEP</b> .....	45
<b>5. Tratamiento</b> .....	49
5.1 Fase aguda.....	51
5.2 Tratamiento crónico y prevención de las recurrencias. ....	53
5.3 Evaluación del riesgo hemorrágico y del riesgo de recurrencia.....	55
<b>MUTACIONES CHIP</b> .....	57
<b>1. Secuenciación masiva</b> .....	57
<b>2. Hematopoyesis clonal de significado indeterminado</b> .....	58
2.1 Mutaciones CHIP y enfermedades cardiovasculares.....	59
2.2 Mutaciones CHIP en ETEV.....	61
<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	62
<b><u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u></b> .....	67
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b> .....	71
<b>ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA</b> .....	73
<b>1. Diseño del estudio</b> .....	73
<b>2. Registro RIETE</b> .....	73

2.1	Criterios de inclusión y de exclusión en el registro.....	73
2.2	Recogida de datos.....	74
2.3	Variables del registro.....	74
2.4	Definiciones clínicas.....	74
2.5	Tratamiento y seguimiento .....	76
2.6	Soporte del Registro.....	76
<b>3.</b>	<b>Criterios de inclusión y exclusión en el estudio.....</b>	<b>77</b>
3.1	Pacientes incluidos en el estudio.....	77
3.2	Criterios de selección.....	77
<b>4.</b>	<b>Protocolo recogida de datos. Variables .....</b>	<b>79</b>
4.1	Variables independientes.....	79
4.2	Variables dependientes.....	80
<b>5.</b>	<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>81</b>
	<b>MUTACIONES CHIP.....</b>	<b>82</b>
<b>1.</b>	<b>Sujetos del estudio.....</b>	<b>82</b>
<b>2.</b>	<b>Identificación de variantes CHIP mediante análisis de secuenciación masiva.....</b>	<b>82</b>
2.1	Extracción de ácidos nucleicos ADN.....	82
2.2	Análisis genético por secuenciación masiva.....	83
2.2.1	Diseño del panel genético.....	83
2.2.2	Flujo de trabajo.....	85
2.2.3	Análisis bioinformático.....	89
2.2.3.1	Interpretación de resultados: valor clínico de las variantes.....	89
2.2.4	Validación de las variantes detectadas mediante secuenciación Sanger y/o NGS ...	90
	<b><u>RESULTADOS</u>.....</b>	<b>91</b>
<b>1.</b>	<b>Características de la población total incluida en el estudio .....</b>	<b>93</b>
1.1	Características demográficas y clínicas.....	93
1.2	Diagnóstico.....	96
1.3	Pruebas de laboratorio.....	100
1.4	Identificación factores de riesgo.....	101
1.5	Evaluación de la gravedad del TEP.....	104
1.6	Tratamiento.....	105
1.7	Seguimiento. Tasas de recurrencia, hemorragia y mortalidad.....	107
<b>2.</b>	<b>Identificación y análisis de factores de riesgo para ETEV.....</b>	<b>110</b>
<b>3.</b>	<b>Diferencias entre TEP no provocado/TEP con factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer,.....</b>	<b>114</b>

3.1 <b>Análisis univariante</b> .....	114
3.1.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes.....	114
3.1.2. Enfermedades y tratamientos concomitantes.....	116
3.1.3. Diagnóstico.....	117
3.1.4. Pruebas de laboratorio.....	120
3.1.5. Tratamiento.....	121
3.1.6 Seguimiento. Tasas de recurrencia, hemorragia y mortalidad.....	121
3.2 <b>Análisis multivariante</b> .....	123
<b>4. Incidencia de mutaciones CHIP en TEP no provocado</b> .....	125
4.1 Análisis de mutaciones CHIP. Variantes totales detectadas mediante NGS.....	125
4.2 Características clínico biológicas de pacientes con TEP no provocado y mutaciones CHIP .....	127
<b><u>DISCUSIÓN</u></b> .....	131
1. <b>Características de la población total incluida en el estudio</b> .....	135
2. <b>Identificación y análisis de factores de riesgo para ETEV</b> .....	143
3. <b>Diferencias entre TEP no provocado/TEP con factores de riesgo identificados         excluyendo el cáncer</b> .....	146
4. <b>Incidencia de mutaciones CHIP en TEP no provocado</b> .....	155
5. <b>Análisis de fortalezas/limitaciones</b> .....	162
<b><u>CONCLUSIONES</u></b> .....	163
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	167
<b><u>TABLAS SUPLEMENTARIAS</u></b> .....	187
<b><u>ANEXOS</u></b> .....	191



## **RESUMEN**





# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR NO PROVOCADO. ESTUDIO DE LAS MUTACIONES SOMÁTICAS RELACIONADAS CON LA HEMATOPOYESIS CLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

## INTRODUCCIÓN:

Una cuestión clínica importante en el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es cómo seleccionar a los candidatos a anticoagulación prolongada.

Según las guías actuales, para mantener el tratamiento anticoagulante debe evaluarse, en primer lugar, el tipo de evento tromboembólico: “provocado” (con factores de riesgo transitorios o persistentes) o “no provocado” (sin factores de riesgo identificados), así como determinar periódicamente los riesgos de hemorragia y de recurrencia. La categorización de los factores de riesgo para ETE, es importante para valorar riesgo de recurrencia, y consecuentemente para tomar decisiones sobre la duración de la anticoagulación.

Nuestro interés se centra en determinar las características clínicas y biológicas del tromboembolismo pulmonar (TEP) no provocado y también en la identificación de nuevos factores de riesgo con la relevancia que puedan tener las mutaciones relacionadas con la hematopoyesis clonal de significado indeterminado (CHIP).

## OBJETIVOS:

### **Objetivo principal:**

Caracterizar clínica y biológicamente a los pacientes con TEP no provocado del Hospital Universitario de Salamanca que están en seguimiento en una consulta monográfica.

Con el fin de alcanzar este objetivo, se establecen los siguientes **objetivos específicos:**

- 1) Conocer las características de la población total incluida en el estudio. Analizar las características clínicas, pruebas diagnósticas, analítica, pronóstico, tratamiento y eventos durante el seguimiento (recurrencia, hemorragia y mortalidad).
- 2) Conocer e identificar los factores de riesgo para ETE. Análisis de pacientes con factores de riesgo identificados o conocidos para ETE.
- 3) Conocer las diferencias entre pacientes con TEP no provocado y pacientes con TEP provocado por factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer. Estudio comparativo.

4) Conocer la incidencia de mutaciones CHIP mediante el análisis por secuenciación masiva en pacientes con TEP no provocado menores de 70 años.

#### MATERIAL Y MÉTODOS:

Se ha realizado un estudio observacional, de cohortes retrospectivo. Para ello, se incluyeron pacientes de la consulta monográfica de TEP del Hospital Universitario de Salamanca en el Registro internacional Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE), durante el periodo de tiempo de 2014 a 2019. Se realizó estudio de variables clínicas de todos los pacientes con TEP de la muestra general; se identificaron los factores de riesgo transitorios y persistentes para ETEV y se hizo la clasificación en dos grupos, pacientes con TEP no provocado y pacientes con TEP provocado excluyendo el cáncer.

Para el análisis de mutaciones, se utilizó la secuenciación masiva, *Next Generation Sequencing* (NGS) para identificar mutaciones relacionadas con la hematopoyesis clonal de significado indeterminado.

#### RESULTADOS:

Se incluyeron en el registro 492 pacientes, con análisis de variables clínicas, analíticas, diagnósticas, pronósticas, tratamiento y seguimiento. Se realizó categorización de los factores de riesgo identificados para ETEV, estableciéndose un grupo de 198 pacientes con TEP no provocado y un grupo de 246 pacientes con TEP provocado excluyendo el cáncer. De los 198 pacientes con TEP no provocado, se seleccionaron 66 pacientes menores de 70 años para realizar el análisis de mutaciones CHIP.

**Características de la población total incluida en el estudio.** Todos los pacientes incluidos (n=492) tenían diagnóstico de confirmación de TEP, más del 25% presentaron una TVP concomitante (n=132, 27%). La media de edad de los pacientes fue de  $65 \pm 15$  años, la mayoría del género masculino (n=272, 55%) y el 35% (n=167) obesos.

La mediana de duración del seguimiento con tratamiento anticoagulante en consulta fue de 215 (121-402) días. Los factores de riesgo arterial clásicos más frecuentes registrados fueron: hipertensión arterial (n=184, 37%); dislipemia (n=120, 25%) y diabetes (n=63, 12.8%). La patología respiratoria fue la patología concomitante registrada con más frecuencia (10%). Un 2.6% de los pacientes habían tenido una hemorragia grave en el último mes anterior al

evento siendo la más frecuente la localización gastrointestinal. Uno de cada 5 pacientes recibía tratamiento previo al evento con antiagregantes. La disnea, el dolor torácico y dolor en extremidad inferior fueron los síntomas clínicos con mayor incidencia (74%, 49% y 34% respectivamente).

El angioTC torácico multidetector estableció diagnóstico de confirmación en la mayoría de los pacientes (n=445, 90%) presentando con mayor frecuencia la afectación lobar bilateral y la segmentaria bilateral (49% y 45%), y en 96 (20%) casos se registró el cociente VD/VI  $\geq 1$ . Se diagnosticaron con ecografía doppler de extremidades inferiores 134 episodios de TVP, siendo cuatro veces más frecuente la afectación proximal que la distal. El electrocardiograma y radiografía de tórax al ingreso fueron normales en la mayoría de pacientes (n=273, 55% y n=262, 53% respectivamente). El 19.5% de los pacientes (aproximadamente 1 de cada 5) presentaba anemia al diagnóstico (hemoglobina, Hb < 12 g/dL). El valor de creatinina estaba elevado (>1.1 mg/dL) en 120 pacientes (28%).

En la estratificación pronóstica, se definieron TEP de alto riesgo 7 pacientes; TEP de riesgo intermedio alto 160 pacientes; TEP de riesgo intermedio bajo 91 pacientes y TEP de bajo riesgo 112 pacientes.

La mayoría de los pacientes (n=392, 79%) recibieron tratamiento inicial en la fase aguda con heparina de bajo peso molecular (HBPM), después la mayoría (n=320, 65%) cambiaron a antagonistas de la vitamina K (AVK), un 23% continuaron a largo plazo con HBPM y sólo un 10% continuaron a largo plazo con anticoagulantes orales de acción directa (ACOD).

El principal motivo de prolongar tratamiento anticoagulante más de 3 meses, fue el diagnóstico de TEP no provocado (n=156, 31.7%).

Durante el tratamiento anticoagulante, la tasa de recurrencia tromboembólica fue de 2.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento, la tasa de hemorragia total de 8.4 casos por cada 100 personas-año de seguimiento, la tasa de hemorragia mayor de 2.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento, la tasa de mortalidad global de 2.4 casos por cada 100 personas-año de seguimiento y la tasa de TEP fatal de 0.88 casos por cada 100 personas año de seguimiento.

**Identificación y análisis de factores de riesgo para ETEV.** Se analizaron y compararon los principales factores de riesgo identificados en la muestra general para ETEV. En general,

desarrollaron TEP después de la cirugía en los 2 últimos meses (n=30, 6.1%); con cáncer activo (n=48, 9.8%); con antecedente epidemiológico personal de ETEV (n=96, 19.5%) y familiar de (n=24, 4.9%); con antecedentes de TVS (n=12, 2.4%); con la inmovilización durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico (n=122, 24.8%) y con tratamiento hormonal en los dos últimos meses (n=27, 5.5%). No se compararon por presentar pocos casos los factores de riesgo de trombofilia, síndrome antifosfolipídico, realización de viaje de > 6 horas en las últimas 3 semanas, ni embarazo ni puerperio.

La media de edad de presentación es mayor en los que tienen factor de riesgo inmovilización  $75 \pm 11$  años y menor en los pacientes con factor de riesgo que recibían tratamiento hormonal  $43 \pm 19$ , ( $p < 0.05$ ). Los pacientes con factor de riesgo inmovilización, tienen mayor incidencia de demencia (n=16, 13%;  $p < 0.05$ ) e insuficiencia cardíaca (n=13, 11%;  $p < 0.05$ ). Los pacientes con factor de riesgo tratamiento hormonal, tienen menor incidencia de enfermedades arteriales pero mayor tabaquismo activo (n=7, 25%;  $p < 0.05$ ).

La tasa de mortalidad global disminuye 2 veces y las tasas de recurrencia y de hemorragia mayor disminuyen 1.5 veces, si se excluye el cáncer, respecto a la muestra general.

### **Diferencias entre pacientes con TEP no provocado y TEP con factores de riesgo identificados (provocado) excluyendo el cáncer.**

Los pacientes con **TEP no provocado** representan el 40% del total; son predominantemente del género masculino (65% vs. 45%,  $p < 0.001$ ); la edad de presentación es menor con una mediana de 65 años (mediana años 65 RIQ 55-74 vs. 69 RIQ 55-80,  $p < 0.05$ ); han precisado con más frecuencia ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (96% vs. 66%,  $p < 0.05$ ); tienen en sus antecedentes enolismo importante (5.6% vs. 1.2%,  $p < 0.05$ ); presentan con más frecuencia síntoma de dolor torácico (59.4% vs. 45%,  $p < 0.05$ ); en la comparativa valor de troponina normal/alterado, es más frecuente valor normal (73.5% vs. 60%,  $p < 0.05$ ); es más frecuente que el resultado de la ecografía doppler de extremidades inferiores sea normal (42% vs. 25%,  $p < 0.05$ ) y el seguimiento en días con tratamiento anticoagulante en consulta monográfica es mayor, con una mediana de 9 meses (mediana días 264 RIQ 139-523 vs. 191 RIQ 113-331,  $p < 0.001$ ).

Los pacientes con **TEP provocado**, con factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer, tienen con más frecuencia comorbilidades: isquemia cerebral (1.6% vs 6.8%,  $p < 0.05$ ), insuficiencia cardíaca (2.5% vs. 6.9%,  $p < 0.05$ ) y demencia, (0.5% vs. 6.1%,  $p < 0.05$ ); reciben

con más frecuencia previo al evento trombótico tratamiento con antiagregantes plaquetarios (12.1% vs. 22.4%,  $p<0.05$ ) y anticoagulantes (0.6% vs. 5.5%,  $p<0.05$ ); es más frecuente la solicitud de gammagrafía de ventilación/perfusión para el diagnóstico (6.1% vs. 16%,  $p<0.05$ ) y el hallazgo de cardiomegalia en la radiología torácica (10.2% vs. 17.6%,  $p<0.05$ ) y tienen con más frecuencia anemia ( $Hb<12$  g/dL ) (11% vs. 22.4%,  $p<0.05$ ).

No hay diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia tromboembólica entre los pacientes con TEP no provocado y TEP provocado excluyendo el cáncer (1.38% vs. 1.99%,  $p=0.09$ ). No hay diferencias en la tasa de hemorragia total (6.48% vs. 6.96%,  $p=0.99$ ) ni de hemorragia mayor (1.38% vs. 1.99%,  $p=0.09$ ). La mortalidad global por cualquier causa (2.48%) y la mortalidad por TEP (1.49%) es mayor en los pacientes con TEP provocado, excluyendo el cáncer.

En el **análisis multivariante**, el género masculino se asoció de forma independiente con la presentación como TEP no provocado (OR 0.49; IC 95%, 0.30-3.04). El tratamiento previo al evento inicial con antiagregantes plaquetarios (OR 2.24; IC 95%, 1.11- 4.54), el antecedente de demencia (OR 9.37; IC 95%, 1.15-16.3) y la presentación de anemia (  $Hb<12$  g/dL) al diagnóstico (OR 2.69; IC 95%, 1.22-5.93) se asociaron de forma independiente con la presentación como TEP provocado excluyendo el cáncer.

La presencia de anemia se asoció con el evento combinado adverso (mortalidad y/o hemorragia y/o recurrencia (OR 4.35; IC 95% 1.44-13.1).

**Incidencia de mutaciones CHIP mediante análisis por NGS en pacientes con TEP no pprovocado menores de 70 años.** Del total de 66 pacientes analizados, 6 pacientes (9% de los casos) presentaron una mutación somática relacionada con CHIP en alguno de los 12 genes analizados. El gen más frecuentemente mutado fue *DNMT3A*, en 4 pacientes (4/66, 6%), mientras que un caso presentó una mutación en *TET2* y otro en *JAK2*.

## CONCLUSIONES

La evaluación de pacientes con TEP incluidos en el registro RIETE y con seguimiento en una consulta monográfica del Hospital Clínico de Salamanca, nos ha permitido caracterizar clínica y biológicamente a los pacientes con TEP.

La identificación de los factores de riesgo para ETEV, tanto transitorios como persistentes, permitió realizar la clasificación en 198 pacientes con TEP no provocado y 246 pacientes con TEP provocado excluyendo el cáncer.

El género masculino se asoció de forma independiente con la presentación como TEP no provocado (OR 0.49; IC 95%, 0.30-3.04). El tratamiento previo con antiagregantes plaquetarios (OR 2.24; IC 95%, 1.11- 4.54), el antecedente de demencia (OR 9.37; IC 95%, 1.15-16.3) y la presentación de anemia al diagnóstico (OR 2.69; IC 95%, 1.22-5.93), se asociaron de forma independiente con la presentación como TEP provocado.

La presencia de anemia se asoció con el evento combinado adverso (mortalidad y/o hemorragia y/o recurrencia) (OR 4.35; IC 95% 1.44-13.1).

La utilización de NGS mediante un panel de genes de diseño propio, nos ha permitido detectar mutaciones somáticas relacionadas con CHIP. La incidencia de mutaciones CHIP en pacientes con TEP no provocado y menores de 70 años fue del 9%, siendo los genes más implicados DNMT3A, TET2 y JAK2.

## **ABREVIATURAS**





**ACCP** American College of Chest Physicians

**ACOD** Anticoagulantes orales de acción directa

**AINE** Antiinflamatorios no esteroideos

**AngioTC** Angiografía por tomografía computarizada

**AVK** Antivitamina K

**BNP** Péptido natriurético atrial

**CHIP** Hematopoyesis clonal de significado indeterminado

**DNMT3A** ADN metiltransferasa 3A

**DS** Desviación estándar

**ECMO** *extracorporeal membrane oxygenation*

**ESC** Sociedad Europea de Cardiología

**ETEV** Enfermedad tromboembólica venosa

**GOT** Transaminasa glutámico oxalacética

**GPT** Transaminasa glutámico pirúvica

**Hb** Hemoglobina

**HBPM** Heparina de bajo peso molecular

**HNF** Heparina no fraccionada

**HPTEC** Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

**IC 95 %** Intervalo de confianza del 95%

**INR** *International Normalized Ratio*

**JAK2** Janus quinasa 2

**NGS** *Next Generation Sequencing*

**OR** *Odds ratio*

**PaO<sub>2</sub>** Presión arterial de oxígeno

**PaCO<sub>2</sub>** Presión arterial de dióxido de carbono

**PESI** *Pulmonary Embolism Severity Index*

**proBNP** Propéptido natriurético atrial N-terminal

**RMN** Resonancia Magnética Nuclear

**RIETE** Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica

**RIQ** Rango intercuartílico

**sPESI** *simplified PESI*

**SpO<sub>2</sub>** Saturación de oxígeno

**TAPSE** Medida de la excursión sistólica del anillo tricuspídeo

**TEP** Tromboembolismo pulmonar

**TET2** *Tet Methylcytosine Dioxygenase2*

**TTPA** Tiempo de tromboplastina parcial activada

**TVP** Trombosis venosa profunda

**TVS** Trombosis venosa superficial

**VAF** *Variant allele frequency*

# **INTRODUCCIÓN**



# **ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

## **1. CONCEPTOS GENERALES**

### **1.1 Definición**

El tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP) son las principales manifestaciones de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) (1).

El TEP consiste en el enclavamiento en las arterias pulmonares de un trombo desprendido (émbolo) desde alguna parte del territorio venoso. Aunque el origen del émbolo puede ser una trombosis venosa de localización diversa, en la mayoría de los casos (90-95%) se trata de una TVP de extremidades inferiores, a menudo asintomática (2).

La ETE es una enfermedad con alta morbi-mortalidad y grandes costes económicos. La naturaleza crónica de la ETE, sus complicaciones (síndrome posttrombótico, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica) y sus recurrencias precisan considerables recursos sanitarios para su manejo (3).

### **1.2 Epidemiología**

Se trata de la tercera enfermedad vascular tras el síndrome coronario agudo y el accidente cerebrovascular agudo (4). Actualmente, la tasa de incidencia de ETE en Europa se estima entre 104 y 183 casos por 100.000 personas-año, quedando muy cercana a la del ictus (5). En estudios epidemiológicos, las tasas de incidencia anual del TEP son de 39-115 cada 100.000 habitantes; de la TVP, las tasas de incidencia varían entre 53 y 162 cada 100.000 habitantes (6,7).

La incidencia aumenta también con la edad de la población, tanto en hombres como en mujeres, y tanto para la TVP como, sobre todo, para el TEP (8). Los datos de estudios transversales muestran que la incidencia de la ETE es 8 veces mayor en individuos de edad mayor de 80 años que en la quinta década de la vida (6). Además, se estima que dicha tasa de incidencia se encuentra en ascenso debido a la mayor prevalencia de los factores de riesgo asociados a su desarrollo (cáncer, procedimientos quirúrgicos mayores) y a la mejora de las técnicas diagnósticas capaces de detectar cargas trombóticas cada vez menores, sobre todo en los casos de TEP (5).

La ETEV representará una mayor carga para los sistemas de salud en todo el mundo. Un trabajo que analiza los ingresos hospitalarios por TEP en España de 2002 a 2011 muestra un incremento de casi el doble durante estos años (de 8.468 en 2002 a 15.279 en 2011) (9). Además, junto a los considerables gastos asociados a la hospitalización hay gastos previsibles e indirectos dedicados a la ETEV (estimado en 8.500 millones de euros en la Unión Europea), (10) estos datos demuestran la importancia de la ETEV en las poblaciones envejecidas de Europa.

Estudios en poblaciones europeas, asiáticas y norteamericanas indican que las tasas de mortalidad están disminuyendo (7, 11-13). Se debe a tratamientos e intervenciones más efectivas, y posiblemente también a una mayor adherencia a las guías de práctica clínica (14), siendo las últimas publicaciones: la guía de tratamiento de la ACCP (*American College of Chest Physicians*) del 2016 (15); la guía europea ESC 2019 (*European Society of Cardiology*) para el diagnóstico y tratamiento de TEP (1) y la guía ASH (*American Society of Hematology*) (8) para el manejo del tromboembolismo venoso. Sin embargo, también existe en la actualidad una tendencia al sobrediagnóstico del TEP (16).

La morbimortalidad de la ETEV continúa siendo elevada. En seis países europeos, con una población total de 454,4 millones de habitantes, más de 370.000 muertes estuvieron relacionadas con la ETEV, según la estimación basada en un modelo epidemiológico (3). Los datos del Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) indican que las tasas de mortalidad global y atribuibles a TEP han descendido en los últimos años, de forma tal que en la actualidad se sitúan alrededor del 4.9% y el 1.8%, respectivamente (12). Por otra parte, la ETEV debe considerarse también como una enfermedad crónica, pues hasta el 40% de los pacientes presentarán una recidiva en los 10 años siguientes al episodio índice; hasta el 1-3% de los pacientes con un episodio inicial de TEP desarrollarán hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y hasta la mitad de los pacientes con un primer episodio de TVP de miembros inferiores presentarán sintomatología atribuible a un síndrome posttrombótico (17,18).

### **1.3 Fisiopatología y factores determinantes del pronóstico**

La fisiopatología de la ETEV fue descrita hace dos siglos por el patólogo alemán Virchow, que definió la estasis venosa, la hipercoagulabilidad y el daño endotelial como los principales determinantes de la trombosis venosa (la denominada triada de Virchow) (19). Se considera

trombosis a la coagulación intravascular que reduce u obtura la luz vascular con detención de la circulación, pudiendo causar isquemia o infarto de órganos. Tradicionalmente, la trombosis arterial y la trombosis venosa se han considerado dos entidades distintas. El trombo arterial, formado principalmente por plaquetas (trombo blanco), tiende a formarse en sitios de rotura de la placa aterosclerótica donde la tensión tangencial es elevada. El trombo venoso, compuesto principalmente por hematíes y fibrina (trombo rojo), tiende a formarse en puntos donde el flujo sanguíneo es lento (20).

Este concepto tradicional, en el que se separaban los factores de riesgo y la fisiopatología del tromboembolismo venoso y de la enfermedad arterial coronaria está siendo reconsiderado (21). La ETEV y la aterotrombosis comparten factores de riesgo y una fisiopatología común que incluye inflamación, hipercoagulabilidad y daño endotelial (22). Este nuevo abordaje considera la ETEV dentro de un síndrome pancardiovascular que incluye la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad periférica arterial y la enfermedad cerebrovascular. Los factores de riesgo compartidos explican el aumento de riesgo de ETEV en pacientes con aterosclerosis y la mayor frecuencia de infarto de miocardio e ictus en los pacientes con TVP o TEP (22).

El TEP se produce por la impactación de un trombo en la circulación arterial pulmonar. En la gran mayoría de las ocasiones este trombo proviene de una TVP localizada en los miembros inferiores. Sin embargo, no siempre es posible objetivar este residuo trombótico no desprendido, bien por dificultades diagnósticas (en especial en pacientes asintomáticos), porque se haya desprendido en su totalidad o porque se haya formado por completo en la circulación pulmonar (como puede ocurrir, por ejemplo, en los pacientes oncológicos). A pesar de ello, la detección de una TVP en los pacientes con TEP se ha relacionado con el doble de mortalidad global a 30 días en un metaanálisis con inclusión de 7.868 pacientes (23).

Desde el punto de vista fisiopatológico, hay que tener en cuenta que la impactación en la circulación pulmonar interfiere en el intercambio gaseoso. Esto repercute sobre la perfusión, ocasionando un espacio muerto alveolar. En esta situación, aparecen zonas pulmonares con ventilación conservada, pero sin una correcta perfusión. Ello contribuye a una hipoxemia arterial que activa el centro respiratorio bulbar, provocando un aumento de la frecuencia respiratoria y el paciente refiere esta taquipnea como disnea, la cual, igual que la impactación del trombo, es de instauración brusca. El hecho de que la ventilación esté preservada explica, en parte, la corrección de la hipoxemia con el aporte de oxígeno.

Los trombos de menor tamaño suelen llegar más periféricamente a los vasos pulmonares arteriales, lo que provoca que el TEP con afectación de vasos segmentarios y subsegmentarios cause con mayor frecuencia infarto pulmonar (con la típica imagen radiológica denominada “joroba de Hampton”), que puede provocar una expectoración hemoptoica o derrame pleural. Aunque el TEP de localización central puede producir episodios de inestabilidad hemodinámica más a menudo que el periférico, la proximidad del TEP no siempre es proporcional a su gravedad, pudiendo ser incluso asintomática. Así, en una revisión sistemática con inclusión de 28 estudios y 5.233 pacientes con TVP en los que se estudiaba la presencia de TEP silente, se objetivó que esta se encontraba presente en una tercera parte y que en ocasiones afectaba a vasos arteriales pulmonares centrales (24).

Una vez que ocurre el TEP, pueden suceder tres situaciones. Estas diferentes situaciones son las que definen la estratificación del TEP agudo. Por un lado, la ocupación por un trombo de la circulación pulmonar puede provocar únicamente un **aumento de la presión arterial pulmonar (PAP)**, sin repercusión alguna sobre el ventrículo derecho (VD). De hecho, se estima que para que exista un notable aumento de la PAP media es necesaria una oclusión del 30-50% del lecho vascular pulmonar en pacientes sin patología cardiopulmonar previa (25). Es importante la denominada “reserva cardiopulmonar” que hace referencia al estado de salud de la función miocárdica y pulmonar, según la comorbilidad cardiopulmonar crónica o las enfermedades agudas concomitantes (26). Otros factores son la liberación de sustancias vasoconstrictoras, como el tromboxano A2 y la serotonina, que contribuyen al aumento de la PAP (27). La hipoxemia ocasionada por la propia obstrucción vascular da lugar a un fenómeno de vasoconstricción arterial pulmonar a ese nivel que puede contribuir y agravar el aumento de la PAP. Por tanto, hay un incremento de la resistencia vascular pulmonar y una reducción de la distensibilidad arterial, y estos pacientes sin repercusión sobre el VD se consideran con bajo riesgo de muerte (<1%).

Otras veces, el aumento de la postcarga sobre el VD acaba provocando una **disfunción del VD**. Esto se ve influido tanto por la propia obstrucción vascular como por la reserva cardiopulmonar (26) También hay que tener en cuenta que este aumento de la PAP puede provocar una inversión del gradiente de presión entre la aurícula derecha y la izquierda, a través de la apertura de un foramen oval permeable. Por otro lado, la tensión a la que se ve sometida la pared del VD comporta una dificultad en la contracción miocárdica, que provoca una estimulación inotrópica y cronotrópica que ocasiona de forma compensatoria una vasoconstricción que pretende mejorar el flujo de los vasos pulmonares obstruidos y



estabilizar temporalmente la presión arterial sistémica. Sin embargo, esta adaptación es limitada y el VD es incapaz de contraerse eficazmente ante una PAP media por encima de 40 mmHg (27). Esta disfunción del VD puede objetivarse con pruebas de imagen (con una ecocardiografía o mediante signos indirectos en un AngioTC o con una determinación de los biomarcadores de daño miocárdico (troponinas o péptido natriurético cerebral BNP). Esta situación, con afectación del VD, presenta una mortalidad intermedia (1-15%).

Por último, el aumento agudo de la postcarga puede ser tan intenso que ocasione una **dilatación brusca del VD** (lo que se denomina “*cor pulmonale agudo*”) y **shock**. En los pacientes con baja reserva cardiopulmonar, una reducida carga trombótica en la circulación pulmonar puede ser suficiente para provocar esta situación (26). Así, en el estudio Urokinase Embolic Pulmonaire (UKEP), el 90% de los pacientes que presentaron *shock* tenían patología cardiopulmonar previa (28). Por un lado, se reduce la contractilidad del miocardio por el “fenómeno de *Frank-Starling*” y además un desplazamiento del tabique interventricular hacia el lado izquierdo, lo que dificulta el llenado y, por tanto, también la contractilidad del ventrículo izquierdo (VI). Esta desincronización entre ambos ventrículos puede verse agravada si aparece un bloqueo de rama derecha. Esto conlleva una reducción del gasto cardíaco que causa una situación de hipotensión arterial sistémica e inestabilidad hemodinámica. La perfusión coronaria del VD depende del gradiente entre la presión arterial media (PAM) y la presión subendocárdica del VD, y la caída en la PAM, sumada al aumento en la presión al final de la diástole del VD, genera una situación de escaso flujo coronario y alta demanda de oxígeno, que incrementa la isquemia, y se entra en un círculo vicioso que lleva a la insuficiencia del VD. Esta insuficiencia del VD es crucial en la fisiopatología de la TEP, pues representa la principal causa de mortalidad en los pacientes con TEP. Es por ello que los pacientes con hipotensión se consideran con alto riesgo de muerte (>15%) (1).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con TEP se presentan sin disfunción ni alteración de los biomarcadores del VD, un 45% la presentan y menos del 5% se encuentran en situación de inestabilidad hemodinámica (29). En el estudio International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) un 4.3% (103 de 2.454) de los pacientes se presentaron con shock (26).

Es importante considerar también la posibilidad de la progresión del trombo o la aparición de recurrencias tromboembólicas precoces que agraven el cuadro y lleven al colapso hemodinámico en un paciente previamente estable. Por ello es necesaria una rápida y correcta

anticoagulación de los pacientes con TEP, su estrecho control posterior y la capacidad de detectar precozmente aquellos pacientes que desarrollen inestabilidad hemodinámica. En conclusión, estas tres situaciones con distinto riesgo de mortalidad constituyen la variedad de la presentación de TEP agudo, y cada una requiere distinto manejo clínico y por ello, la estratificación pronóstica de los pacientes con TEP debe ser la primera medida a realizar, empezando por una valoración hemodinámica.

#### **1.4 Complicaciones a largo plazo**

Las complicaciones a largo plazo de la ETEV incluyen el riesgo de recurrencia tromboembólica y de morbilidad crónica, especialmente el síndrome postrombótico y la hipertensión pulmonar crónica.

##### **Síndrome postrombótico**

Se denomina síndrome postrombótico al desarrollo de síntomas y signos de insuficiencia venosa crónica después de una TVP (30). El término postrombótico sustituye a la denominación previa de síndrome postflebítico (31).

Estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo indican que entre un 20 y un 50 % de los pacientes con una TVP presenta como secuela un síndrome postrombótico. Entre un 5 y un 10 % de los pacientes desarrolla un cuadro grave que puede conllevar la aparición de úlceras (30). En una revisión reciente de los gastos derivados de la ETEV, se señala el impacto económico de las complicaciones crónicas como el síndrome postrombótico, tanto en Europa como en EE. UU. (32). Así, el coste medio anual derivado del tratamiento del síndrome postrombótico en EE. UU. se estima en unos 7.000 dólares por paciente y por año (30). Los estudios han demostrado que los pacientes con TVP y síndrome postrombótico tienen peor calidad de vida relacionada con la enfermedad que aquellos que no lo desarrollan. Cabe destacar que la calidad de vida general de estos pacientes es peor que la de aquellos con enfermedades crónicas como la osteoartritis, la angina, o la enfermedad pulmonar crónica (30).

##### **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**

La complicación más temida a largo plazo del TEP es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (33).

La HPTEC se define por la existencia de una presión media de la arteria pulmonar  $\geq 25$  mmHg medida mediante cateterismo cardíaco derecho, con una presión capilar pulmonar  $\leq 15$  mmHg,

en presencia de trombo crónico/organizado en las arterias pulmonares (principal, lobar, segmentaria o subsegmentaria), después de al menos tres meses de correcta anticoagulación (34). Los estudios prospectivos sugieren que la HPTEC ocurre aproximadamente en un 3% de los pacientes tratados por un TEP. En torno a un tercio de los pacientes tienen historia previa de enfermedad tromboembólica, mientras que los dos tercios restantes tuvieron un episodio aislado o episodios recurrentes de TEP que no fueron diagnosticados y que pudieron ser asintomáticos (15).

### **Recurrencia de la ETEV**

La ETEV recidiva frecuentemente. La presencia de un factor de riesgo transitorio o persistente (35-46), el desarrollo de una ETEV en el contexto de un cáncer activo (36,43) o la naturaleza no provocada de la ETEV (35-46), son los principales factores que determinan el riesgo de recurrencia de la ETEV tras la suspensión de la anticoagulación. Entre los pacientes con ETEV provocada por un factor de riesgo reversible, el riesgo de recurrencia es menor si el factor es cirugía reciente comparado con un desencadenante no quirúrgico (por ejemplo, tratamiento estrogénico, embarazo, trauma en miembro inferior o vuelo de 6 horas) (39,47).

En pacientes con TVP proximal y TEP, el riesgo acumulado de recurrencia de la ETEV tras la suspensión de la anticoagulación, en ETEV provocada por un factor de riesgo quirúrgico, es de 1 % después de un año, 3 % después de cinco años. En la ETEV provocada por un factor de riesgo no quirúrgico reversible, el riesgo es de 5% después de un año, y 15% después de cinco años. En la ETEV no provocada, el riesgo acumulado de recurrencia es de un 10% después de un año y 30% después de cinco años (15). La duración previa del tratamiento anticoagulante no afecta al riesgo de recidiva una vez suspendida la anticoagulación (37).

El razonamiento para mantener la anticoagulación extendida en pacientes con una TVP proximal o TEP no provocada se basa en el alto riesgo de recurrencia estimado para toda la vida del paciente, y en la posibilidad de reducir dicho riesgo extendiendo la anticoagulación más allá de los tres meses. Es en especial interesante el hecho de que, una vez padecido un episodio de ETEV, si bien la probabilidad de que el paciente tenga una recidiva es mayor durante los 6-12 meses, ésta va disminuyendo en los años posteriores (48,49).

## **2. FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo para desarrollar la ETEV están relacionados con uno o más de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad: estasis, lesión endotelial e hipercoagulabilidad (2). Se considera que la ETEV es consecuencia de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente (normalmente permanentes) y relacionados con el entorno (normalmente temporales). Cuando la ETEV se asocia a factores de riesgo desencadenantes se califica como provocada o secundaria. Cuando no concurren factores desencadenantes se denomina espontánea, idiopática, sin factores de riesgo identificados o ETEV no provocada.

Veremos sin embargo como la propia definición de ETEV no provocada varía de uno a otro de los estudios que posteriormente desarrollaremos.

### **2.1 Clasificación de los factores de riesgo**

La clasificación de los factores de riesgo para desarrollar ETEV es muy variable.

Las primeras clasificaciones, Rogers et al. establece los factores predisponentes a ETEV en factores de riesgo fuerte, moderado y leve (50). Como factores de riesgo fuerte: fractura de extremidad, hospitalización por insuficiencia cardiaca en 3 meses previos, reemplazo de cadera o rodilla, infarto de miocardio en los 3 meses previos, TEP previo, lesión de médula espinal; factores de riesgo moderado: cáncer, trombofilia, enfermedad autoinmune, infección, enfermedad inflamatoria intestinal, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca congestiva o respiratoria, agentes estimulantes de eritropoyesis, anticonceptivos orales, puerperio, fertilización in vitro, catéteres y electrodos venosos; factores de riesgo leve: reposo en cama >3 días, aumento de la edad, embarazo, venas varicosas, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad.

En el Consenso Nacional español sobre el diagnóstico, estratificación del riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar (2) publicado en el 2013, estos factores de riesgo se clasifican en mayores o menores en función de que su riesgo protrombótico sea alto o moderado-bajo, respectivamente.

Entre los factores de riesgo destaca el cáncer activo (que supone aproximadamente un 20%

del total de los episodios de ETEV), la inmovilización prolongada y la cirugía mayor recientes (que suponen alrededor de un 15% de los casos de ETEV) (51). Las fracturas y reemplazos articulares y las lesiones de la médula espinal son potentes factores de ETEV (50,52).

El cáncer es un factor reconocido de ETEV. El riesgo de ETEV varía en función de los diferentes tipos de cáncer (53,54); el cáncer de páncreas, las hemopatías malignas, el cáncer de pulmón, el cáncer gástrico y el cerebral tienen el riesgo más alto (55,56). El cáncer es un factor de riesgo de muerte por cualquier causa y de recurrencia después de un episodio de ETEV (57). El tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) es el tratamiento estándar. En 5 estudios aleatorizados que compararon HBPM frente a antivitamínicos K (AVK) se demostró que son más eficaces sin un aumento de las complicaciones hemorrágicas (58). Debido al alto riesgo de recurrencia, los pacientes con cáncer deben recibir tratamiento extendido mientras el cáncer esté activo, por tanto supone un manejo clínico específico.

Los anticonceptivos orales con estrógenos se asocian con un riesgo alto de ETEV y el uso de anticonceptivos es el factor de riesgo más frecuente en mujeres en edad fértil (59-61). Los anticonceptivos orales combinados (que contienen un estrógeno y un progestágeno) se asocian con un aumento del riesgo de ETEV 2-6 veces respecto al riesgo basal (61,62). Los anticonceptivos orales de tercera generación, que contienen progestágenos como desogestrel o gestodeno, se asocian con un riesgo más alto de ETEV que los de segunda generación, que contienen progestágenos como levonor-gestrel o norgestrel (63).

Otros factores de riesgo, como la trombofilia hereditaria aumentan el riesgo absoluto.

Cabe destacar que es más importante la clasificación de los factores de riesgo basada en el riesgo de recurrencia de ETEV. Los factores de riesgo de recurrencia de la ETEV se clasifican según el riesgo de recurrencia en alto, intermedio o bajo. La categorización de los factores de riesgo temporales y permanentes para la ETEV es importante para valorar el riesgo de recurrencia, y consecuentemente para tomar decisiones sobre la duración de la anticoagulación crónica.

Estudios aleatorizados sobre anticoagulación realizados en los últimos 15 años y centrados en la prevención secundaria de la ETEV han clasificado a los pacientes en distintos grupos según el riesgo de recurrencia de la ETEV tras la interrupción del tratamiento anticoagulante (64).

Estos grupos según los factores de riesgo están formados por:

- a) Pacientes en los que se puede identificar un factor de riesgo importante, transitorio o reversible, frecuentemente cirugía mayor o traumatismo, como la causa del episodio agudo inicial.
- b) Pacientes en los que el episodio inicial se puede explicar en parte por la presencia de un factor de riesgo menor, transitorio o reversible, o cuando persiste un factor de riesgo no maligno de trombosis.
- c) Pacientes en los que el episodio inicial ocurrió en ausencia de un factor de riesgo identificable (ETEV no provocada).
- d) Pacientes con 1 o más episodios previos de ETEV y pacientes con una enfermedad protrombótica importante y persistente, como el síndrome antifosfolipídico (SAF).
- e) Pacientes con cáncer activo.

En este sentido la categorización de los factores de riesgo para ETEV en el riesgo de recurrencia a largo plazo es bajo (<3% al año), intermedio (3-8% al año) o alto (>8% al año) (Tabla 1).

La revisión que nos ofrece el panel de expertos en la última versión de las guías del ACCP va en esta dirección. Los pacientes con una ETEV provocada, por un factor de riesgo transitorio quirúrgico o no quirúrgico, presentan un bajo riesgo de recurrencia (3% y 15% a los 5 años, respectivamente), y por ello se les recomienda un tratamiento definido de 3 meses. Los pacientes con un evento de ETEV no provocado presentan mayor riesgo de recurrencia (30-40% a los 5 años), por lo que a aquellos con riesgo hemorrágico bajo o moderado se les recomienda un tratamiento extendido.

La tabla 1 contiene ejemplos de factores de riesgo de ETEV transitorios o reversibles y persistentes, clasificados por el riesgo de recurrencia a largo plazo, tras la suspensión de la anticoagulación.

**Tabla 1.** Categorización de los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica basada en el riesgo de recurrencia a largo plazo

<b>Riesgo estimado de recurrencia a largo plazo</b>	<b>Categoría de los factores de riesgo de ETEV inicial</b>	<b>Ejemplos</b>
Bajo (< 3% al año)	Factores importantes, transitorios o reversibles, asociados con un aumento de más de 10 veces del riesgo de ETEV inicial (comparado con pacientes sin este factor de riesgo)	Cirugía con anestesia general durante >30 min Reposo en cama en el hospital ≥ 3 días debido a enfermedad aguda o exacerbación Traumatismo con fracturas
Intermedio (3-8% al año)	Factores transitorios o reversibles asociados con un aumento de menos de 10 veces del riesgo de ETEV inicial  Factores de riesgo persistentes no malignos  <b>Factor de riesgo no identificable</b>	Cirugía menor (anestesia general < 30 min) Ingreso hospitalario < 3 días por enfermedad aguda Anticonceptivos o estrógenos Embarazo o puerperio Reposo en cama fuera del hospital ≥3 días por enfermedad aguda Lesión en extremidades inferiores (sin fractura) con movilidad reducida ≥3 días Vuelo de larga distancia  Enfermedad inflamatoria intestinal  Enfermedad autoinmunitaria activa
Alto (> 8% al año)		Cáncer activo. Uno o más episodios previos de ETEV en ausencia de factor de riesgo. Síndrome antifosfolipídico

## 2.2 ETEV no provocada. Aproximación al problema

El término no provocada se utiliza para describir a los pacientes con ETEV que no está asociado con un factor de riesgo (ya sea transitorio o persistente). Debido a las implicaciones para el riesgo de recurrencia y la duración del tratamiento de los pacientes, es importante poder categorizar los episodios de ETEV. Al menos en un tercio a la mitad de los casos de

ETEV no es posible identificar ningún factor precipitante o predisponente, por lo que son clasificados como idiopáticos o, según se ha propuesto en la guía del ACCP 2016 como ETEV no provocada (64).

La definición de factor de riesgo temporal difiere entre los distintos trabajos, pero en todos ellos se incluye la cirugía reciente, la inmovilización del miembro inferior, el cáncer y el reposo en cama. La duración del reposo en cama también varía, considerándose factor de riesgo el reposo de tres o más días en unos estudios (17,18,35,49,65), en otros el reposo de más de una semana (66-68), no quedando establecida la duración del mismo en otros casos (69).

No todos los trabajos centrados en ETEV no provocada excluyen de la definición a aquella ETEV que se presenta estando en tratamiento hormonal o en el embarazo. Por tanto, algunos incluirán a pacientes con ETEV desarrollada en el contexto del tratamiento hormonal (17,18,35,49, 65-70) o en el embarazo (49,70).

Cabe destacar que pacientes con factores de riesgo permanentes como la insuficiencia venosa crónica o la obesidad no se encuentran excluidos de la mayoría de los estudios centrados en ETEV no provocada (65-70). Otros factores de riesgo temporales como los viajes en avión de más de 6-8 horas tampoco se encuentran registrados en la mayoría de ellos (17,18,35,49, 65-70).

En la mayoría de los estudios los factores de riesgo de trombosis temporales; trauma, cirugía (65,66,70), inmovilización (49,65), embarazo (17,68) se tienen en consideración si han tenido lugar en los tres meses previos al evento trombótico. En otros no se hace referencia al periodo de tiempo durante el cual se consideran factores de riesgo (67,69).

Con respecto a la presencia de trombofilia también se encuentran discrepancias entre los distintos trabajos. Algunos definen la ETEV no provocada como la que tiene lugar en ausencia de trombofilia (49,65). Otros si incluyen a pacientes con trombofilia (67-68,70).

En la mayoría de los estudios de ETEV no provocada los pacientes no tenían un evento trombótico previo. Sin embargo, en alguno se incluyeron también pacientes con un evento trombótico previo (49,70).

Por otra parte, en la guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda, desestima el uso de la terminología TEP/ ETEV «provocada» o «no provocada» por



considerarse que puede inducir a error y no es útil para tomar decisiones sobre la duración del tratamiento anticoagulante, si bien si que se considera la entidad de ETEV sin factores de riesgo identificados, y también se valora el riesgo de recurrencia (1). El término de ETEV no provocada, se recupera en las últimas guías ASH 2020, y se utilizan los términos factor de riesgo transitorio y persistente o crónico (8).

Vemos, por tanto, cómo la definición de ETEV no provocada no es homogénea en los estudios realizados, si bien coinciden en que el riesgo de recurrencia es mayor tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Los pacientes con un evento de ETEV no provocado presentan mayor riesgo de recurrencia (30-40% a los 5 años), por lo que a aquellos con riesgo hemorrágico bajo o moderado se les recomienda un tratamiento extendido (15) o indefinido (8).

### **3. DIAGNÓSTICO**

#### **3.1 Escalas de predicción clínica. Dímero D.**

Las manifestaciones clínicas del TEP son inespecíficas y frecuentes para ser diagnósticas y solo se consigue diagnosticar uno de cada cinco casos con sospecha clínica. Con la intención de obtener el máximo rendimiento diagnóstico mediante la selección de pacientes con una probabilidad suficiente de tener una ETEV, se han desarrollado diferentes reglas de predicción de probabilidad clínica pretest. Destacan las *escalas de Wells y de Ginebra* (71,72).

Ahora bien, dado que ninguna excluye de forma segura la existencia de una TVP o de TEP en un paciente determinado, deben utilizarse en combinación con la determinación del dímero D para mejorar su fiabilidad diagnóstica.

**Tabla 2.** Escalas o Reglas de predicción de TEP

<b>Regla de Wells (versión simplificada)</b>	<b>Puntos</b>
TEP o TVP previa	1
Frecuencia cardiaca $\geq 100$ lpm	1
Cirugía o inmovilización en las 4 semanas previas	1
Hemoptisis	1
Cáncer activo	1
Signos clínicos de TVP	1
Diagnóstico alternativo menos probable que TEP	1
<b>Probabilidad clínica</b>	
TEP improbable	0-1
TEP probable	$\geq 2$
<b>Criterios de Ginebra revisados</b>	<b>Puntos</b>
TEP o TVP previa	1
Frecuencia cardiaca 75-94 lpm	1
Frecuencia cardiaca $>94$	2
Cirugía o fractura en el mes anterior	1
Hemoptisis	1
Cáncer activo	1
Dolor en miembro inferior	1
Dolor a la palpación en miembro inferior y edema unilateral	1
Edad $> 65$ años	1
<b>Probabilidad clínica</b>	
TEP improbable	0-2
TEP probable	$\geq 3$

TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; lpm: latidos por minuto.

## **Dímero D**

Existen diversos métodos para la determinación del dímero D. El ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) y sus derivados poseen una sensibilidad de al menos el 95%, lo que permite excluir TEP en aquellos pacientes con una probabilidad pretest baja o moderada. Los métodos cuantitativos basados en látex tienen una sensibilidad inferior al 95%, por lo que se han mostrado eficientes para descartar un TEP en los pacientes con una probabilidad pretest baja, pero no en aquellos con una probabilidad pretest intermedia.

Se considera que los pacientes con una probabilidad clínica baja de padecer TEP, pueden ser excluidos de realizar alguna prueba diagnóstica de imagen siempre que tengan una determinación normal de dímero D. En los casos de discordancia entre la regla de predicción clínica y el resultado del dímero D, y por supuesto cuando ambos sean de alta probabilidad y valores elevados, respectivamente, deberá realizarse una prueba diagnóstica objetiva.

La utilidad de la determinación del dímero D en la aproximación diagnóstica en determinados subgrupos de pacientes se ha demostrado variable. En pacientes con cáncer activo, el valor predictivo negativo del dímero D se ha mostrado insuficiente para discriminar aquellos pacientes con alta probabilidad de tener un episodio de TEP, motivo por el cual, ante la sospecha clínica, debería realizarse una prueba diagnóstica objetiva (73). En otros subgrupos también se ha demostrado que la utilidad del dímero D es insuficiente, por ejemplo, en las mujeres embarazadas. También los valores del dímero D se elevan de manera natural con la edad, la especificidad de este biomarcador disminuye en las personas mayores, así se ha establecido que la valoración de la positividad del dímero D debe ajustarse en las personas mayores de 50 años (definiéndose como umbral normal el límite de la edad del paciente multiplicada por 10  $\mu\text{g/l}$ ) (74). Con esto, el dímero D tiene más especificidad, manteniendo la sensibilidad, en las personas mayores de 50 años, con lo que se consigue obviar la realización de pruebas diagnósticas de imagen en al menos el 5% de los pacientes, y ha sido validado incluso en cohortes prospectivas de pacientes con TEP (75).

En los pacientes con un episodio previo de ETEV un valor normal del dímero D excluye de forma segura una recidiva tromboembólica.

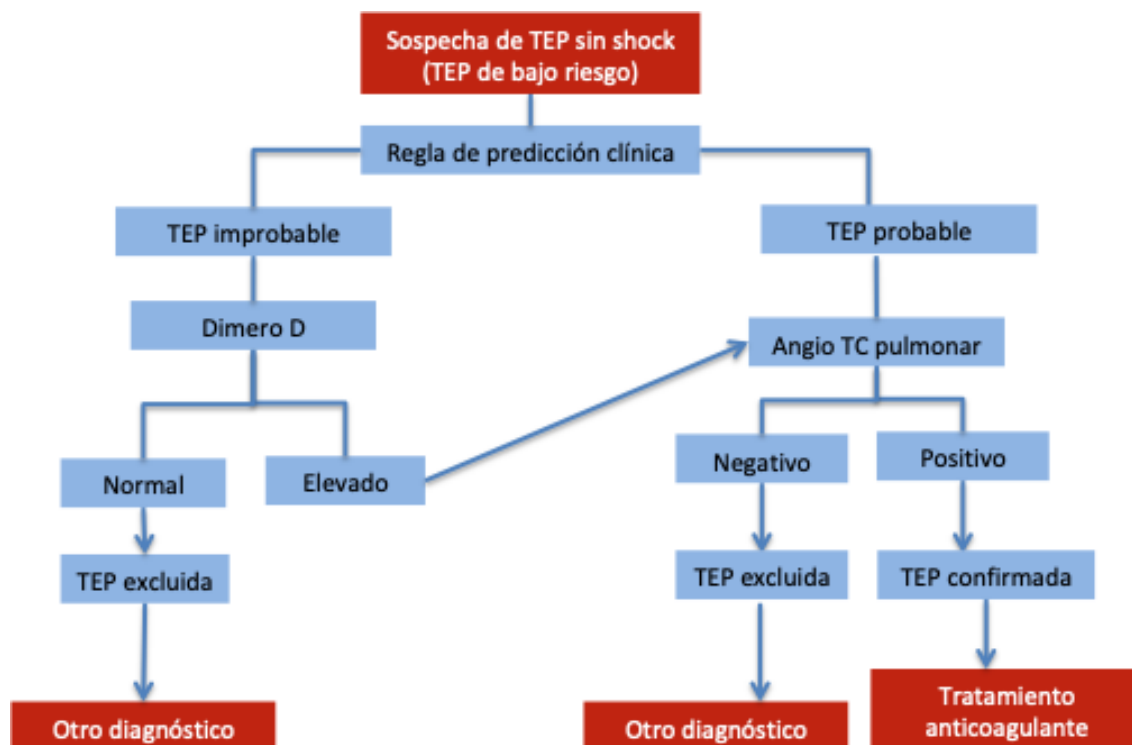
### **3.2 Pruebas de imagen. Algoritmos diagnósticos**

La prueba diagnóstica de imagen de referencia en caso de sospecha de TEP es el angio-TC pulmonar, con una alta sensibilidad y disponible en muchos centros (76). Su utilidad se incrementa por el hecho de que además aporta alternativas diagnósticas, si bien a veces puede ser “demasiado” sensible, pues permite diagnosticar trombos en ramas arteriales pulmonares subsegmentarias de dudoso significado clínico (77).

En algunos pacientes, como los alérgicos al contraste yodado, aquellos con insuficiencia renal (filtrado glomerular  $\text{FG} < 30 \text{ ml/min}$ ), las embarazadas y las mujeres jóvenes, puede valorarse

como primera prueba diagnóstica de TEP la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión, con bajo riesgo de irradiación, pero su utilidad diagnóstica es menor porque un 30-40% de las exploraciones no son concluyentes (78).

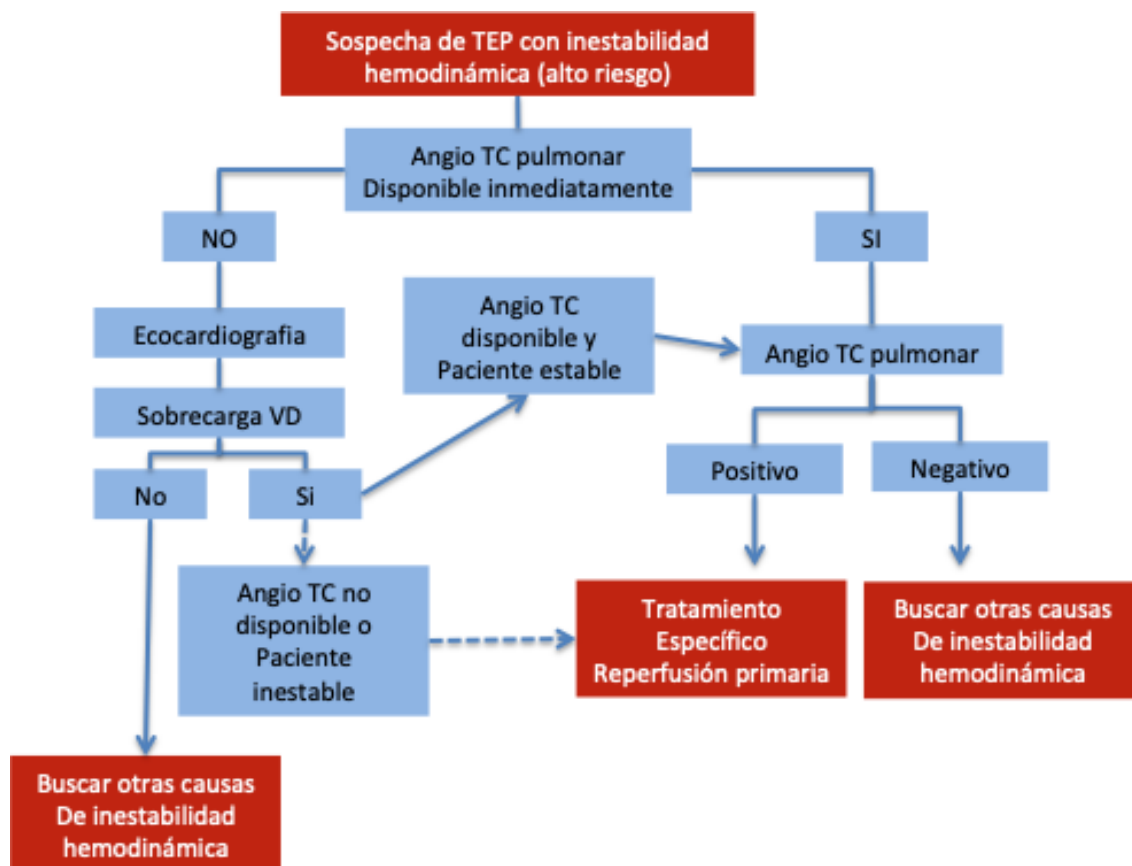
En los pacientes con estabilidad clínica y sospecha de TEP se realiza un angio-TC pulmonar siempre que la sospecha clínica sea alta o el TEP se clasifique como probable mediante alguna de las reglas o escalas de predicción. En caso de que el TEP fuera improbable se realizaría una determinación del dímero D antes de cualquier prueba diagnóstica de imagen, y solo si sus valores son elevados se procederá a la realización de un angio-TC pulmonar (Figura 1).



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de TEP de bajo riesgo. (Adaptado Protocolo de manejo de TEP estable en Hospital Universitario de Salamanca)

En los pacientes con sospecha de TEP y en situación de inestabilidad hemodinámica, ante situaciones de riesgo vital para evitar una demora en el diagnóstico, la ecocardiografía transtorácica permite un rápido diagnóstico, incluso a la cabecera del paciente. La definición más aceptada para establecer esta situación de inestabilidad hemodinámica es una presión arterial sistólica inferior a 90 mmHg o un descenso de la presión arterial sistólica superior a

40 mmHg, durante al menos 15 minutos, siempre que no sean causados por una arritmia de nueva aparición, una situación de hipovolemia o una sepsis (29). En cualquier caso, la ecocardiografía transtorácica también es útil en la valoración pronóstica del TEP, como veremos a continuación (Figura 2).



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de embolia pulmonar de alto riesgo. (Adaptado protocolo de manejo de TEP con inestabilidad hemodinámica del Hospital Universitario de Salamanca)

#### **4. EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL TEP**

La estratificación del riesgo de los pacientes con TEP aguda es esencial para determinar la estrategia terapéutica más adecuada. La estratificación inicial del riesgo se basa en los signos y síntomas clínicos de inestabilidad hemodinámica que indican un riesgo alto de muerte

precoz. Para el numeroso grupo de pacientes restantes, la estratificación posterior del riesgo requiere la evaluación de 2 grupos de criterios pronósticos:

- a) Indicadores clínicos, de imagen y laboratorio de la gravedad del TEP, relacionados fundamentalmente con la presencia de disfunción del VD.
- b) La presencia de comorbilidades o entidades agravantes que puedan afectar negativamente al pronóstico precoz.

### **Parámetros clínicos**

La insuficiencia aguda del VD, definida como un síndrome de rápida progresión caracterizado por congestión sistémica producida por un llenado deficiente y/o una reducción del gasto del VD (79) es un determinante crítico de la gravedad clínica y la evolución del TEP agudo.

Hemos definido anteriormente la situación de inestabilidad hemodinámica, y además la taquicardia, la tensión arterial (TA) menor de 100 mmHg, la insuficiencia respiratoria (taquipnea y/o SaO<sub>2</sub> baja) y el síncope, solos o combinados, se han asociado con un pronóstico desfavorable a corto plazo en el TEP agudo (29).

### **Combinación de agravantes y comorbilidades para la estratificación de riesgo de TEP**

Entre las escalas que integran la gravedad del TEP y la comorbilidad, el índice PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) es el que está validado más ampliamente (80-83). La mayor fortaleza del índice PESI radica en que permite identificar de manera fiable a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad a 30 días (clases PESI I y II) (Tabla 2). Debido a la complejidad del índice PESI original, que incluye 11 variables diferentes, se ha desarrollado y validado una versión simplificada (sPESI) (84). Al igual que el índice original, la fortaleza del índice simplificado es que permite la identificación fiable de los pacientes con bajo riesgo de mortalidad a 30 días (Tabla 3).

En un metanálisis que incluyó a 8.859 pacientes con TEP, la presencia de TVP concomitante se confirmó como un predictor de mortalidad por cualquier causa a los 30 días (OR=1.9; IC95%, 1.5-2.4), aunque no predijo los resultados adversos relacionados con el TEP a los 90 días. Por lo tanto, la TVP concomitante puede considerarse como un indicador de comorbilidad significativa en el TEP agudo (23).

**Tabla 3.** Escalas pronósticas de TEP. PESI original y simplificada, y escala RIETE

<b>Variable</b>	<b>PESI (puntos)</b>	<b>sPESI (puntos)</b>
Edad	edad en años	1 (si edad > 80 años)
Género varón	10	
Cáncer	30	1
Insuficiencia cardiaca crónica	10	1
Enfermedad pulmonar crónica	10	
Frecuencia cardiaca $\geq 110$ lpm	20	1
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg	30	1
Frecuencia respiratoria $\geq$ rpm	20	
Temperatura < 36°C	20	
Estado mental alterado	60	
SpO <sub>2</sub> < 90%	20	1
<b>Clases de riesgo</b>	<b>Puntos totales</b>	<b>Mortalidad esperada (a 30 días)</b>
<b>PESI</b>		
Clase I	$\leq 65$	0-1,6%
Clase II	66-85	1,7-3,5%
Clase III	86-105	3,2-7,1%
Clase IV	106-125	4-11,4%
Clase V	> 125	10-24,5%
<b>sPESI</b>		
Bajo riesgo	0	0,0-2,1%
Alto riesgo	$\geq 1$	8,5-13,2%
<b>Escala RIETE</b>		<b>Puntos</b>
Insuficiencia cardiaca crónica		1
Inmovilización reciente $\geq 4$ días		1
Cáncer sin metástasis		1
Cáncer con metástasis		2
Hemorragia mayor reciente		2
Aclaramiento de creatinina 30-60 mL/min		1
Aclaramiento de creatinina < 30 mL/min		3
Recuento plaquetar < 100000/uL o > 450000/uL		1
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg		1
Frecuencia cardiaca > 110 lpm		1
SpO <sub>2</sub> < 90%		1
<b>Riesgo</b>		<b>Mortalidad, recurrencia, sangrado</b>
Bajo riesgo	< 1	0,9%
Alto riesgo	$\geq 1$	

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index; RIETE: Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; SpO<sub>2</sub>: saturación parcial arterial de oxígeno.

## **Evaluación por imagen del tamaño y la función del ventrículo derecho**

Los hallazgos en ecocardiografía, de ellos un cociente de los diámetros del VD/VI  $\geq 1,0$  y una TAPSE < 16 mm (excursión sistólica del anillo tricúspide) son los hallazgos que se asocian más frecuentemente con un pronóstico desfavorable. Varias revisiones sistemáticas y metanálisis indican que la disfunción del VD en la ecocardiografía se asocia con un riesgo elevado de mortalidad a corto plazo en pacientes con estabilidad hemodinámica aparente en la presentación (85,86).

Un metanálisis de 49 estudios que incluyeron a más de 13.000 pacientes con TEP confirmó que un cociente VD/VI aumentado  $\geq 1.0$  en el angio-TC se asoció con un aumento de 2.5 veces del riesgo de mortalidad por cualquier causa (OR = 2.5; IC95%, 1.8-3.5) y con un aumento de 5 veces del riesgo de mortalidad relacionada con el TEP (OR = 5.0; IC95%, 2.7-9.2) (87).

## **Pruebas de laboratorio y biomarcadores**

La troponina, es un marcador de daño miocárdico. De los pacientes con TEP agudo, el 30% (cuando se emplearon análisis convencionales) (88,89) y el 60% (con análisis de alta sensibilidad) (90,91) presentaron concentraciones elevadas de troponina cardiaca I o T. Un metanálisis mostró que las concentraciones elevadas de troponina se asociaron con riesgo aumentado de mortalidad, tanto en pacientes no seleccionados (OR = 5.2; IC95%, 3.3-8.4) como en pacientes hemodinámicamente estables en la presentación (OR = 5.9; IC95%, 2.7-13) (89).

## **Estratificación pronóstica**

La presencia de inestabilidad hemodinámica clasifica a los pacientes en alto riesgo de muerte precoz. En caso de ausencia de inestabilidad hemodinámica en la presentación, se recomienda la estratificación del riesgo del TEP, ya que tiene implicaciones para el alta precoz frente a la hospitalización o monitorización del paciente. Aparte de los parámetros clínicos, los pacientes del grupo de riesgo intermedio que muestran evidencia de disfunción del VD (en la ecocardiografía o angio-TC) y concentraciones elevadas de biomarcadores cardiacos



circulantes (particularmente una prueba positiva de troponinas cardiacas) se clasifican en la categoría de riesgo intermedio-alto (1,29).

La clasificación de la gravedad del TEP y el riesgo de muerte precoz (hospitalaria y a los 30 días) permite clasificar al TEP en bajo riesgo (mortalidad menor del 1%); TEP de riesgo intermedio (mortalidad intermedia 1-15%) y TEP alto riesgo (mortalidad mayor del 15%) (1).

La tabla 4 proporciona una perspectiva general de los parámetros clínicos, escalas de gravedad, parámetro de disfunción del VD por imagen (ecocardiograma o angioTC) y laboratorio que se emplean para distinguir el TEP de alto riesgo, TEP de riesgo intermedio alto/bajo y el TEP de bajo riesgo.

**Tabla 4.** Clasificación de los pacientes con TEP basada en el pronóstico a corto plazo (mortalidad precoz)

Riesgo de mortalidad precoz	Shock o hipotensión	PESI clase III-V o PESI simplificada $\geq 1$	Disfunción ventricular derecha	Biomarcador cardiaco
<b>Alto</b>	+	(+)	+	(+)
<b>Intermedio- alto</b>	-	+	+	+
<b>Intermedio-bajo</b>	-	+	+/-	+/-
<b>Bajo</b>	-	-	-	-

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index; (+) en TEP de alto riesgo no es necesario calcular la puntuación PESI ni biomarcadores cardiacos. (Adaptado de S.V. Konstantinides et al. Rev Esp Cardiol 2020)

## 5. TRATAMIENTO

Pueden distinguirse tres fases en el tratamiento: inicial, a largo plazo y extendida (15)

Los objetivos del tratamiento anticoagulante son diferentes según el tiempo transcurrido desde el TEP. En los primeros 5-10 días, fase que se denomina **fase inicial**, el objetivo es evitar la progresión del trombo y las recurrencias precoces (92-97). Esta fase es crucial en el tratamiento del TEP y por dicho motivo, se requieren fármacos con un inicio de acción

rápido, con las HBPM a dosis terapéuticas, para evitar de inmediato la progresión del trombo venoso. Con rivaroxabán y apixabán (anticoagulantes orales directos, ACOD) no es necesario utilizar las HBPM desde el inicio, pero requieren una intensificación de su dosis durante esta fase (15 mg de rivaroxabán cada 12 horas durante 21 días y 10 mg de apixabán cada 12 horas durante 7 días) (94-96). Con dabigatrán y edoxabán se administra HBPM o heparina no fraccionada (HNF) de manera concomitante en las primeras 48 horas (97). Ninguno de los cuatro ACOD ha demostrado superioridad en cuanto a la reducción de recidivas de la ETEV respecto a la estrategia habitual de tratamiento con HBPM seguida de AVK.

Las HBPM, son fragmentos con un peso molecular de 2.000-10.000 Dalton de HNF que se obtienen de mucosa intestinal porcina. Las características farmacológicas fundamentales que diferencian las HBPM de las HNF son la mayor capacidad de inhibición del factor X (unas cuatro veces mayor), la unión más débil a las proteínas plasmáticas, la semivida de eliminación más prolongada (2-4 horas) y una biodisponibilidad por vía subcutánea superior al 90% (al ser moléculas más pequeñas pueden atravesar la pared de los capilares por difusión pasiva). Como consecuencia, el efecto antitrombótico de las HBPM es más prolongado y con menos variaciones individuales que el de la HNF. De ello se deriva una respuesta terapéutica más predecible, más duradera y con menos variaciones individuales, lo que traducido a la clínica significa su utilización a dosis fijas sin necesidad de monitorización por el laboratorio (98). En situaciones excepcionales es necesario medir su actividad anti-Xa (pesos extremos, insuficiencia renal o recurrencias bajo tratamiento). La actividad anti-Xa es variable de unas HBPM a otras, igual que la actividad anti-IIa. En consecuencia, deben respetarse la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de las especialidades farmacéuticas comercializadas. En España, actualmente se dispone de cinco HBPM comercializadas: bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina, con distinto peso molecular.

La mayor estabilidad y predictibilidad de las HBPM, además del menor riesgo de recurrencia y el mejor perfil de seguridad, han desbancado el uso de HNF (98,99), con un mejor balance riesgo-beneficio en pacientes con TEP (100).

En la **fase a largo plazo**, el tratamiento pretende evitar las recurrencias de la ETEV y el tiempo mínimo recomendado para este tratamiento es de 3 meses. Con duraciones del tratamiento menores de 3 meses se ha demostrado una mayor recurrencia del TEP (46) Un dato importante a considerar durante esta fase es la calidad de la anticoagulación. En aquellos pacientes que al inicio del tratamiento han estado con valores infraterapéuticos de INR

(*International Normalized Ratio*) debería considerarse una duración del tratamiento de 3 meses a partir del momento de una anticoagulación más estable. En este sentido, los ACOD y las HBPM ofrecen una mayor estabilidad de la anticoagulación desde su inicio que los AVK.

La duración del tratamiento a largo plazo más allá de los 3 meses no reduce el riesgo de recurrencia a largo plazo, una vez suspendido (15,46). El objetivo del tratamiento más allá de los 3 meses, denominado “tratamiento extendido”, debe ser el evitar recurrencias tardías, y por ello debemos evaluar los riesgos de recurrencia y de sangrado de nuestros pacientes. Es decir, la pregunta respecto a cuánto tiempo debemos tratar a los pacientes con TEP es si realizaremos un tratamiento definido de 3 meses o un tratamiento extendido. En este último caso, tal y como define la guía del ACCP del 2016 “sin fecha establecida de finalización”, pero sí se recomienda una reevaluación periódica de su indicación según el riesgo hemorrágico (ya que puede modificarse con el tiempo por diversos motivos, como la aparición de comorbilidades o nuevos tratamientos concomitantes) para confirmar que éste no supera el riesgo de recurrencia (15).

## **5.1 Tratamiento en la fase aguda**

El tipo de tratamiento en la fase inicial depende de la situación hemodinámica del paciente. En los pacientes estables desde el punto de vista hemodinámico, el tratamiento recomendado es el anticoagulante (15,29). Los fármacos para la fase inicial y los primeros meses de tratamiento anticoagulante ya los describimos en el apartado anterior.

En aquellos con inestabilidad hemodinámica (definida anteriormente) debe instaurarse un tratamiento trombolítico, siempre que no exista contraindicación (101). En esa minoría de pacientes con TEP aguda (<5%) en los que la obstrucción vascular compromete gravemente la función del VD, hasta el punto de provocar una situación de inestabilidad hemodinámica, se requiere un tratamiento farmacológico (trombolítico) o mecánico (fragmentación) que acelere la lisis del coágulo. A pesar de existir un único ensayo clínico aleatorizado que haya demostrado el beneficio de la trombólisis farmacológica respecto a la heparina en términos de supervivencia en los pacientes con TEP e inestabilidad hemodinámica, este es el tratamiento recomendado (15,29). Los fármacos trombolíticos aceleran el paso de plasminógeno a plasmina. La plasmina es una proteasa que digiere los coágulos de fibrina y otras proteínas plasmáticas, entre ellas varios factores de la coagulación, disolviendo el trombo. En cambio,

el tratamiento con trombolíticos disuelve tanto los trombos como los depósitos de fibrina en los lugares de lesión vascular, lo que comporta un elevado riesgo hemorrágico. Existen diferentes fármacos trombolíticos; unos son más selectivos para la fibrina y producen menos activación de la trombólisis sistémica, como el activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA o alteplasa) y sus derivados (como la tenecteplasa), mientras que otros, como la estreptocinasa y la urocinasa, activan tanto el plasminógeno sistémico como el unido a la fibrina. Los únicos fármacos trombolíticos aprobados en España para su uso en el TEP son el rt-PA, la estreptocinasa y la urocinasa.

La trombólisis farmacológica por vía sistémica es el tratamiento recomendado en el TEP de alto riesgo. En aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica y contraindicación para la fibrinólisis debe valorarse la posibilidad de realizar trombólisis mecánica fragmentando directamente el trombo. Hay que considerarla en pacientes con muy alto riesgo hemorrágico y siempre que sea posible, es recomendable combinar las técnicas mecánicas con fibrinólisis local (102). Se están estudiando mecanismos intervencionistas en los pacientes de riesgo intermedio, como la trombectomía percutánea o el dispositivo que utiliza ultrasonidos de forma local para acelerar el efecto del fármaco fibrinolítico administrado también localmente (102-104). En estos pacientes con elevada mortalidad, si la trombólisis farmacológica no ha sido efectiva, o está contraindicada, pueden ser necesarias otras medidas invasivas. Una de ellas es la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*). Se trata de un sistema de intercambio gaseoso extrapulmonar que permite la oxigenación y la extracción de CO<sub>2</sub> a través de una membrana conectada a un sistema de *bypass* externo veno-venoso o veno-arterial. Este último permite, además, soporte hemodinámico, y es el que se utiliza en los pacientes con TEP de alto riesgo (29,105). Hay que tener presente que la ECMO requiere anticoagulación con heparina sódica para evitar la trombosis del circuito, lo que le confiere un alto riesgo hemorrágico. Otra medida, restringida únicamente a esta situación de TEP de alto riesgo es la embolectomía quirúrgica que es una intervención altamente agresiva que requiere una esternotomía media y *bypass* cardiopulmonar (106).

Con respecto a los pacientes con TEP sin inestabilidad hemodinámica, considerados de bajo riesgo, se recomienda una hospitalización que se estima que debería ser inferior a 5 días. Aunque existen trabajos que analizan el tratamiento domiciliario de entrada en los pacientes con TEP de bajo riesgo, no hay una sólida recomendación al respecto (15,29).

Con respecto a los pacientes de riesgo intermedio, se recomienda el ingreso hospitalario y una monitorización estrecha. En el ensayo PEITHO (*Pulmonary Embolism THrombolysis*) (107) el mayor ensayo clínico realizado en estos pacientes con estabilidad hemodinámica y disfunción del VD y positividad de las troponinas (considerados actualmente de riesgo intermedio-alto), se objetivó que un 5% de los pacientes tratados con heparina, desarrollaron shock hemodinámico a los 7 días . Sin embargo, ni este ensayo ni ninguno de los que han analizado el uso de fármacos fibrinolíticos en pacientes con estabilidad hemodinámica han demostrado reducir la mortalidad. Así, los resultados de un metaanálisis con inclusión de 11 ensayos clínicos aleatorizados y casi 2.000 pacientes mostraron que el uso de fármacos fibrinolíticos se asoció con el triple de riesgo hemorrágico sin beneficio en cuanto a la mortalidad (101). En estos pacientes de riesgo intermedio, una monitorización más estrecha permitirá identificar aquellos que desarrollarán una posterior inestabilidad hemodinámica (un 5% según el ensayo PEITHO), y para los que debería contemplarse, en ese momento, lo que se denomina fibrinólisis de rescate (29,107).

En los pacientes con contraindicación para la anticoagulación (sangrado activo, hepatopatía o plaquetopenia graves, etc.) se recomienda la colocación de un filtro de vena cava inferior (VCI) y retirarlo tras la resolución del cuadro que motivó su colocación. El estudio PREPIC 2 *Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption*, el mayor ensayo clínico aleatorizado en 400 pacientes con TVP (con o sin TEP), después de un seguimiento de 8 años, los pacientes portadores de filtro de VCI presentaron una mayor incidencia de TVP (35.7% vs. 25.7%), sin ningún beneficio en cuanto a mortalidad (108).

## **5.2 Tratamiento crónico y prevención de las recurrencias**

El objetivo de la anticoagulación tras el TEP agudo es completar el tratamiento del episodio agudo y prevenir la recurrencia de la ETEV a largo plazo. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con TVP, solo dos ensayos clínicos se centraron específicamente en pacientes con TEP (67,109).

Son cuatro los ACOD aprobados para el tratamiento de la ETEV, y todos ellos con un mejor perfil de seguridad que los AVK (92-97). Se recomienda la administración de ACOD como tratamiento anticoagulante de primera línea para pacientes candidatos a este tratamiento y los AVK son una alternativa a los ACOD. Si bien, se mantiene la limitación de su financiación por el Sistema Nacional de Salud para la indicación de ETEV, hay un informe reciente

favorable en el Senado en Octubre 2020.

Varios estudios clínicos de referencia evaluaron distintas duraciones del tratamiento anticoagulante con AVK para la ETEV (64,67,109,110). Los hallazgos de estos estudios permiten establecer las siguientes conclusiones:

- 1- Todos los pacientes con TEP deben recibir tratamiento anticoagulante durante al menos 3 meses.
- 2- La anticoagulación oral es altamente efectiva para la prevención de la ETEV recurrente durante el tratamiento, pero no eliminan el riesgo de recurrencias posteriores a la suspensión del tratamiento
- 3- Tras la retirada del tratamiento anticoagulante, el riesgo de recurrencia es similar al riesgo estimado si los anticoagulantes se suspenden después de 3- 6 meses, comparado con periodos de tratamiento más largos (p. ej., 12-24 meses).
- 4- El tratamiento anticoagulante oral prolongado reduce el riesgo de recurrencia de la ETEV en al menos un 90%, pero este beneficio está contrarrestado parcialmente por el riesgo de hemorragia.

Considerando el riesgo de hemorragia y el riesgo de recurrencia, la cuestión clínica más importante es cómo seleccionar a los candidatos a anticoagulación prolongada o indefinidamente. La participación del paciente en el proceso de toma de decisiones es fundamental para optimizar y mantener la adherencia al tratamiento.

Las indicaciones potenciales para la anticoagulación prolongada, establecido por la guía ESC 2019 (1), que incluyen la presencia de factores de riesgo de TEP inicial menores transitorios o reversibles, cualquier factor de riesgo persistente o los factores de riesgo no identificables, son:

- Se debe considerar la anticoagulación prolongada para los pacientes con factores de riesgo no identificables del episodio inicial de TEP.
- Se recomienda el tratamiento con AVK indefinidamente para los pacientes con SAF.
- Se debe considerar la anticoagulación prolongada para los pacientes con un factor de riesgo persistente diferente del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- Se debe considerar la anticoagulación prolongada para los pacientes con un factor de riesgo

del episodio inicial de TEP menor transitorio o reversible.

Es importante considerar las variables de las escalas de recurrencia de la ETEV en paralelo con las variables de las escalas de riesgo hemorrágico para pacientes que reciben tratamiento anticoagulante (Tablas 1S y 2S del material suplementario).

Los ACOD representan una opción en el tratamiento extendido de los pacientes con ETEV, con mayor eficacia que el placebo y un riesgo hemorrágico bajo (94,111,112). El desarrollo de antídotos para los ACOD permite una optimización del manejo de las complicaciones hemorrágicas por estos fármacos.

### **5.3 Evaluación del riesgo hemorrágico y del riesgo de recurrencia**

En la adecuación y en la duración del tratamiento anticoagulante debemos equilibrar riesgo/beneficio, el riesgo hemorrágico durante la anticoagulación, frente al riesgo de recurrencia tras suspender la anticoagulación.

Respecto a las escalas de valoración del riesgo hemorrágico, una de las principales limitaciones es su variedad y que están escasamente validadas. Se pueden resumir sus limitaciones:

1. Las más conocidas de estas escalas se han definido en poblaciones específicamente con fibrilación auricular (FA) y no con ETEV. HASBLED (113) ATRIA (114) HEMORR2HAGES (115) y ORBIT (116).
2. La heterogeneidad de la definición de hemorragia mayor en los distintos estudios, distinta de la realizada por la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) (117).
3. Ninguna de estas escalas ha sido específicamente diseñada para pacientes con TEP o con TVP de forma separada. Es importante remarcar que en un reciente trabajo se han evaluado cinco escalas de sangrado (dos para ETEV y tres para FA) en pacientes con TEP, con escasa capacidad predictiva de su riesgo hemorrágico (118).
4. Todas estas escalas se han realizado analizando hemorragias bajo tratamiento con AVK, y no bajo tratamiento con ACOD o HBPM (excepto los criterios de sangrado

mayor obtenidos a partir de los ensayos EINSTEIN (119). En este sentido, cabe decir que en ese mismo estudio con pacientes de los ensayos EINSTEIN, se han evaluado retrospectivamente cinco escalas de riesgo hemorrágico (HAS-BLED, HEMORR2HAGES, ORBIT, Kuijer y RIETE), con escasa capacidad de predicción de sangrado mayor.

5. Cuando se han evaluado estas escalas en cohortes de pacientes con ETEV en la práctica clínica habitual, los resultados han sido de escasa capacidad predictiva de eventos hemorrágicos. Esta limitación se acentúa todavía más en poblaciones especiales.

A pesar de estas limitaciones debemos reevaluar periódicamente (se recomienda cada año) con alguna de estas escalas el riesgo hemorrágico (Tabla suplementaria 1 en material adicional) a nuestros pacientes con ETEV bajo tratamiento anticoagulante. Son cuatro los factores más repetidos en las escalas como los predictores más relevantes del riesgo de sangrado: edad (>65-75 años), anemia, antecedentes de sangrado e insuficiencia renal. Un dato importante a tener en cuenta, es que el riesgo hemorrágico disminuye a partir de los 3 meses del tratamiento anticoagulante (15).

Con respecto a la evaluación del riesgo de recurrencia, la ETEV es una enfermedad recurrente, con distinto riesgo de recurrencia según el tipo de evento (no provocado / provocado) que hemos comentado y también otros factores (sexo, dímero D, edad, TVP proximal, obesidad) que están definidos dentro de las principales escalas predictoras del riesgo de recurrencia de ETEV: HERDOO2, Vienna, DASH, ACCP 2016 y DAMOVES (120-122) (Tabla suplementaria 2 del material adicional).

Una revisión sistemática de las tres primeras escalas ha detectado heterogeneidad en la definición de ETEV no provocado (HERDOO y DASH incluyeron el tratamiento hormonal dentro de la definición de ETEV no provocado) (123). La escala DAMOVES utilizando las variables de Dímero D, edad, mutación heterocigótica del factor V leiden y/o gen de la protrombina G20210A, obesidad, varices y factor VIII elevado, demostró la utilidad para predecir el riesgo de recurrencia una vez finalizado el tratamiento anticoagulante (124).

La trombofilia influye más en la incidencia de un primer evento de ETEV que en su recurrencia. Los pacientes con síndrome antifosfolípido presentan un elevado riesgo de recurrencia (125).



## MUTACIONES CHIP

### 1. SECUENCIACIÓN MASIVA

El método tradicional de secuenciación Sanger, introducido en 1977, ha dominado el campo de estudio del genoma durante casi 20 años y ha proporcionado grandes avances, incluyendo la secuenciación del genoma humano. Con esta metodología se puede secuenciar en una reacción fragmentos de ADN relativamente largos (500- 1000 pb) considerándose el *gold standard* debido a que tiene una tasa baja. Hoy en día sigue siendo uno de los métodos más ampliamente disponibles, utilizándose para secuenciar pequeñas cantidades de fragmentos de ADN. Sin embargo, el empleo de esta técnica conlleva algunas limitaciones como por ejemplo su rendimiento, ya que cada secuenciador Sanger solo puede llegar a leer 96 reacciones en paralelo, surge así la necesidad de nuevas tecnologías de secuenciación.

Esta necesidad de nuevos métodos capaces de adecuarse al estudio de grandes cantidades de datos en menos tiempo, dio lugar a la aparición de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva *Next-Generation Sequencing* (NGS), capaces de secuenciar millones de fragmentos de ADN de forma paralela y generar datos de muchas secuencias a la vez “secuenciación masiva” (126,127). Gracias a esta tecnología podemos secuenciar desde un número limitado de genes (paneles de genes) a todas las regiones codificantes o exones, exoma completo o *Whole-exome sequencing* (WES), o incluso estudiar las regiones reguladoras e intrónicas, genoma completo o *Whole-genome sequencing* (WGS) (128). Es así, que la NGS ha revolucionado el diagnóstico molecular y genético, debido a que esta tecnología es idónea para identificar nuevos genes y mutaciones relacionadas con la etiopatogenia de las enfermedades hereditarias, incluyendo los desórdenes trombóticos (128). Aunque existen distintas plataformas (129), el procedimiento hasta la secuenciación comparte varias etapas: (i) Extracción de ADN, (ii) preparación de la librería que supone la fragmentación del ADN o la amplificación de los fragmentos de interés, como en este caso, agregando adaptadores (necesarios para que se produzcan las reacciones de secuenciación) y etiquetas moleculares (necesarios para identificar la muestra a la que pertenecen las secuencias generadas a partir de cada fragmento) (130).

En este trabajo nos centraremos en la secuenciación masiva de amplicones en secuenciadores de Illumina, que permite detectar mutaciones que se encuentran hasta en el 1% de las células,

mientras que la máxima sensibilidad que se puede llegar a obtener por el método Sanger ronda el 20%.

Los grandes avances que se han producido en las tecnologías de secuenciación durante los últimos años, han revelado que la adquisición de clonalidad debida a mutaciones somáticas en genes asociados a patologías hematológicas, no está limitada a pacientes con este tipo de enfermedades, sino que se han observado también en personas sanas (131-133).

## **2. HEMATOPOYESIS CLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO**

La hematopoyesis clonal de significado indeterminado (CHIP), de sus siglas en inglés *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential* es un proceso relacionado con la edad en el que mutaciones somáticas se acumulan en células del linaje hematopoyético y dan lugar a una subpoblación genéticamente distinta en la sangre. Estas mutaciones ocurren en las células madre hematopoyéticas, por lo que las hace precursoras de células madre cancerígenas (CSCs) y aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades como síndromes mielodisplásicos (SMD) (131,132,134,135); leucemias (136,137) o enfermedades cardiovasculares (131,138) incrementándose este riesgo en un 1% por cada 10 años (131,132). Tanto es así que varios estudios han mostrado evidencias de que la presencia de estas mutaciones puede predecir el desarrollo de enfermedades como la leucemia mieloide aguda (136,137).

Estas mutaciones relacionadas con la hematopoyesis clonal, apenas se encuentran en la población sana joven; si bien es cierto que su incidencia aumenta con la edad, llegando a encontrarse hasta en un 20% de individuos sanos mayores de 80 años. Es por ello que genes como *TET2* y *DNMT3A* se ven alterados frecuentemente, ambos reguladores epigenéticos en los que se ha observado una alta tasa mutacional con la edad (131,132,139).

Por otro lado, las personas que han recibido tratamientos previos (como quimioterapia o radioterapia para tratar tumores sólidos) presentan mayor probabilidad de desarrollar hematopoyesis clonal (140,141).

La mayoría de las mutaciones somáticas asociadas con CHIP se han detectado en los genes *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *TP53*, *PPM1D*, *IDH2*, *CBL*, *SF3B1*, *SRSF2*, *GNAS*, *KRAS*, *GNB1*, *NRAS*, *MYD88* (142), siendo las más frecuentes en tres genes *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* que codifican para reguladores epigenéticos que han sido implicados en el control de la

hematopoyesis. Como en estos genes se han identificado una gran cantidad de mutaciones en personas de edad avanzada (131,132), indica que la epigenética tiene un papel importante en la regulación de la hematopoyesis clonal. Si nos centramos en *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, se describen alteraciones en más del 60% de los casos de CHIP. En concreto, *DNMT3A* es el gen más frecuentemente mutado, seguido de *TET2* (131,132,135). Las mutaciones en estos genes provocan desde la modificación de la actividad de la proteína mutada hasta la disminución o ausencia de la misma (132,135,139). Aunque la mayoría de las mutaciones en CHIP se producen en reguladores epigenéticos, en algunas ocasiones genes implicados en proliferación celular, como *JAK2*, también se ven afectados (131,143) siendo característica la mutación V617F en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas (NPMc) (132,144). Además, el porcentaje de alelo mutado o frecuencia alélica de la variante o *variant allele fraction* (VAF) se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar transformación a leucemia mieloide aguda, en el caso de *DNMT3A* y *TET2*, cuando el VAF es mayor del 10% (137).

## **2.1 Mutaciones CHIP y enfermedades cardiovasculares**

La hematopoyesis clonal de significado indeterminado (CHIP) se ha asociado con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica independientemente de la edad y con otros factores de riesgo tradicionales en varios estudios: ictus isquémico, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca (145,146).

Jaiswal et al. en 2014 analizaron la asociación de la hematopoyesis clonal con la mortalidad, sorprendentemente sin identificar la posible relación con el desarrollo de neoplasia maligna y mortalidad. Sin embargo, observaron que las mutaciones CHIP se asociaban con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares: cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular isquémico (131). Posteriormente, Jaiswal et al. en 2017 evaluaron los datos de 2 estudios prospectivos de cohortes (una cohorte con pacientes predominantemente mayores) y también datos de 2 cohortes retrospectivas (pacientes más jóvenes), en los que se evaluó asociación antes de los 50 años, y observaron que la presencia de mutaciones somáticas CHIP en 74 genes relacionados con cánceres mieloides, se asoció con un riesgo de 1-9 veces mayor para desarrollar cardiopatía coronaria y un riesgo 4 veces mayor de infarto de miocardio de inicio precoz (138). Además, las mutaciones CHIP se observaron predominantemente en cuatro genes: *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2* (138).

Por otra parte, la mutación *JAK2 V617F* es una de las mutaciones somáticas más conocidas, específica y ampliamente estudiadas que afecta al sistema hematopoyético, debido a su relación con los NMPc pero también se relaciona con el desarrollo de enfermedad

cardiovascular en ausencia de cáncer. Esta mutación se ha observado en proporción mayor a la esperada en pacientes sin cáncer con trombosis venosa, (147,148) cardiopatía coronaria (149) o enfermedad arterial periférica (150). Otras mutaciones en genes CHIP como en *TET2*, se han relacionado causalmente con un trastorno asociado con la edad que no es cáncer y representan un nuevo factor de riesgo cardiovascular (138). La contribución de las mutaciones somáticas en *TET2* en el desarrollo de enfermedad cardiovascular se ha confirmado, por dos grupos de investigación diferentes, en modelos murinos deficientes para *TET2*, en los que se aceleraba el crecimiento de las lesiones vasculares ateroscleróticas (151).

Además las mutaciones en los genes *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2* (que representan más del 70% de las mutaciones detectadas) se han vinculado, de manera independiente, con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular/cerebrovascular. En estos casos, la VAF variaba de 10% a 20%, observándose que los eventos coronarios aumentan en relación con el tamaño del clon (mayor VAF), así como existía una relación dosis-respuesta entre la clonalidad y la aterosclerosis detectada en las pruebas de imagen (138).

Recientemente, varios estudios independientes, en los que se incluyeron decenas de miles de enfermos, han relacionado la presencia de mutaciones CHIP y la enfermedad coronaria cardíaca. Además, se ha descrito la relación entre la presencia de mutaciones somáticas en *KRAS* y las malformaciones arteriovenosas en niños y adultos (152).

Todos estos hallazgos se han puesto de manifiesto gracias a la utilización de las técnicas de NGS ya que permiten la detección de hematopoyesis clonal en una fracción muy pequeña de células sanguíneas (VAF~ 0.03%) (153). En este contexto, aunque estas mutaciones se han relacionado con edad avanzada, se ha observado que el 95% de los individuos entre 50 y 60 años tienen mutaciones en los genes driver antes mencionados (153). Además, la secuenciación del exoma ha permitido identificar la presencia de CHIP en pacientes con enfermedad coronaria, asociando mayor morbimortalidad (134,138).

Por otra parte, estudios preliminares preclínicos han mostrado que las mutaciones CHIP puede influir en el riesgo de progresión a insuficiencia cardíaca (*TET2* y *DNMT3A*) (154), progresión de enfermedad aterosclerótica así como disfunción endotelial pulmonar induciendo hipertensión pulmonar in vivo (155).

## **2.2 Posible papel de mutaciones CHIP en ETEV.**

Es conocido que el tromboembolismo sistémico es un importante contribuyente a la mortalidad y la morbilidad en pacientes con NPMc. El alelo *JAK2V617F* frecuentemente asociado con CHIP también se asocia con tromboembolismo venoso en enfermedades mieloproliferativas (156). En un estudio de 10893 personas sin antecedentes de neoplasia maligna hematológica, incluidas las NPMc, la presencia de hematopoyesis clonal positiva *JAK2V617F* se asoció con un riesgo significativamente mayor de tromboembolismo venoso (157).

En los modelos animales, las mutaciones de *JAK2 V617F* promueven la activación de la integrina, lo que resulta en la formación de trombos (158), y además también predisponen a la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (*NETs*) mecanismo conocido como “netosis”. Estos *NETs* son mallas de hebras de ADN, histonas y otras proteínas procoagulantes liberadas por los neutrófilos al espacio extracelular, jugando un papel clave en la inmunotrombosis (159).

No hay estudios con el resto de mutaciones y la posible asociación con ETEV, si bien el descubrimiento de CHIP es reciente gracias al desarrollo e implementación de la NGS. Sin embargo, su posible asociación con la ETEV y el mecanismo etiopatogénico está aún por definirse, siendo un fenómeno importante para explorar.

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Existe un amplio número de factores, ambientales y genéticos, predisponentes a la ETEV.

Aunque en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de diferentes factores de riesgo independientemente relacionados con el desarrollo de un episodio de ETEV, al menos en un tercio a la mitad de los casos de ETEV no es posible identificar ningún factor precipitante o predisponente, por lo que son clasificados como ETEV no provocada (8,15,64).

En general, la valoración del riesgo de recurrencia de la ETEV, en ausencia de un factor de riesgo transitorio o reversible importante, es una cuestión compleja, y por lo tanto la decisión de prolongar el tratamiento para disminuir riesgo de recurrencia, es una cuestión clínica importante en la toma de decisiones de los profesionales que abordamos el problema de la ETEV. Como hemos descrito en el apartado “tratamiento crónico y prevención de las recurrencias”, en la evaluación de la recurrencia de ETEV de nuestros pacientes, hay que considerar un aspecto puramente del evento de ETEV que es la presencia de un factor de riesgo identificado, así como determinar periódicamente los riesgos de hemorragia y recurrencia. En la revisión que nos ofrece el panel de expertos en la última versión de las guías del ACCP, los pacientes con una ETEV provocada, por un factor de riesgo transitorio quirúrgico o no quirúrgico, presentan un bajo riesgo de recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación (3% y 15% a los 5 años, respectivamente), y por ello se les recomienda un tratamiento definido de 3 meses, los pacientes con un evento de ETV no provocada presentan mayor riesgo de recurrencia (30-40% a los 5 años), por lo que a aquellos con riesgo hemorrágico bajo o moderado se les recomienda un tratamiento extendido (sin finalización definida), mientras que si el riesgo hemorrágico es elevado se recomienda un tratamiento de 3 meses (15). En las últimas guías publicadas de la ASH del 2020, después de completar el tratamiento primario (de 3-6 meses) para pacientes con TVP y/o TEP no provocado, se sugiere una terapia antitrombótica indefinida sobre la interrupción de la anticoagulación (si no hay un alto riesgo hemorrágico), y también con TVP y /o TEP provocados por un factor de riesgo crónico se sugiere una terapia antitrombótica indefinida (8).

En esta misma línea, estudios aleatorizados sobre anticoagulación realizados en los últimos 15 años y centrados en la prevención secundaria de la ETEV han clasificado a los pacientes en distintos grupos según el riesgo de recurrencia de la ETEV tras la interrupción del tratamiento

anticoagulante. En términos generales, estos grupos están formados por: a) pacientes en los que se puede identificar un factor de riesgo importante, transitorio o reversible como la causa del episodio agudo inicial; b) pacientes en los que el episodio inicial se puede explicar en parte por la presencia de un factor de riesgo menor, transitorio o reversible; c) pacientes en los que el episodio inicial ocurrió en ausencia de un factor de riesgo identificable; d) pacientes con 1 o más episodios previos de ETEV y pacientes con una enfermedad protrombótica importante y persistente, como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; y e) pacientes con cáncer activo (64). El riesgo de recurrencia a largo plazo, cuando el factor de riesgo no es identificable es del 3-8% al año, disminuye cuando el factor de riesgo identificado es transitorio o reversible (menor del 3% al año) e incrementa cuando hay una enfermedad protrombótica importante o persistente (mayor del 8% al año).

Como podemos valorar la categorización de los factores de riesgo para ETEV en la recurrencia a largo plazo, es importante en la toma de decisiones clínicas con respecto al manejo terapéutico.

Por otra parte, aquí discutimos el descubrimiento y definición de las mutaciones relacionadas con la hematopoyesis clonal de significado indeterminado (CHIP) y la conocida genética y biología que vincula CHIP con enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas y otras condiciones cardiometabólicas. Revisamos este factor de riesgo clave, como nuevo factor emergente en relación con enfermedades cardiovasculares (145).

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica sigue siendo la principal causa de mortalidad en el mundo (160) y la edad sigue siendo un factor de riesgo dominante. El sistema hematopoyético es un factor crítico para la homeostasis vascular y la disfunción relacionada con la edad. En la causa de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas está la ruptura de las placas ateroscleróticas cuya estabilidad y susceptibilidad a la erosión o trombosis dependen de la inflamación e influenciadas por múltiples células inmunitarias derivadas de progenitores hematopoyéticos (161) células mieloides (granulocitos y monocitos) y plaquetas las cuales remodelan la vasculatura (162).

El concepto tradicional, en el que se separaban los factores de riesgo y la fisiopatología del tromboembolismo venoso y de la enfermedad arterial coronaria está siendo reconsiderado (21). La ETEV y la aterotrombosis comparten factores de riesgo y una fisiopatología común que incluye inflamación, hipercoagulabilidad y daño endotelial (22). Este nuevo abordaje

considera la ETEV dentro de un síndrome pancardiovascular que incluye la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad periférica arterial y la enfermedad cerebrovascular. Los factores de riesgo compartidos explican el aumento de riesgo de ETEV en pacientes con aterosclerosis y la mayor frecuencia de infarto de miocardio e ictus en los pacientes con TVP o TEP. Se puede considerar la ETEV como parte del continuo de la enfermedad cardiovascular, y factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, el hipercolesterolemia, la hipertensión y la diabetes mellitus (163-165) son comunes a la enfermedad arterial, especialmente la aterosclerosis (166-169). Sin embargo, esta puede ser una asociación indirecta mediada, al menos en parte, por las complicaciones de la enfermedad coronaria y, en el caso del tabaquismo, el cáncer (170,171). El infarto de miocardio y la insuficiencia cardiaca aumentan el riesgo de TEP (172,173). Por otra parte, los pacientes con TEP tienen mayor riesgo de sufrir posteriormente infarto de miocardio e ictus o embolia arterial periférica (174).

Muchos pacientes sufren enfermedades cardiovasculares a pesar de que no presentan factores de riesgo arterial convencionales. Las mutaciones CHIP representan un nuevo factor de riesgo relacionado con el envejecimiento para innumerables condiciones, pero la más interesante es para las enfermedades cardiovasculares. A pesar de la contribución potencial de CHIP a innumerables enfermedades cardiovasculares y relacionadas con el envejecimiento, la epidemiología y la biología que rodean a este fenómeno sigue siendo poco comprendida, especialmente en la aplicación a la práctica clínica y al pronóstico (145).

En cuanto al posible papel de CHIP en enfermedades trombóticas, es bien conocido que el alelo *JAK2V617F* frecuentemente asociado con CHIP se asocia con tromboembolismo venoso, y un estudio de casos y control de más de 10.000 individuos sin antecedentes de neoplasia maligna hematológica (incluidas enfermedades mieloproliferativas) la presencia de hematopoyesis clonal positiva *JAK2V617F* se asoció con un riesgo significativamente mayor de tromboembolismo venoso (157). No hay estudios relevantes con otras mutaciones CHIP.

El descubrimiento de CHIP es reciente y por lo tanto, gran parte de la genética subyacente y los mecanismos biológicos relacionados con este fenómeno con la enfermedad son en gran medida indefinidos y poco explorados. CHIP no es detectable actualmente a través de evaluaciones clínicas convencionales. A medida que los costos siguen disminuyendo para la NGS, las estrategias de detección y vigilancia pueden ser capaces de identificar a esas personas en riesgo que permiten la iniciación o intensificación temprana de terapias



preventivas en el caso de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas. En un futuro, el conocimiento de CHIP será clave para entender las oportunidades preventivas y terapéuticas de muchas enfermedades.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **HIPÓTESIS**

Se ha avanzado en el conocimiento de diferentes factores de riesgo independientemente relacionados con la ETEV, pero al menos en un tercio a la mitad de los casos de ETEV no es posible identificar ningún factor precipitante o predisponente por lo que son clasificados como ETEV “no provocada”. Es una importante cuestión clínica no resuelta porque es una entidad clínica con alta probabilidad de recurrencia y la decisión de realizar un tratamiento extendido más allá del tratamiento a largo plazo debe ser evaluada de acuerdo con los riesgos de recurrencia y hemorrágico de forma individualizada en cada paciente.

Los pacientes con TEP no provocado, es decir, en ausencia de factores de riesgo identificados, presentan características que difieren del TEP provocado por factores de riesgo identificados.

Por tanto, planteamos un estudio para comprobar las diferencias de las características clínicas y biológicas de los pacientes con TEP registrados en la consulta monográfica del Hospital Universitario de Salamanca, así como la búsqueda de nuevos factores de riesgo emergentes.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **Objetivo principal:**

Caracterizar clínica y biológicamente a los pacientes con TEP no provocado del Hospital Universitario de Salamanca que están en seguimiento en una consulta monográfica.

Con el fin de alcanzar este objetivo en este proyecto se establecen los siguientes **objetivos específicos:**

- 1- Conocer las características de la población total incluida en el estudio. Analizar las características clínicas, pruebas diagnósticas, analítica, pronóstico, tratamiento y eventos durante el seguimiento (recurrencia, hemorragia y mortalidad).
- 2- Conocer e identificar los factores de riesgo para ETEV. Análisis de pacientes con factores de riesgo identificados o conocidos para ETEV.

- 3- Conocer las diferencias entre pacientes con TEP no provocado y pacientes con TEP provocado por factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer. Estudio comparativo.
- 4- Conocer la incidencia de mutaciones CHIP mediante el análisis por secuenciación masiva en pacientes con TEP no provocado menores de 70 años.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**





## **ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado un estudio observacional, de cohortes, retrospectivo, que incluye 492 pacientes con TEP en seguimiento en la consulta monográfica de tromboembolismo pulmonar del Hospital Universitario de Salamanca durante el periodo comprendido entre 2014-2019. Este grupo de pacientes ha sido incluido en la base de datos del Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE).

### **2. REGISTRO RIETE**

El Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE) es un proyecto multidisciplinar que se inició en marzo de 2001, y que consiste en la obtención de un registro de datos de una serie amplia de pacientes consecutivos con ETEV.

RIETE ([www.riete.org](http://www.riete.org)) es un registro en desarrollo, internacional, iniciado en España, multicéntrico, prospectivo, de pacientes consecutivos que se presentan con un evento tromboembólico confirmado por pruebas objetivas.

El objetivo fundamental de este registro es proporcionar información que nos ayude a conocer mejor la historia natural de la ETEV, muy especialmente en los subgrupos de pacientes que raramente entran en los ensayos clínicos (mujeres embarazadas, pacientes muy ancianos, neoplasias diseminadas, insuficiencia renal grave, pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación, pesos extremos, etc.), con la finalidad de lograr disminuir la mortalidad, disminuir la frecuencia de recidivas tromboembólicas y también las complicaciones hemorrágicas y los eventos arteriales. Como objetivo adicional, se pretende también crear escalas predictivas que ayuden a identificar mejor a los pacientes con alto riesgo de algunas de estas complicaciones.

#### **2.1 Criterios de inclusión y de exclusión de los pacientes en el registro**

En el registro RIETE se incluyen de forma consecutiva los pacientes con una ETEV aguda (TVP, TEP y/o TVS) confirmada por métodos objetivos.

Se excluyen los pacientes que estén participando en ensayos clínicos o aquellos que no puedan estar disponibles para un seguimiento de al menos tres meses.

Todos los pacientes proporcionan un consentimiento informado oral o escrito a la hora de su participación en el registro, de acuerdo con los requerimientos del comité ético de cada hospital participante.

## **2.2 Recogida de datos**

Los datos de todos los pacientes se cumplimentaron en la base datos a través de un acceso individual por centro. El centro coordinador del registro es el S & H Medical Science Service, siendo responsable del manejo de los datos.

La confidencialidad de los datos del paciente, médico y hospital están protegidos antes del envío, mediante la asignación de un número de estudio único para cada paciente en el momento de la inclusión y mediante la supresión o codificación de cualquier otra información que pudiese identificar persona o centro hospitalario.

La calidad de los datos es regularmente monitorizada electrónicamente para detectar inconsistencias y errores, que se resuelven contactando con el coordinador local. Periódicamente se realiza una auditoría completa de los datos.

## **2.3 Variables del registro**

Las variables principales recogidas en el registro comprenden características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, incluyendo cualquier condición coexistente o subyacente, el tipo, dosis, duración del tratamiento antitrombótico y la evolución (durante al menos tres meses).

Las variables y parámetros recogidos en el registro se encuentran incluidos en el Anexo 1 del material suplementario.

## **2.4 Definiciones clínicas**

ETEV: presencia de TEP, una TVP o una trombosis venosa superficial, confirmada por métodos objetivos.

TEP: émbolo en las arterias pulmonares

TVP: aquella que afecta al sistema venoso profundo. La TVP proximal tiene lugar en el hueco poplíteo o proximal al mismo y la TVP distal se localiza distal al hueco poplíteo. La trombosis venosa superficial ocurre en las venas que se encuentran entre la piel y la aponeurosis.

Pacientes inmovilizados: aquellos que habían sido inmovilizados durante cuatro días o más por algún motivo no quirúrgico en los dos últimos meses

Pacientes quirúrgicos: los que fueron sometidos a una intervención quirúrgica en los dos meses previos al diagnóstico.

Viaje previo como factor de riesgo: aquel viaje de al menos seis horas en las tres semanas previas al evento tromboembólico.

Cáncer activo: el diagnosticado recientemente ( $\leq 3$  meses) o con metástasis o en tratamiento (ya sea quimioterapia, radioterapia, terapia estrogénica, inmunoterapia o tratamiento de soporte).

Anemia: niveles de hemoglobina, Hb  $< 12$  g/dL

Cifra anormal de plaquetas: recuento  $< 150 \times 10^9/L$  o  $> 450 \times 10^9/L$

El estudio de trombofilia no se realiza de forma rutinaria en todos los pacientes de RIETE, sino de acuerdo al protocolo de cada hospital.

Hemorragia grave o mayor: (definición ISTH) la que conduce a la muerte, precisa dos o más concentrados de hematíes, o se localiza a nivel de órgano crítico; intraespinal, cerebral o retroperitoneal.

Hemorragia no grave: aquella que es clínicamente relevante, sin criterios de hemorragia mayor.

Hemorragia grave reciente: la que tiene lugar en el mes anterior al evento de ETV.

En caso de defunción, la causa de la muerte se establece según la impresión clínica del médico responsable del paciente.

Hemorragia fatal: toda muerte que tiene lugar dentro de los diez días posteriores a una hemorragia mayor.

TEP recurrente fatal, en ausencia de necropsia: toda muerte que acontece dentro de los diez días posteriores a una TEP recurrente confirmada por métodos objetivos, en ausencia de otra causa alternativa de fallecimiento.

## **2.5 Tratamiento y seguimiento**

Los pacientes se tratan de acuerdo a la práctica clínica de cada hospital participante, lo que significa que no existe una estandarización del tratamiento. Se registran el tipo, la dosis y la duración del tratamiento anticoagulante.

Los pacientes se siguen en las consultas durante un mínimo de tres meses.

Durante el seguimiento, se presta especial atención a cualquier signo o síntoma que sugiera recidiva tromboembólica o complicaciones hemorrágicas. Cada episodio de sospecha clínica de recidiva de ETEV se confirma por métodos objetivos.

## **2.6 Soporte del registro**

El registro RIETE es un registro independiente, parcialmente respaldado por Sanofi –Aventis en España y la Red Respira del Instituto Carlos III de España (Red-Respira-ISCiii-RTIC-03/11). Sanofi-Aventis no tiene derecho a acceder a la base de datos y no existe ninguna remuneración por la inclusión de pacientes.

### **3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO**

#### **3.1 Pacientes incluidos en el estudio**

En este estudio se incluyeron un total de 492 pacientes con diagnóstico de ETEV en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

#### **Criterios de inclusión:**

- El diagnóstico de ETEV debe ser confirmado con diagnóstico de certeza (AngioTC torácico multidetector y/o gammagrafía de ventilación / perfusión de alta probabilidad en sujetos con tromboembolismo pulmonar, y Eco-doppler venoso o angioTC de extremidades inferiores en el caso de trombosis venosa profunda)
- Pacientes revisados en consulta monográfica de ETEV en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Salamanca y registrados en la base de datos del RIETE y con un mínimo de seguimiento durante 3 meses.
- Aspectos éticos: El estudio cumple con las normas del CEIM (Comité de ética de investigación) del Hospital Universitario de Salamanca, y de la buena práctica clínica respetando la declaración de Helsinki, así como las normas del Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina. Solicitándose el consentimiento informado a todos los enfermos que fueron incluidos en el estudio.

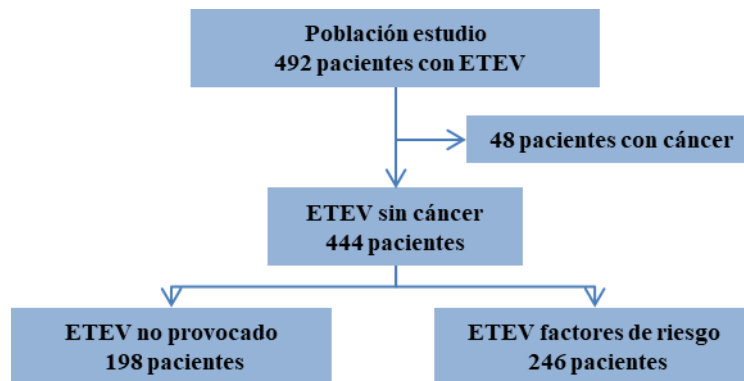
#### **3.2 Criterios de selección**

En la primera parte del estudio se incluyeron los 492 pacientes con diagnóstico de ETEV. Todos con diagnóstico de TEP.

En la segunda parte del estudio se identificaron los factores de riesgo, para realizar la clasificación en ETEV no provocada ( sin factores de riesgo identificados) y ETEV con factores de riesgo identificados o conocidos (ETEV provocada).

En la tercera parte del estudio se realizó la comparativa entre ambos grupos: TEP no

provocado / TEP con factores de riesgo identificados, excluyendo a los pacientes con cáncer (Figura 3).



**Figura 3.** Diagrama de selección de pacientes incluidos en el estudio.

**El TEP no provocado** o TEP sin factores de riesgo identificados, para el estudio se definió como el que tiene lugar en ausencia de los siguientes factores de riesgo:

- Cáncer activo.
- Cirugía y trauma en los dos últimos meses (Incluye cirugía mayor reciente, artroplastia de cadera y rodilla, y fractura de fémur).
- Inmovilización durante cuatro días o más por algún motivo no quirúrgico en los dos últimos meses.
- Tratamiento hormonal en los últimos dos meses.
- Embarazo o puerperio.
- Viaje de duración superior a seis horas en últimas tres semanas.
- Ausencia de síndrome antifosfolípido (SAF) conocido en el momento del diagnóstico, y trombofilia hereditaria (Factor V leiden, mutación G20210A de la protrombina, déficits de proteínas S y C y de antitrombina)
- Antecedentes epidemiológicos: personales y familiares de ETEV.

La presencia de varices fue considerada como factor de riesgo menor, por lo que se precisaba presencia de otro factor de riesgo para clasificar en no provocado. La obesidad fue analizada en los dos grupos.

#### **4. PROTOCOLO RECOGIDA DE DATOS.VARIABLES**

Recogida de variables clínicas, determinaciones analíticas, pruebas de imagen, tratamiento y eventos en base de datos del RIETE.

##### **4.1 Variables independientes**

Las variables recogidas en el estudio son variables recogidas en la base de datos del registro RIETE (Anexo 1 de material adicional):

- Variables demográficas (al diagnóstico): edad y sexo
- Características basales de los pacientes: peso, talla, IMC, frecuencia cardiaca, TA sistólica.
- Procedencia del paciente (ambulatorio/ ingresado)
- Tratamientos concomitantes en el momento del diagnóstico: corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, estatinas, antiagregantes, anticoagulantes, psicofármacos, antihipertensivos.
- Presencia de hemorragia grave reciente en el último mes.
- Enfermedades arteriales: insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, infarto de miocardio previo, ictus isquémico previo, arteriopatía periférica y dislipemia.
- Enfermedades concomitantes conocidas en el momento del diagnóstico: patología respiratoria, digestiva, renal, neuropsiquiátrica, reumatológica, otras enfermedades no arteriales.
- Diagnóstico: Síntomas y tipo de síntomas; características del TEP: gammagrafía, angioTC torácico, arteriografía, ecocardiograma, gasometría, electrocardiograma, radiografía de tórax; características de la TVP y TVS: localización, ecografía doppler de extremidades inferiores, Tomografía Computarizada (TC).
- Factores de riesgo para ETEV: cáncer (localización, diagnóstico y tratamiento); cirugía en los dos últimos meses (tipo de cirugía, fecha intervención y tromboprofilaxis); inmovilización durante cuatro días o más por algún motivo no quirúrgico en los dos últimos meses (motivo, duración, lugar y tromboprofilaxis); embarazo, puerperio, tratamiento hormonal en los dos últimos meses; viaje de duración superior a seis horas en últimas tres semanas; varices en extremidades inferiores (EEII); antecedentes personales y familiares de TEP, TVP o TVS.
- Datos de laboratorio al diagnóstico del evento tromboembólico. Para éste estudio se

analizaron: hemograma (hemoglobina, leucocitos y plaquetas), creatinina, tiempo de protrombina, fibrinógeno, función hepática, colesterol, triglicéridos, troponina y pro BNP.

- Tratamiento recibido: tratamiento agudo, tipo de tratamiento anticoagulante y principio activo; trombólisis; tromboembolectomía; cirugía venosa; tratamiento crónico, principio activo; reposo.
- Seguimiento de los pacientes con ETEV: duración del tratamiento (anticoagulación más allá de los tres meses desde el diagnóstico y motivo); eventos adversos durante seguimiento: defunción (fecha y motivo); recurrencia tromboembólica (tipo de recurrencia y localización); hemorragia (localización, gravedad de la hemorragia, tratamiento recibido y creatinina en el momento de la hemorragia); trombocitopenia; fracturas; reacciones adversas e isquemia arterial

#### **4.2 Variables dependientes**

Se han considerado variables dependientes la recurrencia, la hemorragia grave y la mortalidad. También el evento combinado de pronóstico adverso (mortalidad y/o hemorragia y/o recurrencia). Se calcularon las tasas de incidencia de recurrencia tromboembólica, hemorragia y mortalidad.

Se define la recurrencia como la aparición de un nuevo evento tromboembólico durante o tras la suspensión del tratamiento anticoagulante. Cada sospecha de recidiva fue diagnosticada por métodos objetivos.

Se define la hemorragia grave o mayor como la que conduce a la muerte, precisa dos o más concentrados de hemáties, o se localiza a nivel intraespinal, cerebral o retroperitoneal.

Se define la mortalidad relacionada con la recurrencia o la hemorragia como la que tiene lugar dentro de los primeros diez días del evento.



## **5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables categóricas se han expresado en frecuencias y porcentajes. Las cuantitativas se han mostrado como media y desviación estándar (DS) o como mediana y rango intercuartil dependiendo de su distribución. Las variables categóricas se compararon utilizando el test de Chi-cuadrado (bilateral) y el test exacto de Fisher (bilateral). Para comparar medias y medianas de las variables continuas se utilizaron el análisis de la varianza cuando la distribución de las variables se ajustó a la normalidad y test no paramétricos para el resto de variables cuantitativas.

Las tasas de incidencia de TEP recurrente, hemorragia y mortalidad se calcularon como incidencia acumulada (eventos/100 pacientes-año).

Se analizaron eventos adversos de recurrencia, hemorragia y mortalidad en ambos grupos, en el análisis univariante.

Se realizó el análisis multivariante seleccionando las variables candidatas de las variables clínicas significativas en el análisis univariante y variables clínicas importantes en el TEP basadas en la literatura publicada o en la opinión de expertos. Las variables incluidas en el análisis fueron: edad; sexo; TVP concomitante; tratamiento previo con antiagregantes; variables de enfermedad arterial (infarto de miocardio, isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica); enfermedades concomitantes: enfermedad pulmonar crónica, demencia y enolismo; dolor torácico; escala pronóstica PESI=0; anemia (hemoglobina Hb<12g/dL) y duración del tratamiento.

También se realizó análisis de supervivencia, regresión de Cox corregido por las variables (sexo, edad, TVP, creatinina (>1.1 mg/dL), anemia (Hb<12 g/dL), IMC>30 y factor TEP no provocado/ TEP provocado), teniendo como variable a estudio el evento combinado (mortalidad y/o recurrencia y/o hemorragia).

Se calcularon las Odds ratios (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%, y un valor p <0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

Se utilizó el software SPSS (versión 22, SPSS Inc., Chicago, Illinois) para el manejo estadístico de los datos.

## **MUTACIONES CHIP**

### **1. SUJETOS DE ESTUDIO**

Se realizó la inclusión de 492 pacientes con diagnóstico de ETEV con seguimiento en la consulta monográfica de TEP, incluidos en la base de datos del Registro RIETE. Los casos con criterios de TEP no provocado fueron 198, de ellos se analizaron mutaciones CHIP con técnica de NGS en 66 pacientes con los siguientes criterios:

- 1- Edad < 70 años.
- 2- ETEV no provocada: sin factores de riesgo mayores para ETEV (cáncer activo; inmovilización reciente prolongada >4 días; cirugía mayor reciente; embarazo o puerperio; tratamiento estrogénico; viaje prolongado >6 horas; síndrome antifosfolipídico) ni factores epidemiológicos (antecedentes familiares o personales de ETEV).
- 3- Se descartaron otros factores: insuficiencia cardíaca; enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria sistémica; hemopatías: trombocitopenia inducida por heparina, síndromes mieloproliferativos, hemoglobinuria paroxística nocturna o trombofilias hereditarias

### **2. IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES CHIP MEDIANTE ANÁLISIS DE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)**

#### **2.1 Extracción de ácidos nucleicos ADN**

Se utilizaron muestras de sangre periférica (SP) y saliva (ADN germinal de control). Las muestras de SP fueron sometidas a un gradiente de densidad (Ficoll) que permite obtener las células mononucleares y se realizó la extracción del ADN genómico con los kits comerciales como, AllPrep® DNA/RNA/Protein y QIAamp DNA MiniKit (Qiagen), siguiendo las instrucciones del fabricante.

En cuanto a la extracción del ADN de las muestras de saliva se realizó utilizando el kit comercial Oragen DNA Self-Collection Kit OG-510.

La calidad del ADN genómico extraído fue analizada con NanoDrop (ND-1000, NanoDrop Technologies, Wilmington, USA) mediante las ratios de absorbancia 260/280 y 260/230, para

determinar el grado de contaminación proteica y de solventes orgánicos, considerándose valores óptimos entre 1.8-2.0 y 1.6-2.4 respectivamente. La concentración del ADN fue medida mediante cuantificación con los kits Broad y High Sensitivity assay del sistema fluorométrico Qubit® 2.0 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, USA) para corroborar que se cumplía los criterios necesarios para la secuenciación masiva.

## **2.2 Análisis Genético por secuenciación masiva**

El análisis genético para la identificación de variantes CHIP se realizó mediante la tecnología de secuenciación masiva de última generación o NGS utilizando las plataformas MiSeq y NextSeq de Illumina. Esta tecnología permite conocer información de múltiples genes de forma simultánea (175).

El tipo de secuenciación masiva que se empleó en el trabajo de esta tesis doctoral se conoce como Secuenciación Dirigida. Consiste en secuenciar sólo las regiones de interés, en lugar del genoma o exoma completo (176). En concreto se ha utilizado el enfoque de selección de regiones genómicas que queremos secuenciar basado en amplicones. Implica la amplificación y purificación del ADN deseado usando diferentes parejas de oligos específicos en una PCR multiplex.

Se utilizó la tecnología CleanPlex® de Paragon Genomics (Hayward, CA, USA) que es una metodología de enriquecimiento de secuencias génicas de amplicones basada en una PCR altamente multiplexada, compatible con la química de Secuenciación de Nueva Generación (NGS) de Illumina. Las plataformas de Illumina son actualmente el sistema de NGS más utilizado en el mercado.

### **2.2.1 Diseño del panel genético**

En nuestro caso el primer paso para abordar los ensayos de NGS es la generación de un panel personalizado de regiones génicas de interés, bajo criterios biológicos y clínicos, que engloba las regiones hotspot de los genes: *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *NRAS*, *IDH1*, *IDH2*, *SF3B1*, *TP53*, *KRAS*, *GNAS*, y *PPM1D*.

El diseño del panel, concretamente el diseño de los *primers* que conforman el panel, se desarrolló usando una aplicación online y gratuita ParagonDesigner™ que permite introducir las regiones de interés. El panel se compone finalmente de 118 parejas de *primers* repartidos en dos pools que amplifican de forma dirigida fragmentos de ADN, denominados amplicones,

con una longitud entre 132 pb y 275 pb, cubriendo las 57 regiones codificantes seleccionadas. El panel permite secuenciar un total de 13.006 pb, 57 regiones realizando 118 amplicones con una mediana de cobertura superior a 3.762 (224-8015) lecturas por amplicón (Tabla 5). El panel completo (100%) se secuenció con una cobertura superior a 200X, y más del 95% del panel con una cobertura superior a 1000X.

**Tabla 5. Genes Incluidos en el Panel de NGS.**

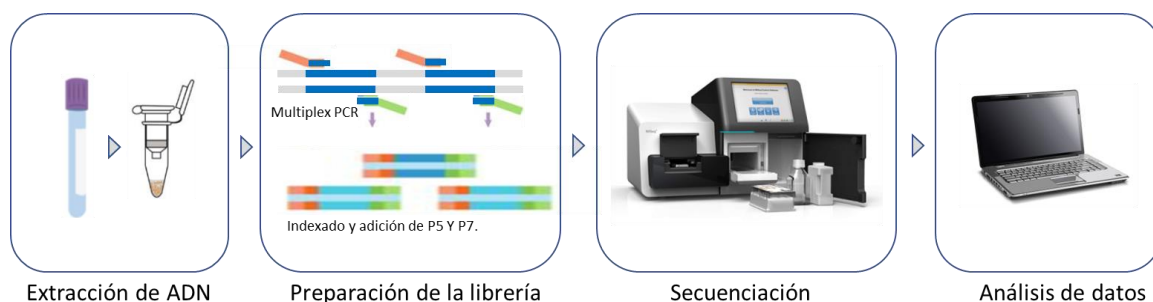
Gen	Transcrito Ensembl	Transcrito NCBI	Exón	Chr	Inicio	Fin	Mediana lecturas	Mínimo lecturas	Máximo lecturas
NRAS	ENST00000369535.5	NM_002524	6	chr1	115250774	115250813	3269	524	5229
NRAS	ENST00000369535.5	NM_002524	5	chr1	115251151	115251275	2654	358	4352
KRAS	ENST00000311936.7	NM_004985.5	4	chr12	25368370	25368494	3087	426	5256
KRAS	ENST00000311936.7	NM_004985.5	4	chr12	25378547	25378707	5013	789	7931
IDH2	ENST00000330062.7	NM_002168.3	8	chr15	90628506	90628619	2470	514	4340
TP53	ENST00000269305.8	NM_000546	10	chr17	7573926	7574033	3356	456	5329
TP53	ENST00000269305.8	NM_000546	9	chr17	7576852	7576926	3376	631	6289
TP53	ENST00000269305.8	NM_000546	8	chr17	7577018	7577155	2403	321	3712
TP53	ENST00000269305.8	NM_000546	7	chr17	7577498	7577608	2123	282	3574
TP53	ENST00000269305.8	NM_000546	6	chr17	7578176	7578289	3145	398	5139
TP53	ENST00000269305.8	NM_000546	5	chr17	7578370	7578554	3020	423	4940
TP53	ENST00000269305.8	NM_000546	4	chr17	7579311	7579590	2060	234	3329
TP53	ENST00000269305.8	NM_000546	3	chr17	7579699	7579721	2747	246	4543
TP53	ENST00000269305.8	NM_000546	2	chr17	7579838	7579937	1803	259	3123
TP53	ENST00000269305.8	NM_000546	1	chr17	7590694	7590868	3075	540	4757
PPM1D	ENST00000305921.7	NM_003620.3	5	chr17	58733959	58734202	2635	380	4094
PPM1D	ENST00000305921.7	NM_003620.3	6	chr17	58740355	58740913	3534	513	5360
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	23	chr2	25457147	25457289	3845	658	6308
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	22	chr2	25458575	25458694	2430	318	4005
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	21	chr2	25459804	25459874	2756	395	4538
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	20	chr2	25461998	25462084	2025	286	3359
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	19	chr2	25463170	25463319	4013	617	6423
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	18	chr2	25463508	25463599	2494	390	3936
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	17	chr2	25464430	25464576	5067	770	8016
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	16	chr2	25466766	25466851	3717	496	5995

Gen	Transcrito Ensembl	Transcrito NCBI	Exón	Chr	Inicio	Fin	Mediana lecturas	Mínimo lecturas	Máximo lecturas
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	15	chr2	25467023	25467207	2313	305	3800
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	14	chr2	25467408	25467521	2874	418	4656
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	13	chr2	25468121	25468201	2995	463	4698
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	12	chr2	25468888	25468933	4373	683	6949
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	11	chr2	25469028	25469178	4151	700	6598
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	10	chr2	25469488	25469645	3132	419	5095
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	9	chr2	25469919	25470027	2743	408	4598
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	8	chr2	25470459	25470618	2808	445	4420
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	7	chr2	25470905	25471121	1692	239	3551
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	6	chr2	25497809	25497956	1982	293	3111
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	5	chr2	25498368	25498412	2827	663	4669
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	4	chr2	25505309	25505580	2927	448	4628
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	3	chr2	25523007	25523112	2646	320	4286
DNMT3A	ENST00000264709.7	NM_022552	2	chr2	25536781	25536853	2790	356	4711
SF3B1	ENST00000335508.10	NM_012433.3	12	chr2	198268308	198268488	2395	344	3821
SF3B1	ENST00000335508.10	NM_012433.3	11	chr2	198269799	198269901	4859	915	7069
IDH1	ENST00000345146.6	NM_005896.3	7	chr2	209106717	209106869	1859	224	2718
ASXL1	ENST00000375687.9	NM_015338.5	12	chr20	31021086	31021720	4144	642	6585
GNAS	ENST00000371085.7	NM_000516.5	8	chr20	57484404	57484478	2805	420	4462
GNAS	ENST00000371085.7	NM_000516.5	9	chr20	57484575	57484634	2980	511	5038
TET2	ENST00000540549.5	NM_001127208.2	3	chr4	106155053	106158508	3466	500	5013
TET2	ENST00000540549.5	NM_001127208.2	4	chr4	106162495	106162586	3291	491	5179
TET2	ENST00000540549.5	NM_001127208.2	5	chr4	106163990	106164084	2416	328	3605
TET2	ENST00000540549.5	NM_001127208.2	6	chr4	106164726	106164935	3127	403	5160
TET2	ENST00000540549.5	NM_001127208.2	7	chr4	106180775	106180926	3220	477	5105
TET2	ENST00000540549.5	NM_001127208.2	8	chr4	106182915	106183005	2614	372	4119
TET2	ENST00000540549.5	NM_001127208.2	9	chr4	106190766	106190904	2080	282	3247
TET2	ENST00000540549.5	NM_001127208.2	10	chr4	106193720	106194075	4174	619	6401
TET2	ENST00000540549.5	NM_001127208.2	11	chr4	106196204	106197676	3179	431	4683
JAK2	ENST00000381652.3	NM_004972.3	13	chr9	5072491	5072626	2656	416	4098
JAK2	ENST00000381652.3	NM_004972.3	14	chr9	5073697	5073785	3808	599	6168
JAK2	ENST00000381652.3	NM_004972.3	15	chr9	5077452	5077580	4849	695	6957

Listado de genes que componen el panel de genes personalizado, donde se especifica el nombre del gen, el cromosoma donde se localiza (chr), la región cromosómica estudiada (posición cromosómica de inicio-fin), el transcrito y el exón junto con los datos de coberturas por cada región (mediana, mínimo, máximo).

## 2.2.2 Flujo de Trabajo

En cuanto al proceso de secuenciación con illumina, se inicia con la preparación de librerías de secuenciación, seguida de la secuenciación por síntesis en la plataforma seleccionada y finalmente el análisis de datos (Figura 4)



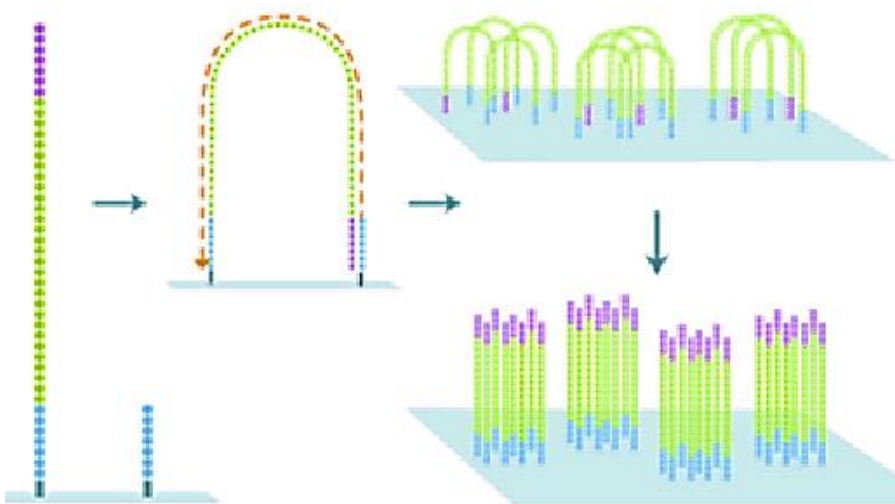
**Figura 4. Flujo de trabajo.** Extracción de ADN de células mononucleadas de sangre periférica. Preparación de la librería. Secuenciación en Illumina y Análisis de datos.

Previo a la preparación de librerías se realiza la **extracción del ADN** a partir de las células mononucleadas (MNC) de sangre periférica. La obtención de las MNC se realiza mediante gradiente de densidad (Ficoll). La extracción y purificación del ADN genómico se lleva a cabo mediante el kit QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen). Con el fin de comprobar que los ADNs obtenidos tienen la cantidad y calidad necesaria (10-40ng), se realizó una cuantificación fluorométrica con Qubit 2.0 (Life Technologies) y su calidad se determinó con la TapeStation 4200 (Agilent Technologies).

**La preparación de la librería** se llevó a cabo mediante el protocolo del proveedor (Paragon), partiendo de una cantidad de ADNg inicial de 20 ng. Incluye 3 etapas: 1. Amplificación de las dianas; 2. Limpieza (*Background cleaning*); 3. Indexado y amplificación. En la primera fase se amplifican las secuencias diana mediante una reacción de PCR múltiple (Multiplex PCR, mPCR) de cada uno de los *poles*, después se realiza la purificación mediante bolas magnéticas y una digestión para eliminar productos no específicos y una nueva purificación. En la última fase mediante una segunda reacción de PCR se realiza el indexado con el primer de secuenciación i5 e i7 de las regiones de interés y la amplificación y por último se lleva a cabo la purificación con bolas magnéticas. Una vez se han preparado los fragmentos con sus adaptadores, se realizan las librerías de secuenciación y se determina la cantidad y calidad para preparar el pool de secuenciación.

**La secuenciación** de los productos de amplificación se realizó en las plataformas MiSeq y NextSeq de Illumina, donde se lleva a cabo la amplificación clonal del fragmento inicial por sucesión de ciclos hasta obtener un *cluster* y la secuenciación por síntesis. Se utilizaron kit de reactivos de 300 ciclos y secuenciación con una longitud de 150 bases en ambas direcciones. El proceso de secuenciación, propiamente dicho, va a tener lugar sobre la *flow cell*. En su

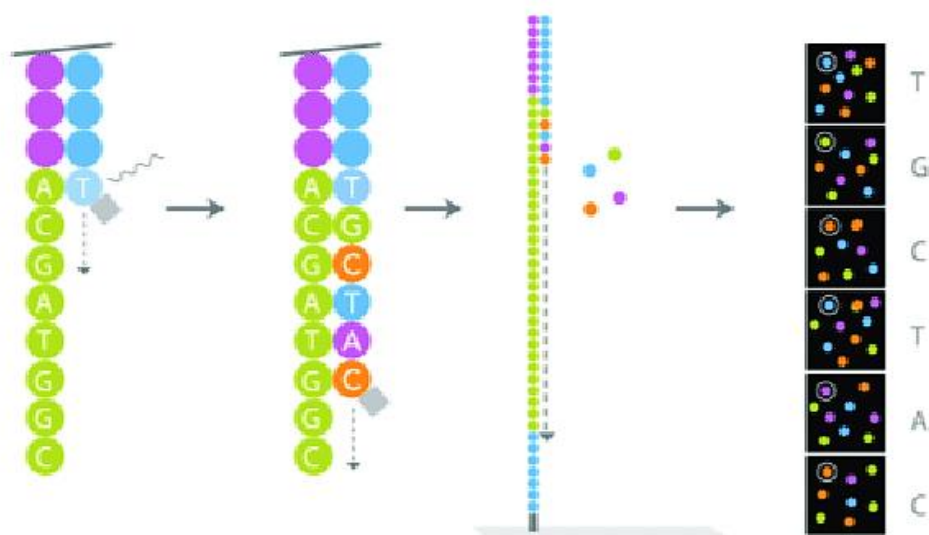
superficie se encuentran unidos covalentemente una capa de oligonucleótidos, complementarios a los adaptadores P5 y P7, que hibridan con los P5 y P7 añadidos durante la preparación de la librería, permitiendo la unión de los fragmentos de ADN amplificados correspondientes a cada muestra. Estos fragmentos de ADN son copiados por un ADN polimerasa de alta-fidelidad. A continuación, los fragmentos de ADN originales son desnaturalizados, quedando únicamente las copias inmovilizadas a la superficie de la *flow cell*, donde éstas van a ser amplificadas en puente. Se van a llevar a cabo multitud de amplificaciones en puente, lo que va a permitir la generación de millones de agrupaciones o *clusters* con miles de moléculas iguales, resultando en una amplificación clonal de los fragmentos de originales de ADN. Después de dicha amplificación en puente, se realiza la linealización, a través de la desnaturalización de la doble cadena de ADN. En este punto la hebra reverse es liberada, dejando únicamente la hebra *forward* sobre la *flow cell*, para finalizar se bloquea uno de los adaptadores y se comienza la reacción de secuenciación desde el otro extremo mediante un cebador específico. Las cadenas de ADN son secuenciadas base a base simultáneamente en todos los clusters (Figura 5).



**Figura 5. Generación de cluster.** Los fragmentos se cargan sobre una celda de flujo (*Flow cell*), que contiene oligonucleótidos complementarios a los adaptadores (P5 y P7) y se produce la amplificación en puente, por sucesión de ciclos hasta tener aproximadamente 1000 copias iguales por  $1\mu\text{m}$ , formado así un *cluster* con la amplificación clonal del fragmento inicial. (*Figura adaptada de Illumina Inc.*)

La secuenciación por síntesis (*Sequencing by Synthesis*, SBS) es la tecnología usada por Illumina. El funcionamiento principal de este sistema, se basa en cuatro nucleótidos terminadores marcados cada uno con un fluorocromo diferente, la implementación de lavado genera una imagen en la que se identifica el nucleótido captado en ciclo.

La secuenciación comienza con la hibridación y extensión de un primer a la hebra forward. En cada ciclo van a competir los 4 nucleótidos (A, C, G y T) por la unión a la cadena que se está sintetizando, sin embargo, el ADN polimerasa sólo va a permitir la unión del complementario. Durante cada ciclo, un único dNTP (desoxiribonucleótido trifosfato) es añadido a la cadena, el láser excita el fluorocromo generando una imagen con la señal. Luego, se elimina el fluorocromo y se desbloquea el Carbono, permitiendo que un nuevo nucleótido pueda extender la cadena de ADN naciente, comenzando un nuevo ciclo. Una vez se ha secuenciado la hebra *forward* se desnaturaliza y elimina la secuencia generada. En este punto la hebra podrá hibridarse por el extremo opuesto al otro oligo complementario situado en la *flow cell*, produciéndose una nueva amplificación en puente. En este caso, quedarán retenidas en la *flow cell* las hebras reverse, repitiéndose nuevamente el proceso de secuenciación por síntesis. (Figura 6)



**Figura 6. Secuenciación por síntesis de Illumina.** Durante cada ciclo se añade nucleótidos con su fluorocromo unido a la hebra creciente. El láser excita los fluorocromos en todos los fragmentos que están siendo secuenciados y un escáner óptico recoge las señales de cada cluster. (Figura adaptada de Illumina Inc).



### 2.2.3 Análisis Bioinformático

Los secuenciadores MiSeq y NextSeq de Illumina generan los ficheros FASTQ, que contienen los datos crudos de la secuenciación. En el primer paso (“*demultiplexing*”), el programa separa los datos procedentes de cada muestra gracias a los diferentes índices asignados previamente a cada una de ellas y se generan los archivos FASTQ, que son una representación de las secuencias en formato texto. El progreso de la secuenciación fue monitorizado a través de la *BaseSpace* (Illumina). Estos archivos son procesados mediante un pipeline propio del grupo que utiliza: 1) *Trimmomatic* v0.36, para realizar el *trimming* de las bases con una calidad insuficiente; 2) *FastQC* y *NGSQCToolkit* v2.3.3 para evaluar la calidad de la secuenciación y lecturas obtenidas; 3) *BWA* v0.7.12 y *GATK* v3.5 para realizar el alineamiento y el re-alineamiento (regiones repetitivas e indels) de las lecturas frente a la secuencia del genoma de referencia (GRCh37/hg19), respectivamente, así como eliminado de los duplicados de PCR; 4) *VarScan* v2.3.9 y *SAMTools* v1.3.1 para la detección de las variantes y *ANNOVAR* para la anotación de las de las mismas. Como resultado obtenemos un fichero en formato.xls, equivalente a un fichero en formato.vcf, que contiene información anotada y relevante de las variantes detectadas, sirviendo como criterios de descarte o selección en el proceso posterior de filtrado y priorización de variantes.

#### 2.2.3.1 Interpretación de resultados: Valor clínico de las variantes

El último paso consiste en descifrar el interés clínico-biológico de la información genética obtenida. Sólo se consideran las variantes que pasen los filtros de calidad ( $Q > 30$ ,  $\geq 100$  lecturas totales,  $\geq 20$  lecturas mutadas) y aquellas que están localizadas en regiones exónicas o de *splicing* y que den lugar a un cambio en la secuencia proteica. Además, es necesario contrastar la información de las variantes en distintas bases de datos genéticos disponibles actualmente (COSMIC, ExAC, 1000 Genomes Project, ClinVar, dbSNP) así como en la bibliografía (177-181).

En este proceso de filtrado se descartaron aquellos polimorfismos previamente descritos como frecuentes en la población normal con una frecuencia (MAF)  $\geq 1\%$  (dbSNP144, 1000 genomes Project, ExAC, ESP 6500) y los artefactos de la secuenciación (base de datos interna del laboratorio). Se utilizaron también las bases de datos COSMIC y ClinVar y los predictores SIFT, PolyPhen-2 y Mutation Taster, para evaluar el potencial oncogénico de las variantes. La visualización de cada variante para identificar regiones complejas se realizó con el software

Integrative Genomics Viewer v2.3.68 (IGV, Broad Institute).

#### **2.2.4 Validación de las variantes detectadas mediante secuenciación Sanger y/o NGS**

Se realizó la validación de aquellas alteraciones con sospecha de ser mutaciones somáticas provenientes de células tumorales pero que no pudieron considerarse como tales en primera instancia debido a:

- 1) Deficiencias de la técnica (cobertura de la región < 100 lecturas o mutaciones con < 15 lecturas a partir de un VAF >3%.
- 2) Mutaciones reportadas en enfermedades hematopoyéticas en el límite de detección de la técnica (VAF≈3%).
- 3) Controversia en la clasificación de la alteración por parte de las bases de datos de polimorfismos.

En los sujetos que presenten alguna de las mutaciones comentadas anteriormente para la discriminación entre mutación somática y germinal se realizó la secuenciación del ADN procedente de saliva. La extracción del ADN de la saliva se realizó con alguno de los kits comerciales, ej. Oragen DNA Self-Collection Kit OG-510. Se realizó la validación a través de secuenciación Sanger o secuenciación masiva por la metodología de amplicones, con Nextera® XT DNA (Illumina) siguiendo las indicaciones del fabricante, para mutaciones con un VAF >20% o <20% respectivamente.

En ambos abordajes metodológicos se realizó el diseño de primers para productos de PCR ( $\geq 500$ pb) que cubrieran la mutación a validar, para ello se utilizó los siguientes programas informáticos: UCSC Genome Browser, Primer 3 Plus, Primer-BLAST (NCBI-NIH) y Multiple Primer Analyzer (Thermo Fisher Scientific). Todos los diseños de primers se realizaron en base a la versión GRCh37/hg19 del genoma humano. La amplificación de los fragmentos se realizó mediante PCR utilizando la polimerasa Fast Start High Fidelity (Roche) o la KAPA Hifi HotStart ReadyMix PCR kit (Roche), siguiendo las especificaciones del proveedor. Para las validaciones realizadas mediante la técnica de Sanger se solicitó la secuenciación al Servicio de Secuenciación del Centro de Investigación de Cáncer, el cual posee en servicio el secuenciador ABI3130. La visualización y revisión de las secuencias obtenidas por Sanger se llevó a cabo con Chromas v2.6.6. Mientras que, para los resultados obtenidos por secuenciación masiva se utilizó el mismo procedimiento realizado durante el análisis inicial de la muestra.

## **RESULTADOS**



## **1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TOTAL INCLUIDA EN EL ESTUDIO**

Durante el periodo comprendido entre 2014 y 2019 se han diagnosticado y realizado el seguimiento de 492 pacientes con ETEV en la consulta monográfica de TEP del Hospital Universitario de Salamanca. Estos pacientes se han incluido en la base de datos del registro RIETE y han sido objeto de nuestro estudio.

En el presente trabajo, describimos las características demográficas y clínicas de la población total a estudio al ingreso en relación a los siguientes parámetros: descripción de la población a estudio (Tabla 6), enfermedades al diagnóstico: arteriales, conocidas y tratamiento concomitante (Tabla 7); diagnóstico, que incluye síntomas, pruebas diagnósticas de confirmación y complementarias (Tablas 8-10); datos de laboratorio (Tabla 11); factores de riesgo para ETEV; evaluación de la gravedad del TEP; tratamiento (Tabla 14) y seguimiento con eventos registrados de recurrencia tromboembólica, hemorragia y mortalidad (Tabla 15).

### **1. 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes.**

Todos los pacientes incluidos (n=492) tenían diagnóstico de confirmación de TEP. Más del 25% presentaron una TVP concomitante (n=132, 27%). La media de edad de los pacientes fue de 65±15 años, aunque el 41% tenían una edad inferior a 65 años. La mayoría de ellos (n=272, 55%) del género masculino y el 35% (n=167) obesos, al presentar un IMC mayor de 30.

La tensión arterial sistólica (TAs) media fue de 130±19 mmHg, siendo la TA sistólica < 90 mmHg al diagnóstico sólo en el 1.4 % de los pacientes, considerándose TEP de alto riesgo o TEP con inestabilidad hemodinámica.

La procedencia registrada de los pacientes, la mayoría ambulatoria desde urgencias hospitalarias (n=370, 77%) y 92 (19%) pacientes fueron diagnosticados de TEP estando ingresados por otro motivo. Cabe destacar que más del 10% (n=51) habían ingresado directamente en Unidad de Cuidados Intensivos al presentar un TEP de alto riesgo o TEP de riesgo intermedio alto. La mediana de estancia hospitalaria fue de 7 (6-10) días y la mediana de duración del seguimiento con tratamiento anticoagulante de todos los pacientes en consulta fue de 215 (121-402) días (Tabla 6).

Un 2.6% de los pacientes (n=13) con TEP había tenido una hemorragia grave en el último

mes anterior al evento siendo la más frecuente la localización gastrointestinal y el motivo de sangrado espontáneo. Recibían tratamiento anticoagulante con AVK para profilaxis cardioembólica 2 pacientes (0.4%) y ningún paciente recibía tratamiento antiagregante. Tenían hemorragia activa en la presentación inicial de TEP el 1.5 % (n=7) de los casos.

**Tabla 6.** Descripción de la población total a estudio. Características demográficas y clínicas

	N
<b>Pacientes, N</b>	<b>492</b>
TEP(n %)	492 (100%)
TEP+TVP (n %)	132 (27.6%)
<b>Edad</b> (años ± DS)	65±15
<b>Género</b> Masculino (%)	272 (55%)
Femenino (%)	220 (45%)
<b>Raza.</b> Caucásica	444 (90.2%)
<b>Peso</b> (Kg±DS)	77.9±15.19
<b>Talla</b> (cm±DS)	163.55±9.42
<b>IMC &gt;30</b>	167 (35%)
<b>Frecuencia cardiaca</b> lpm (media±DS)	86.31±16.61
<b>TAs</b> mmHg (media±DS)	130.84±19.44
<b>Frecuencia respiratoria</b> rpm (media±DS)	16.77±4.23
<b>Procedencia del paciente:</b>	
Ambulatorio	370 (77.4%)
Ingresado	92 (19.2%)
UCI	51 (10.4%)
<b>Estancia</b> mediana días (RIQ)	7 (6-10)
<b>Seguimiento</b> (días ± DS)	334 ±381
Mediana días (RIQ)	215 (121-402)
<b>Hemorragia en último mes</b>	
Hemorragia mayor	13 (2.6%)
Gastrointestinal	5 (1%)
Urológica	3 (0.6%)
Cerebral	1 (0.2%)
Hemotórax	2 (0.4%)
Hemorragia alveolar	1 (0.2%)
Otras	1 (0.2%)
Sangrado activo al diagnóstico	7 (1.5%)

TEP: Tromboembolismo pulmonar; TVP: Trombosis venosa profunda; IMC: Índice de masa corporal; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; UCI: unidad de cuidados intensivos; TAs: Tensión arterial sistólica; DS: desviación estándar; RIQ: rango intercuartil.

Los factores de riesgo arterial clásicos más frecuentes registrados fueron: hipertensión arterial (n=184, 37%); dislipemia (n=120, 25%) y diabetes (n=63, 12,8%). Se registraron las siguientes enfermedades conocidas previas al diagnóstico: patología respiratoria, digestiva, renal, enfermedades reumatológicas y conectivopatías, patología psiquiátrica / neurológica, patología tiroidea, infección VIH y otras (Tabla 7). La patología respiratoria fue la patología concomitante registrada con más frecuencia (n=49, 10%), patología psiquiátrica: depresión (n=37, 7.5%), demencia (n=37, 3.5%) y enolismo importante (n=15, 3%) definido por ingesta  $\geq 4$  UBE/día o 40 gr/etanol.

En la presentación inicial, los fármacos que tomaban los pacientes con más frecuencia eran psicofármacos (n=102, 20%), seguidos de antiagregantes plaquetarios (n=89, 18%) y antihipertensivos (n=56, 11%). Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes recibía tratamiento previo al evento con antiagregantes, suspendiéndose en la mitad de los casos al iniciar el tratamiento anticoagulante. Más del 2.5% (n=14) de los pacientes recibían tratamiento anticoagulante previo por otros motivos.

**Tabla 7.** Enfermedades arteriales, enfermedades concomitantes y tratamiento concomitante en la presentación inicial

<b>Enfermedades y tratamiento</b>	<b>N%</b>
<b>Enfermedad arterial</b>	
Infarto de miocardio o angina	31 (6.3%)
Isquemia cerebral	21 (4.3%)
Arteriopatía periférica sintomática	13 (2.6 %)
Fumador activo	58 (11.8%)
Diabetes	63 (12.8%)
Hipertensión arterial	184 (37.4%)
Insuficiencia cardiaca	24 (4.9 %)
Fibrilación auricular	11 (2.2 %)
Otras	150 (30.5 %)
Insuficiencia renal crónica	5 (1%)
Hipercolesterolemia	114 (23.8%)
Hipertrigliceridemia	6 (1.2%)
Tratamiento estatinas	121 (24.6%)
<b>Enfermedades concomitantes</b>	244 (49.6%)
Patología respiratoria	
Enfermedad pulmonar crónica	49 (10%)
Síndrome de apnea del sueño	15 (3%)
Patología digestiva	
Esofagitis	2 (0.4%)
Hernia de hiato	5 (1%)
Varices esofágicas	1 (0.2%)
Úlcus gastroduodenal	4 (0.8%)
Intestino corto/fracaso intestinal	2 (0.4%)
Enfermedad de Crohn	1 (0.2%)
Esteatosis hepática	5 (1%)
Hepatopatía crónica	4 (0.8%)
Patología renal	
Síndrome nefrótico	1 (0.2%)
Conectivopatías	
Lupus eritematoso sistémico	1 (0.2%)
Síndrome antifosfolipídico	3 (0,6%)
Artritis reumatoide	4 (0.8%)
Espondilitis anquilosante	1 (0.2%)
Polimialgia reumática	4 (0.8%)
Patología psiquiátrica	
Demencia	17 (3.5%)
Depresión	37 (7.5%)
Transtorno bipolar	7 (1.4%)
Epilepsia	6 (1.2%)
Esquizofrenia	2 (0.4%)
Otras psicosis	2 (0.4%)
Enfermedad de parkinson	6 (1.2%)
Enolismo importante	15 (3%)

Enfermedades y tratamiento	N%
Otras enfermedades	
Enfermedad tiroidea	15 (3%)
Infección VIH	1 (0.2%)
<b>Tratamiento concomitante</b>	288 (58.5%)
Corticoides	27 (5.5%)
AINES	29 (5.9%)
Anticoagulantes	14 (2.8%)
Antiagregantes	89 (18.1%)
Se suspendieron	39 (8.2%)
Psicofármacos	102 (20.7%)
Mirtazapina	19
Eritropoyetina	1 (0.2%)
Otros	123 (34.8%)
IECA	29 (5.9%)
ARAII	27 (5.5%)

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; IECA: inhibidores enzima convertidor angiotensina; ARAII: bloqueadores de receptores de angiotensina II, HTA: hipertensión arterial; VIH: Virus inmunodeficiencia humana

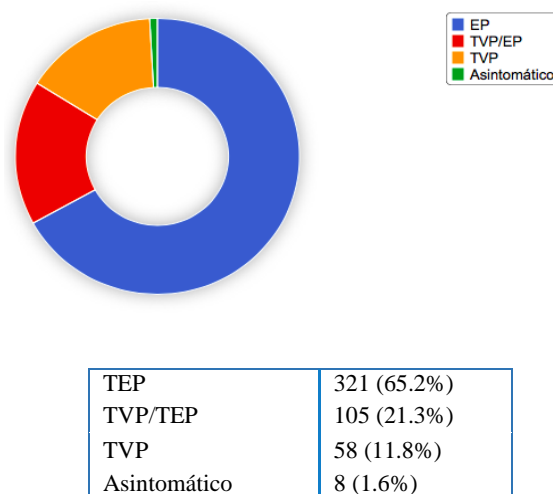
No se registraron diagnósticos de enfermedad de Behçet, arteritis de la temporal, enfermedad de Rendu Osler; agenesia de vena cava; Síndrome de May-Thurner; amiloidosis primaria o secundaria; hemoglobinopatías, sarcoidosis ni en transplante de órganos.

## 1.2 Diagnóstico

Describimos la forma de presentación (Figura 7); la frecuencia de los síntomas (Tabla 8); las pruebas diagnósticas de confirmación y pruebas complementarias (Tablas 9-10).

### - Síntomas

La forma de presentación más frecuente fueron síntomas de TEP de forma aislada (n=321, 65%), seguidos de síntomas concurrentes de TEP y TVP (n=105, 21.3%) y síntomas aislados de TVP (n=58, 11.8%). Asintomáticos el 1,6% de los pacientes (n=8).



**Figura 7.** Forma de Presentación de síntomas. TEP. TEP/TVP. TVP. Asintomático



La disnea seguida del dolor torácico y dolor en extremidad inferior fueron los síntomas clínicos con mayor incidencia (74%, 49% y 34% respectivamente) (Tabla 8).

**Tabla 8.** Frecuencia de síntomas de TEP

Disnea	368 (74.8%)
Dolor torácico	242 (49.2%)
Dolor en extremidad	168 (34.1%)
Tumefacción extremidad	149 (30.3%)
Tos	70 (14.2%)
Sincope	62 (12.6%)
Fiebre	23 (4.7%)
Estado mental alterado	17 (3.5%)
Dolor abdominal	17 (3.5%)
Hemoptisis	13 (2.6%)
Déficit neurológico focal	2 (0.4%)

#### - Pruebas diagnósticas

La gammagrafía de perfusión se realizó en el 12% (n=60) de los pacientes con diagnóstico de TEP, siendo el diagnóstico de confirmación por alta probabilidad en la mayoría (n=40, 70%). El angioTC torácico multidetector estableció diagnóstico de confirmación en la mayoría de los pacientes (n=445, 90%) presentando con mayor frecuencia la afectación lobar bilateral y la segmentaria bilateral (49% y 45%, respectivamente). En el 25 % (n=125) de los pacientes se valoraron datos de disfunción del ventrículo derecho (cociente VD/VI), de ellos en 96 (20%) casos el cociente VD/VI  $\geq$ 1; y también en 96 (20%) casos presentaron regurgitación de contraste en vena cava inferior como dato indirecto de insuficiencia cardíaca aguda. La arteriografía diagnóstica se realizó en 3 pacientes.

**Tabla 9.** Pruebas diagnósticas de confirmación. Gammagrafía V/Q. AngioTC torácico. Arteriografía. Ecografía doppler EEII. TC

Pruebas diagnósticas confirmación	N %
<b>Gammagrafía V/Q</b>	
Realizada	60 (12.2%)
- alta probabilidad (confirmación)	40 (8.1%)
- intermedia probabilidad	7 (1.4%)
- baja probabilidad	9 (1.8%)
<b>AngioTC torácico</b>	
Diagnóstico embolia pulmonar	445 (90%)
Normal	10 (2%)
Localización:	
Subsegmentaria unilateral	20 (4.1%)
Subsegmentaria bilateral	52 (10.6%)
Segmentaria unilateral	65 (13.2%)
Segmentaria bilateral	226 (45.9%)
Lobar unilateral	75 (15.2%)
Lobar bilateral	245 (49.8%)
Arteria principal unilateral	77 (15.7%)
Arteria principal bilateral	108 (22 %)
Cociente VD/VI	121 (24.6%)
Cociente VD/VI $\geq 1$	96 (19.5%)
Cociente VD/VI $< 1$	25 (5 %)
Regurgitación contraste en vena cava inferior	96 (19.5%)
<b>Arteriografía</b>	3 (0.6%)
<b>Ecografía doppler EEII</b>	195 (39.6%)
Trombosis venosa profunda	134 (27.2%)
EEII, lado afecto:	
- derecho	74 (15%)
- izquierdo	72 (14.6%)
- bilateral	3 (0.6%)
Proximal (incluyendo poplítea)	106 (21.5%)
Distal	27 (5.5%)
TVS	10 (2%)
<b>TC (TVP)</b>	9 (1.8%)
trombosis	9 (1.8%)

Gammagrafía V/Q: gammagrafía de ventilación perfusión; AngioTC: Angiografía por tomografía computerizada; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; EEII: extremidades inferiores; TVS: trombosis venosa superficial; TC: tomografía computarizada

Se diagnosticaron con ecografía doppler de extremidades inferiores 134 episodios de TVP, siendo cuatro veces más frecuente la afectación proximal que la distal, sin diferencias en la afectación derecha/ izquierda y la afectación bilateral la observamos en 3 casos. El diagnóstico de TVP en venas iliacas se realizó con TC pélvico, siendo la incidencia del 1.8 % (Tabla 9).

Se realizaron 187 ecocardiogramas transtorácicos para valorar datos de disfunción del ventrículo derecho. Los signos de disfunción del VD más frecuentes fueron: hipertensión pulmonar arterial elevada (definido valor normal de 18 a 25 mmHg) en 62 casos (12%);

hipocinesia del VD en 59 casos (12 %); no colapsabilidad >50% de vena cava inferior en 49 casos (10%); derrame pericárdico en 9 casos (1.8%) y trombo endocavitario en 3 casos.

**Tabla 10.** Pruebas complementarias. Ecocardiograma. Gasometría. Electrocardiograma. Radiografía de tórax.

Pruebas complementarias	N%
<b>Ecocardiograma</b>	187 (38%)
Valor de presión arterial pulmonar	
HAP	62 (12.6%)
No HAP	101 (20.5%)
Trombo endocavitario	3 (0.6%)
Persistencia de foramen oval	3 (0.6%)
Dilatación de aurícula derecha	27 (5.5%)
Hipocinesia VD	59 (12%)
Hipertrofia de VD	5 (1%)
Derrame pericárdico	9 (1.8%)
No colapsabilidad >50% de vena cava inferior	49 (10%)
<b>Gasometría</b>	246 (50%)
<b>Electrocardiograma</b>	469 (95.3%)
Normal	273 (55.5%)
Alteraciones	185 (37.6%)
Ritmo cardiaco sinusal	418 (85%)
Fibrilación auricular	31 (6.3%)
Bloqueo de rama derecha	53 (10.8%)
S <sub>1</sub> Q <sub>3</sub> T <sub>3</sub>	65 (13.2%)
T negativa en precordiales	76 (15.4%)
<b>Radiografía de tórax</b>	459 (93.3%)
Normal	262 (53.3%)
Alteraciones	185 (37.6%)
Atelectasia	42 (8.5%)
Infarto pulmonar	26 (5.3%)
Cardiomegalia	63 (12.8%)
Aumento de densidad	54 (11%)
Derrame pleural	76 (15.4%)
Redistribución vascular	35 (7.1%)

HAP: hipertensión arterial pulmonar; VD: ventrículo derecho; TVP: trombosis venosa profunda; S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>: ondas en derivaciones de electrocardiograma; T: onda electrocardiograma

El electrocardiograma se realizó en 469 pacientes al ingreso siendo normal en la mayoría (n=273, 55%). Presentaron ritmo cardiaco sinusal también en la mayoría (n=418, 85%) y fibrilación auricular en 31 casos (6.3%). Las alteraciones electrocardiográficas más frecuentes fueron: T negativa en precordiales (n=76, 15.4 %) y S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub> (n=65, 13%).

La radiografía de tórax también fue normal en la mayoría de los pacientes (n=262, 53%) y las alteraciones más frecuentes descritas fueron el derrame pleural (n=76, 15%) y cardiomegalia (n= 63, 12%) (Tabla 10).

### 1.3 Pruebas de laboratorio

Se analizaron los siguientes parámetros analíticos: hemograma (cifra de hemoglobina, leucocitos y plaquetas); coagulación (dímero D, tiempo de protrombina y fibrinógeno) función renal (creatinina); función hepática (GPT, GOT, GGT, FA) colesterol (total, HDL y LDL), triglicéridos y biomarcadores cardiacos (troponina, proBNP) (Tabla 11).

El 19.5% de los pacientes (aproximadamente 1 de cada 5), presentaba anemia al diagnóstico (considerando cifras de anemia valores de hemoglobina < 12 g/dL). El 28 % de los pacientes presentaba leucocitosis (cifras de leucocitos elevadas consideradas  $>11 \times 10^9/L$ ). El 12.6% de los pacientes presentó trombocitopenia con cifras de plaquetas inferior a  $150 \times 10^9/L$  (valores normales de plaquetas  $150-400 \times 10^9/L$ ), el 0.6 % con cifras inferiores a  $75 \times 10^9/L$  y el 2.2 % (n=11) por encima de  $400 \times 10^9/L$ .

De los 144 pacientes en los que se registró el valor de fibrinógeno, en el 80% se encontraba por encima de 400 mg/dL (valores normales de 200 a 400 mg/dL). La mayoría de los pacientes (n=475, 96.5%) presentaron cifras normales de tiempo de protrombina al diagnóstico, alteradas sólo en 1.8% (n=9) de los casos. El valor de dímero D fue positivo en 388 pacientes (78.9%) con valores de media  $8.8 \pm 11 \mu\text{g/ml}$ , negativo en 5 (1%) y no fue realizado en 53 pacientes (10.8%). Más del 50 % de los pacientes tenían cifras de dímero D por encima de 6  $\mu\text{g/ml}$ .

El valor de creatinina estaba elevado en 120 (28%) pacientes (valores elevados de referencia laboratorio  $>1.1 \text{ mg/dL}$ ), y con valores  $> 1.2 \text{ mg/dL}$  en 94 (22%) pacientes. La duración de la alteración de la creatinina se mantuvo en la mayoría de los casos (n=64, 13%) y transitoria en 27 (5.5%) casos del total.

El colesterol total se registró en 340 pacientes, el 25 % de los pacientes con cifras mayores de 200 mg/dL. Según las fracciones, HDL  $>50$  en el 40 % de los casos y LDL  $>130 \text{ mg/dL}$  en el 25 % de los casos. Los triglicéridos se registraron en 315 pacientes, el 25 % con cifras por encima de 150 mg/dL.

Más de la mitad de los pacientes a los que se realizó troponina T, tenían cifras dentro de la normalidad (n=252, 51.2 %). Se registraron niveles de troponina elevados ( $>0.1 \text{ ng/ml}$ ) en 129 (26.2 %) pacientes del total. El proBNP (péptido natriurético) se registró elevado ( $>125 \text{ pg/ml}$ ) en 59 pacientes (12%). Presentaron cifras elevadas de homocisteína 10 pacientes.

**Tabla 11.** Valores analíticos. Hemograma. Coagulación. Función renal. Colesterol y triglicéridos. Troponina. Pro-BNP. Función hepática

	<b>Hb g/dL</b>	<b>Leucocitos x10<sup>9</sup>/L</b>	<b>Plaquetas x10<sup>9</sup>/L</b>	<b>D-dímero µg/ml</b>	<b>Protrombina</b>	<b>Fibrinógeno mg/dL</b>
N	492	492	492	388	484	144
media±DS	13.4±2	9.6±3.3	227±82.2	8.8±11		532±179
	<b>Creatinina mg/dL</b>	<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	<b>Homocisteína</b>
N	430	340	219	217	315	10
media±DS	1.02±0.47	177.9±42.8	47.4±14.6	108.5±35.9	130.2±82.8	26.4±34
	<b>Troponina</b>	<b>Pro-BNP</b>	<b>GPT</b>	<b>GOT</b>	<b>GGT</b>	<b>FA</b>
N	129 (26.2%)	59 (12%)	346	273	334	334
media±DS	106.2±180	864±1238	33.5±41	32.8±35	58.3±59	77.3±37

Hb: hemoglobina; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad. Pro-BNP: péptido natriurético; GPT: alanina aminotransferasa; GOT: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transferasa; FA: fosfatasa alcalina; DS desviación estándar.

#### 1.4 Identificación de Factores de riesgo en la población de estudio

Describimos los siguientes factores de riesgo persistentes y transitorios para ETEV en la población de estudio: cáncer, cirugía, inmovilización, antecedentes personales de ETEV, antecedentes familiares de ETEV, antecedentes de TVS, antecedente de viaje, tratamiento hormonal, trombofilia, varices.

**Cáncer:** número de casos 48 (9.8%) con cáncer activo en el momento del diagnóstico.

- Estadio: cáncer con metástasis 17 (3.6%), sin metástasis 29 (6.2%)
- Tratamiento: 9 pacientes con tratamiento quimioterápico activo, 2 pacientes con tratamiento radioterápico y 10 pacientes con tratamiento hormonal.
- Localización: la localización más frecuente registrada fue cáncer urológico (próstata y vejiga) (n=17, 35%), seguida de cáncer colorectal (n=7), pulmón (n=4), hematológico (n=3), Orofaringe/laringe, mama, estómago, páncreas, ovario, cerebral, riñon y útero (n=2).

**Cirugía:** número de casos 30 (6.1%) en los 2 últimos meses previos al evento trombótico.

En 22 pacientes se realizó tromboprolifaxis con HBPM (17 con enoxaparina, 4 con bemiparina y 1 con dalteparina) con duración media  $9.19 \pm 6$  días.

- Tipo de cirugía: la cirugía abdominal convencional fue la practicada con más frecuencia 6 (1.3%), otras intervenciones 6 (1.3%), prótesis de cadera 5 (1.1%),

genitourinarias 5 (1.1%), cirugía oncológica 3 (0.6%), otra cirugía ortopédica 2 (0.4%), fractura fémur 1 (0.2%), prótesis de rodilla 1 (0.2%).

- Método quirúrgico: se realizó cirugía convencional en la mayoría (n=25, 83%), en 3 casos cirugía endoscópica y en 2 casos no registrado.

**Inmovilización:** número de casos 122 (24.8%) con inmovilización durante 4 días o más por un motivo no quirúrgico.

- Tiempo: en la mayoría de los casos el tiempo de inmovilización fue superior a una semana (n=97, 80%). Inmovilización de 1 a 4 semanas 42 (8.9%), más de 2 meses 42 (8.9%), menos de 1 semana 23 (4.9%) y de 5 a 8 semanas 13 (2.8%).
- El motivo más frecuente de la inmovilización fue por demencia/depresión grave (n=28, 6 %) seguida de déficit motor permanente (n=14, 3%).
- Lugar de la inmovilización. En la mayoría de los pacientes la inmovilización se realizó en domicilio. La tromboprofilaxis se realizó en todos los pacientes con ingreso previo hospitalario. Menos del 5% de los pacientes recibieron tromboprofilaxis con HBPM durante la inmovilización y la media de días fue  $18,5 \pm 16$ .

**Tabla 12.** Descripción factor de riesgo inmovilización. Motivo no quirúrgico. Lugar inmovilización. Tromboprofilaxis.

<b>Inmovilización</b>	<b>N %</b>
<b>Motivo</b>	
Demencia-depresión	28 (5.9%)
Otros	21 (4.4%)
Déficit motor permanente	14 (2.9%)
Artropatía	13 (2.7%)
Infección aguda	12 (2.5%)
Insuficiencia cardiaca	11 (2.3%)
Trauma sin intervención	11 (2.3%)
Cardiopatía isquémica	4 (0.8%)
Broncopatía crónica	3 (0.6%)
Ictus agudo	2 (0.4%)
Neoplasia	2 (0.4%)
Pancreatitis	1 (0.2%)
Enf. Inflamatoria intestinal	1 (0.2%)
<b>Lugar Inmovilización</b>	
Domicilio	89 (18.6 %)
Hospital	10 (2.1%)
Centro larga estancia	6 (1.3%)
<b>Tromboprofilaxis HBPM</b>	
Enoxaparina	12 (2.5%)
Bemiparina	1 (0.2%)
Dalteparina	1 (0.2%)

HBPM: heparina de bajo peso molecular

**Antecedentes personales de ETEV:** número de casos 96 (19.5%) con antecedentes de TEP y/o TVP.

- Tiempo del último evento: más de 12 meses 84 pacientes (87% del número de casos) y ninguno recibía tratamiento anticoagulante; de 4 a 12 meses 9 pacientes;
- Número de episodios: media de episodios previos de ETEV  $1.22 \pm 0.49$
- Motivo del anterior episodio: en 34 (6.9%) pacientes no se identificó ningún factor de riesgo para ETEV, en 19 (4%) pacientes motivo postquirúrgico, en 16 (3.3%) motivo inmovilización.

En la mayoría de los pacientes, con antecedentes previos de ETEV no se identificó ningún factor de riesgo, el tiempo del último evento registrado fue superior a los 12 meses, y no recibían tratamiento anticoagulante.

**Antecedentes familiares de ETEV:** antecedentes familiares en 24 (4.9%) pacientes (22 en primer grado). No se registró antecedente de trombofilia.

**Antecedentes de trombosis venosa superficial:** en 12 pacientes (2.4%).

**Antecedentes de viaje:** realización de viaje de duración superior a 6 horas en las últimas 3 semanas en 5 casos (1%). El tipo de transporte más frecuente fue el coche 4 (0.8%) y sólo 1 caso el avión (0.2%).

**Tratamiento hormonal** (estrógenos, progestágenos, moduladores de receptores de estrógenos) en últimos 2 meses: en 27 pacientes (5.5%).

- El motivo más frecuente para recibir tratamiento hormonal fue la anticoncepción (n=9, 1.9%), metrorragias 8 (1.7%), cáncer 5 (1%), sustitución 2 (0.4%), anorexia 1 (0.2%), dismenorrea 1 (0.2%), ovario poliquístico 1 (0.2%).
- Vía de administración: la vía más frecuente de administración fue la vía oral (n=20, 4%); anillo vaginal en 2, implante subcutáneo en 1, parenteral 2. Se suspendió o cambió el tratamiento en 23 casos (85%) y en los que se mantuvo la causa era tumoral. El 12% de las mujeres con ETEV de la serie, sufren la enfermedad, debido al uso de tratamiento hormonal.

No se incluyeron pacientes con embarazo ni durante el puerperio.

**Trombofilia:** se identifica que en el momento del diagnóstico es portador de algún tipo de trombofilia 7 pacientes (3 síndrome antifosfolipídico; 2 factor V Leyden heterocigoto y 2 déficit PT 20210A heterocigoto). Durante el seguimiento se han diagnosticado 4 pacientes con síndrome antifosfolipídico (SAF primario) en cribado de pacientes en los que no se identifica otro factor de riesgo.

**Varices en extremidades inferiores:** a la exploración física presentan varices 66 (13.8%) pacientes. Se ha realizado algún tipo de cirugía venosa previo al episodio actual en 5 (1%).

### **1.5 Evaluación de la gravedad del TEP. Estratificación pronóstica**

La utilización de parámetros clínicos de inestabilidad hemodinámica, parámetros que combinan agravantes y comorbilidades (escala sPESI), hallazgos de disfunción del ventrículo derecho (por AngioTC torácico y/o ecocardiograma transtorácico) y biomarcadores de daño miocárdico ha permitido realizar la estratificación pronóstica en: **TEP de alto riesgo** 7 pacientes, **TEP de riesgo intermedio alto** 160 pacientes, **TEP de riesgo intermedio bajo** 91 pacientes y **TEP de bajo riesgo** 112 pacientes. En el resto de pacientes no se registraron datos para realizar una correcta estratificación pronóstica a posteriori.

Parámetros clínicos: se registraron 7 pacientes con TA sistólica <90 mmHg, definida en la estratificación pronóstica como TEP de alto riesgo o con inestabilidad hemodinámica. No se registra en la base de datos la presentación clínica de shock obstructivo ni de caída de la TA sistólica >40 mmHg que no esté causada por arritmia, hipovolemia o sepsis.

Escala PESI simplificada (sPESI): la utilización de parámetros que combinan agravantes y comorbilidades para la estratificación de riesgo de mortalidad de la embolia pulmonar ha permitido clasificar a 112 pacientes en la escala de sPESI= 0 y a 220 en la escala sPESI  $\geq$  1.

Hallazgo de disfunción del VD por pruebas de imagen (Ecocardiograma o angioTC): se objetivó en 160 pacientes. Índice VD/VI  $\geq$ 1 por angioTC en 96 pacientes (19.5%) de los casos (tabla 9). Vena cava inferior distendida con colapsabilidad < 50 % en 49 pacientes; hipocinesia ventricular derecha en 59 pacientes, trombo móvil en corazón derecho en 3 pacientes (Tabla 10).

Biomarcadores de laboratorio: marcadores de daño cardiaco elevados. Se registraron niveles



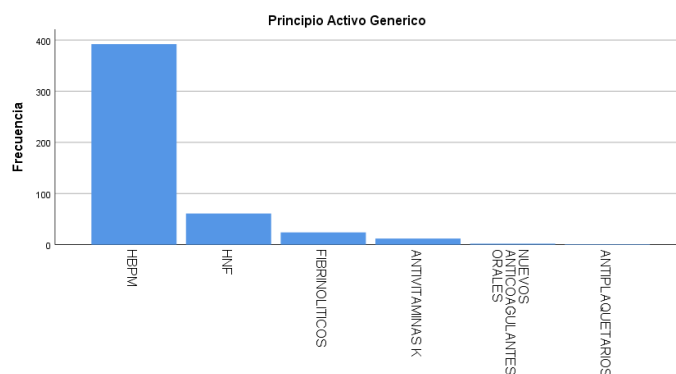
de troponina elevados en 129 pacientes (26.6%). El Pro-BNP se registró alterado en 59 pacientes (Tabla 11)

## 1.6. Tratamiento

Describimos el tratamiento en la fase aguda tanto de soporte como farmacológico, que es aquel que se realiza en los primeros 5/10 días de tratamiento (Figura 8); el tratamiento a largo plazo que es el que se realiza a partir de los 5/10 días hasta los 3 meses. El tratamiento más allá de 3 meses es el tratamiento extendido que constituye el tratamiento crónico y prevención de las recurrencias.

Todos los pacientes de nuestro estudio han recibido tratamiento anticoagulante un mínimo de 3 meses.

En la fase aguda recibieron HBPM 392 (79%) pacientes, HNF 61 (12.4%), precisaron reperusión primaria con fibrinolíticos 24 (4.9%) pacientes, 2 pacientes con ACOD, y 12 pacientes con AVK.

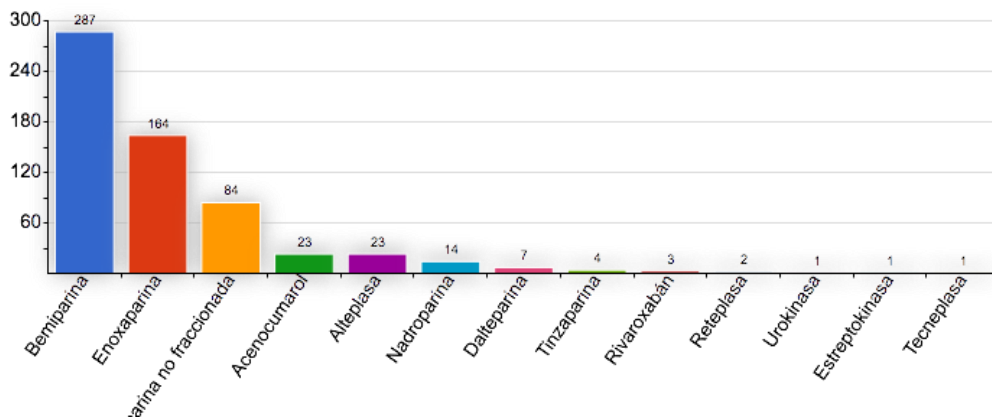


HBPM	392	79.7%
HNF	61	12.4%
FIBRINOLITICOS	24	4.9%
AVK	12	2.4%
ACOD	2	0.4%
ANTIPLAQUETARIOS	1	0.2%

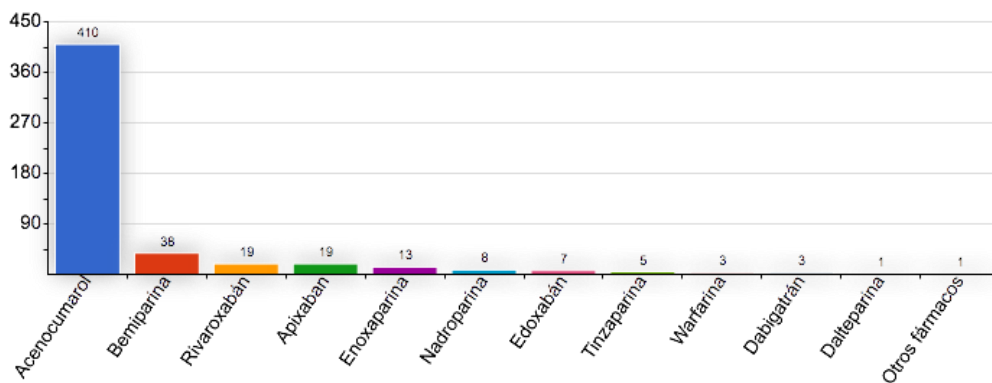
**Figura 8.** Tipo de tratamiento en fase aguda. Principio activo. HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; AVK: antagonistas de la vitamina K; ACOD: anticoagulantes orales directos

La mayoría de los pacientes (n=392, 79%) recibieron tratamiento inicial con HBPM (la bemparina fue la HBPM más utilizada) (Figura 9). Un 4.9 % del total recibió fibrinolítico (la

alteplasa fue el más utilizado). Después en el tratamiento a largo plazo la mayoría de los pacientes cambiaron a AVK (n=320, 65 %); un 23% de los pacientes continuaron con HBPM, y el 10% (n=48) continuaron con ACOD (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán, en este orden de frecuencia) (Figura 10).



**Figura 9.** Fármacos inicio de tratamiento



**Figura 10.** Fármacos mantenimiento tratamiento

Se analizó el reposo realizado en los tres primeros días de la fase aguda. Sin reposo (n=221, 46.4%), reposo relativo (n=179, 37.6%) y reposo absoluto (n=76, 16%).

**Otros tratamientos realizados:**

- Filtro de vena cava inferior: insertado en 7 pacientes (1.5 %).  
Motivo de indicación: hemorragia durante el tratamiento anticoagulante 4 (0,8 %);  
recidiva a pesar del tratamiento 2 (0,4%); alto riesgo de sangrado 1 (0,2%).

Tipo: 5 (1%) filtros recuperados y 2 (0.4 %) permanentes. Objetivándose en 2 pacientes (0.4%) trombosis de filtro de cava.

La causa más frecuente de colocación de filtro de vena cava fue hemorragia durante el tratamiento anticoagulante.

- Tromboembolectomía pulmonar realizada en fase aguda: 3 (0.6%)
- Trombolisis mecánica en fase aguda 5 (1.2%)
- Trombectomía 3 (0.6%).
- Las vendas / medias elásticas se utilizaron en 62 pacientes (12.6%) en la fase a largo plazo.

### 1.7 Seguimiento

En el seguimiento hemos evaluado el tratamiento extendido (tratamiento más allá de los 3 meses) con la duración, el motivo de prolongar el tratamiento, efectos adversos y los eventos de hemorragia, recurrencia y mortalidad relacionada.

Duración del seguimiento con tratamiento anticoagulante: la mediana fue de 215 días (RIQ 121- 402).

El principal motivo de prolongar tratamiento anticoagulante más de 3 meses, fue el diagnóstico de TEP no provocado (n=156, 31.7%), seguido de diagnóstico de ETEV de repetición (n=61, 12.4%). La decisión del paciente de prolongar el tratamiento anticoagulante se registró en el 6% de los casos (n=29).

**Tabla 13.** Tratamiento extendido. Duración. Motivo mantenimiento tratamiento anticoagulante > 3 meses.

Tratamiento extendido	N%
<b>Duración</b> mediana días (RIQ)	215 (121-402)
<b>Motivo tratamiento &gt; 3 meses</b>	
TEP no provocado	156 (31.7%)
ETEV repetición	61 (12.4%)
Persistencia de trombosis	32 (6.5%)
Decisión del paciente	29 (5.9%)
Fibrilación auricular	21 (4.3%)
Neoplasia activa	20 (4.1%)
Trombofilia	11 (2.2%)
HAP	6 (1.2%)

RIQ: rango intercuartil; HAP: hipertensión arterial pulmonar

La incidencia de efectos adversos durante el tratamiento anticoagulante fue: 1.4% trombocitopenia, 0.4% fracturas óseas, 0.6% isquemia arterial y 0.4% isquemia cerebral, no

se registró isquemia cardiaca.

Se registraron los eventos de mortalidad, recurrencia tromboembólica y hemorragia durante el periodo de seguimiento.

La mortalidad global fue del 2.2%. Las causas más frecuentes de defunción fueron TEP fatal en 4 pacientes (0.8%) y motivo desconocido en 5 pacientes (1%)

Se objetivaron con métodos diagnósticos de confirmación (angioTC y/o ecografía doppler extremidades inferiores), 11 recidivas tromboembólicas (2.2%). La recidiva tromboembólica fue similar como TEP o como TVP, de ellos 6 en forma de TEP, 1 en forma de TEP y TVP, y 5 en forma de TVP (Tabla 14).

Se registraron un total de 38 hemorragias (7.5%), con una frecuencia de 11 hemorragias con criterio de hemorragia grave o mayor. En los pacientes con TEP una de cada 3 hemorragias fue grave (>30 %), y sólo en 2 casos la localización fue cerebral (< 20% de las hemorragias graves). La localización más frecuente de la hemorragia fue gastrointestinal

**Tabla 14.** Descripción de eventos durante el seguimiento. Mortalidad. Recurrencia. Hemorragia.

Eventos	Nº
<b>Mortalidad</b>	
Mortalidad global	11 (2.2%)
Motivo desconocido	5 (1%)
TEP fatal	4 (0.8%)
Mortalidad por neoplasia	2 (0.4 %)
Hemorragia fatal	1 (0.2%)
<b>Recidiva tromboembólica</b>	11 (2.2%)
TEP	6 (1.2%)
TVP	5 (1%)
TEP/TVP	1 (0.2%)
<b>Hemorragia</b>	
Hemorragia total	38 (7.5%)
Hemorragia grave o mayor	11 (2.2%)
Hemorragia no grave	26 (5.3%)
Localización hemorragia:	
Gastrointestinal	11 (2.2%)
Urinaria	6 (1.2%)
Cerebral	2 (0.4%)
Muscular	1 (0.2%)
Hematoma	5 (1%)
Menorragias	4 (0.8%)
Epístaxis	1 (0.2%)
Hemoptisis	3 (0.6%)
Otras	5 (1%)

TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda

Durante el episodio de hemorragia mayor, se realizó transfusión en 5 (1%) casos, complejo protrombínico en 3 (0.6%), vitamina K en 3 (0.6%), embolización de hemorragia en 2 (0.4%), cirugía en 2 (0.4%), transfusión de plaquetas en 1 (0.2%), sulfato de protramina en 1 (0.2%). No se utilizaron antídotos de ACOD, idarucizumab ni andexanet.

El valor de creatina registrado durante la hemorragia fue normal en la mayoría (n=23, 4.7%) de los casos y >1.1 mg/dL en 12 (2.4%) pacientes.

### **Tasas de recurrencia tromboembólica, tasas de hemorragia y tasas de mortalidad en la muestra general:**

Realizamos análisis de la tasa de incidencia de recurrencia tromboembólica, tasa de hemorragia total, tasa de hemorragia mayor, tasa de mortalidad global por todas las causas, tasa de TEP fatal y tasa de hemorragia fatal en la muestra general.

Personas año/seguimiento grupo general: 450.61

- La tasa de incidencia de recurrencia en la muestra general es de 2.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de hemorragia total en la muestra general es de 8.4 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de hemorragia mayor en la muestra general es de 2.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de mortalidad global en la muestra general es de 2.4 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de TEP fatal en la muestra general es de 0.88 casos por cada 100 personas año de seguimiento.

## **2. IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA ETEV**

Se analizaron y compararon los principales factores de riesgo identificados en la muestra general para ETEV. En general, desarrollaron TEP después de la cirugía en los 2 últimos meses (n=30, 6.1%); con cáncer activo (n=48, 9.8%) con antecedente epidemiológico personal (n=96, 19.5%) y familiar (n=24, 4.9%), antecedentes de TVS (n=12, 2.4%); con la inmovilización durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico (n=122, 24.8%) y con tratamiento hormonal en los dos últimos meses (n=27, 5.5%). No se compararon por presentar pocos casos los factores de riesgo de trombofilia, síndrome antifosfolípido, realización de viaje de > 6 horas en las últimas 3 semanas, ni embarazo ni puerperio.

Hay que destacar que del total de pacientes que hemos incluido, 261 pacientes presentaron un único factor de riesgo identificado y 33 pacientes presentaron 2 o más factores de riesgo identificados.

En la tabla 15 describimos las características clínicas de los pacientes con TEP con factores de riesgo identificados (provocado) y enfermedades conocidas arteriales y concomitantes. En la tabla 16 describimos los síntomas en cada grupo los eventos de hemorragia, recurrencia y mortalidad durante el seguimiento.

El género masculino predomina en pacientes con antecedentes familiares y personales de ETEV y con factor de riesgo cáncer. El género femenino es más frecuente cuando el factor de riesgo es tratamiento hormonal.

La media de edad de presentación es mayor en los que tienen factor de riesgo inmovilización  $75 \pm 11$  años y menor en los pacientes con factor de riesgo que recibían tratamiento hormonal  $43 \pm 19$ , siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) (Tabla 15).

Los pacientes con antecedentes epidemiológicos de ETEV son más obesos, con  $IMC > 30$  (n=38, 40%). Con respecto a la procedencia del paciente, los pacientes con factor de riesgo cáncer (n=19, 39%) y cirugía (n=9, 30%) ingresaron por otros motivos.

La prevalencia de TVP confirmada es mayor en pacientes con antecedentes epidemiológicos de ETEV y antecedentes familiares (43.8% y 37% respectivamente).

Los pacientes con factor de riesgo inmovilización, tienen mayor incidencia de enfermedades arteriales: HTA (n=53, 43%), diabetes (n=23, 19%) e insuficiencia cardiaca (n=13, 11%;  $p < 0.05$ ). Los pacientes con factor de riesgo tratamiento hormonal, tienen menor incidencia de enfermedades arteriales pero mayor tabaquismo activo (n=7, 25%;  $p < 0.05$ ). En relación a las

enfermedades concomitantes, la demencia es más frecuente cuando el factor de riesgo es la inmovilización, (n=16, 13%; p<0.05).

Los pacientes con cáncer tuvieron más hemorragias previas al evento (n=7, 15%)

**Tabla 15.** Descripción de las características clínicas de pacientes con TEP con factores de riesgo identificados. Enfermedades asociadas

	Todos	Cirugia	Cáncer	A. ETEV	A. Familiares	TVS	Inmovilización	Hormonal
<b>Pacientes, N %</b>	492	30 (6.1%)	48 (9.8%)	96 (19.5%)	24 (4.9%)	12 (2.4%)	122 (24.8%)	27 (5.5%)
<b>Características clínicas</b>								
Genero (masculino)	272 (55%)	12 (40%)	31 (61%)	57 (59%)	15 (62%)	3 (25%)	54 (44%)	4 (15%)*
Edad (años±DS)	65±15	66±16	70±13	66±14	54±13	69±13	75±11	43±19*
Peso (peso ±DS)	77±15	72±12	72±14	81±16	76±11	73±10	80±12	75±17
IMC >30	167 (35%)		11 (23%)	38 (40%)	5 (22%)	3 (25%)	43 (36%)	9 (34%)
TVP	134 (27%)	4 (13.3%)	16 (33%)	42 (43.8%)	10 (42%)	4 (33%)	33 (27%)	9 (33%)
Ambulatorio	370 (77.4%)	21 (70%)	28 (60%)	86 (89%)	23 (96%)	8 (67%)	94 (77%)	20 (75%)
ingresado	92 (19.2%)	9 (30%)	19 (39%)*	10 (10%)	1 (4%)	4 (33%)	28 (23%)	7 (25%)
UCI	51 (10%)	2 (6.7%)	6 (12%)	6 (6.3%)	1 (4%)	3 (25%)	8 (6.6%)	4 (15%)
<b>Enfermedades asociadas</b>								
<b>Enfermedad arterial</b>								
Infarto miocardio	31 (6.3%)	1 (3.3%)	3 (6.3%)	6 (6.3%)	1 (4.2%)	1 (8.5%)	9 (7.4%)	1 (3.7%)
Isquemia cerebral	21 (4.3%)	1 (3.3%)	3 (6.3%)	7 (7.3%)	0	1 (8.5%)	8 (6.6%)	1 (3.7%)
Arteriopatía periférica	13 (2.6%)		1 (2.1%)		0		3 (2.5%)	1 (3.7%)
Diabetes	63 (13%)	3 (10%)	3 (6.3%)	7 (7.3%)	2 (8.3%)	3 (25%)	23 (19%)	2 (7.4%)
HTA	184 (37.4%)	10 (33%)	20 (41%)	42 (43.8%)	5 (20%)	6 (50%)	53 (43%)	3 (11%)
Insuficiencia cardiaca	24 (4.9%)	1 (3.3%)	2 (4.2%)	4 (4.2%)	0	0	13 (11%)*	0
Fumador actual	58 (12%)	3 (10%)	2 (4.2%)	8 (8.3%)	3 (12.5%)	1 (8.5%)	6 (5%)	7 (25%)*
Fibrilación auricular	11 (2.2%)	1 (3.3%)	3 (6.3%)	2 (2.1%)	1 (4.2%)	0	3 (2.5%)	0
Dislipemia	150 (30%)	10 (33%)	9 (18%)	26 (26.7%)	9 (37%)	5 (41%)	42 (34%)	5 (18%)
<b>Enfermedades concomitantes</b>								
Enferm.pulmonar cronica	49 (10%)	2 (6.7%)	4 (8.3%)	6 (6.3%)	0	2 (17%)	17 (14%)	0
SAHS	15 (3%)	2 (6.7%)	1 (2.1%)	2 (2.1%)	0	2 (17%)	2 (1.6%)	0
Demencia	17 (3.5%)	1 (3.3%)	1 (2.1%)	0	0	0	16 (13%)*	0
Depresión	37 (7.5%)	2 (6.7%)	0	7 (7.3%)	1 (4.2%)	1 (8.3%)	10 (8.2%)	2 (7.4%)
Enolismo	15 (3%)	0	1 (2.1%)	2 (2.1%)	1 (4.2%)	0	0	0
Enfermedad tiroidea	15 (3%)	1 (3.3%)	0	4 (4.2%)	0	2 (17%)	2 (1.6%)	1 (3.7%)
Hemorragia último mes	13 (2.6%)	0	7 (15%)	2 (2.1%)	2 (8.3%)	0	4 (3.3%)	3 (11%)

A. ETEV: antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa; A. Familiares: antecedentes familiares; TVS: trombosis venosa superficial; DS, desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; SAHS: síndrome apnea hipoapnea del sueño; \*p<0.05.

En el momento del diagnóstico, se conoce que es portador de un tipo de trombofilia 7 pacientes (3 síndrome antifosfolipídico, 2 factor V Leyden heterocigoto y 2 déficit PT 20210 heterocigótico). No se agruparon las trombofilias para realizar análisis porque el síndrome antifosfolipídico se considera factor de riesgo mayor frente a las otras 2 trombofilias. No se registraron pacientes con déficit de proteína C ni con déficit de proteína S.

Con respecto a la forma de presentación de síntomas, no difiere entre los síntomas que

presentan los pacientes con factores de riesgo con respecto a la población total.

La disnea es el síntoma más frecuente en todos los grupos. El síncope es más frecuente en pacientes que reciben tratamiento hormonal (18%).

La prevalencia de hemorragia mayor fue superior en los pacientes con factores de riesgo de neoplasia activa (n=4, 8%), cirugía (n=2, 6.7%) e inmovilización (n=5, 4%) (Tabla 16).

La hemorragia total durante el tratamiento anticoagulante es 2,5 veces mayor en los pacientes con cáncer activo (19%), con respecto a la muestra general (7.5%). La prevalencia de TEP recurrente fue mayor en pacientes con factor de riesgo cáncer activo 6.3%. La mortalidad global (atribuida a todas las causas) fue mayor en los pacientes con cáncer activo (n=6, 12%;  $p<0.05$ ). La mortalidad por TEP fue mayor en pacientes con inmovilización.

**Tabla 16.** Forma de presentación y síntomas en pacientes con TEP con factores de riesgo identificados. Eventos. Hemorragia, recurrencia y mortalidad

	Todos	Inmovili- zación	A. ETEVE	Cáncer	Cirugía	Hormonal	A. familiares	TVS
<b>Pacientes, N</b>	492	122 (25%)	96 (19.5%)	48 (9.8%)	30 (6.1%)	27 (5.5%)	24 (4.9%)	12 (2.4%)
<b>Presentación</b>								
Clínica TEP	321 (65%)	83 (68%)	55 (57%)	30 (63%)	23 (76%)	17 (63%)	14 (58%)	8 (67%)
Clínica TEP y TVP	105 (21%)	20 (16%)	19 (20%)	7 (15%)	5 (16.7%)	8 (30%)	5 (20%)	3 (25%)
Clínica TVP	58 (12%)	18 (15%)	21 (22%)	10 (20%)	2 (6.7%)	2 (7.4%)	5 (20%)	1 (8.3%)
Asintomático	8 (2%)	1 (0.8%)	1 (1%)	1 (2.1%)	0	1 (3.6%)	0	0
<b>Síntomas</b>								
Dolor extremidad	168 (34%)	36 (30%)	41 (42%)	15 (31%)	7 (23.3%)	8 (30%)	10 (42%)	5 (42%)
Tos	70 (14%)	20 (16%)	13 (13.5%)	8 (16%)	4 (13.3%)	1 (3.7%)	4 (16%)	1 (8.3%)
Tumefacción	149 (30%)	37 (30%)	38 (39%)	15 (31%)	5 (16.7%)	6 (22%)	10 (42%)	5 (42%)
Hemoptisis	13 (2.6%)	0	3 (3.1%)	0	0	0	0	0
Disnea	368 (75%)	95 (78%)	65 (68%)	31 (64%)	24 (80%)	24 (89%)	16 (66%)	9 (75%)
Síncope	62 (12.6%)	16 (13%)	12 (12.5%)	4 (8.3%)	0	5 (18.5%)	4 (16%)	1 (8.3%)
Dolor torácico	242 (49%)	40 (33%)	44 (46%)	15 (31%)	13 (43%)	14 (52%)	11 (46%)	5 (42%)
Fiebre	23 (5%)	6 (5%)	3 (3.1%)	6 (12%)	1 (3.35)	2 (7.4%)	0	0
<b>Eventos</b>								
Hemorragia total	37 (7.5%)	12 (10%)	3 (3.1%)	9 (19%)*	3 (10%)	4 (15%)	2	0
Hemorragia mayor	11 (2.2%)	5 (4%)	0	4 (8%)	2 (6.7%)	1 (3.7%)	0	0
TEP recurrente	6 (1.2%)	0	1 (1%)	3 (6.3%)*	1 (3.3%)	0	0	0
TVP recurrente	5 (1%)	2 (1.6%)	1 (1%)	2 (4.2%)	0	0	0	0
Hemorragia fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
TEP fatal	4 (0.8%)	3 (2.4%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	0
Mortalidad global	11 (2.2%)	6 (5%)	0	6 (12%)*	0	0	0	0

A. ETEVE: antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa; A. Familiares: antecedentes familiares; TVS: trombosis venosa superficial; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; \* $p<0.05$ .



Siguiendo recomendaciones de expertos, al tratarse el cáncer de factor de riesgo independiente para ETEV en el análisis del estudio se realiza el cálculo de las tasas de hemorragia, recurrencia y mortalidad excluyendo a los pacientes con cáncer.

**Tasas de recurrencia, hemorragia, y mortalidad en los pacientes con TEP excluyendo el cáncer:**

444 Personas año/seguimiento en grupo general excluyendo cáncer: 416.83

- La tasa de incidencia de recurrencia tromboembólica excluyendo cáncer es de 1.67 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de hemorragia total excluyendo cáncer es de 6.7 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de hemorragia mayor excluyendo cáncer es de 1.67 casos por cada 100 personas-año de seguimiento
- La tasa de mortalidad global excluyendo cáncer es de 1.19 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de embolismo fatal excluyendo cáncer es de 0.72 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.

La tasa de mortalidad global disminuye 2 veces y las de recurrencia tromboembólica y de hemorragia mayor disminuyen 1.5 veces, si se excluye el cáncer en el análisis, con respecto a la muestra general.

### **3. DIFERENCIAS ENTRE TEP NO PROVOCADO / TEP CON FACTORES DE RIESGO IDENTIFICADOS (PROVOCADO) EXCLUYENDO EL CÁNCER**

Se realiza el estudio de los 444 pacientes de la muestra general en la que se ha excluido el cáncer para su análisis. Se establecen 2 grupos para el estudio comparativo. Un grupo con 198 pacientes con TEP no provocado (40%) y otro grupo con 246 pacientes con TEP provocado por factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer (50%).

#### **3.1. Análisis Univariante**

##### **3.1.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes.**

Los resultados de las características clínicas de los dos grupos, se pueden ver en la tabla 17. Comparando ambos grupos observamos que los pacientes con TEP no provocado son predominantemente del género masculino (65%), de menor edad (más del 50% tienen  $\leq 65$  años), han precisado con más frecuencia ingreso en una Unidad de cuidados Intensivos y el seguimiento clínico y duración del tratamiento ha sido superior a 9 meses. No hay diferencias en las variables clínicas pronósticas.

En el estudio comparativo de ambos grupos encontramos diferencia estadísticamente significativa en género. Es más frecuente el género masculino en aquellos pacientes con TEP no provocado (65% vs. 45% ;  $p < 0.001$ ).

La edad de presentación del evento es menor en el grupo de pacientes con TEP no provocado (mediana años 65 RIQ 55-74 vs. 69 RIQ 55-80,  $p < 0.05$ ). En el 54 % de los pacientes del grupo de TEP no provocado la edad es  $\leq 65$  años, y en el 40 % de los pacientes del grupo con factores de riesgo.

La mayoría de los pacientes en ambos grupos tienen procedencia ambulatoria desde urgencias hospitalarias frente a ingresados por otros motivos, si bien los pacientes con TEP no provocado han precisado con más frecuencia ingreso en UCI (96% vs. 66%,  $p < 0.05$ ).

El seguimiento en días con tratamiento anticoagulante en consulta monográfica es mayor en el grupo de TEP no provocado (mediana días 264 RIQ 139-523 vs. 191 RIQ 113-331,  $p < 0.001$ ).

No hay diferencias estadísticamente significativas en la concomitancia de TVP en extremidades inferiores, aunque es más frecuente en pacientes con factores de riesgo identificados.

No hay diferencia en el valor de la frecuencia cardiaca (Fc), ni en la comparativa de grupos con valor de Fc >100 lpm, como signo de gravedad (en TEP no provocado Fc >100, 19% vs. 12 %). No hay diferencias significativas en la comparativa de pacientes con TAs <100 mmHg ni en TAs <90 mmHg (en TEP no provocado 3% vs. 2.8%) que identifica TEP de alto riesgo o TEP con inestabilidad hemodinámica. No hay diferencias en el peso ni en número de pacientes con peso >90 Kg en ambos grupos. Tampoco hay diferencias en la media de IMC ni comparativa de grupos con IMC >30 (en TEP no provocado 35% vs. 37%).

No hay diferencias estadísticamente significativas en la estancia media de hospitalización entre ambos grupos.

En la evaluación de parámetros clínicos de estratificación pronóstica, no hay diferencias estadísticamente significativas. Escala sPESI=0 en los pacientes registrados, en ETEV no provocada 37.8% vs. 33% en pacientes con factores de riesgo identificados sin cáncer, y sPESI≥1, 62% vs. 66% respectivamente.

**Tabla 17.** Descripción características clínicas en la comparativa de grupos TEP no provocado/ TEP con factores de riesgo identificados excluyendo cáncer. Análisis univariante.

	<b>TEP no provocado</b>	<b>TEP Factores riesgo.</b>	<b>Odds ratio (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Pacientes, N</b>	198	246		
<b>Género</b> masculino, n (%)	129 (65%)	112 (45%)	2.23 (1.52-3.28)	<0.001*
<b>TVP</b> , n (%)	43 (21.5%)	85 (34.7%)	0.53 (0.25-1.12)	0.095
proximal/distal	32 (76%)	66 (81.5%)	0.72 (0.29-1.79)	0.489
<b>Edad</b> , mediana años (RIQ)	65 (55-74)	69 (55-80)		0.012*
<b>Peso</b> , mediana Kg (RIQ)	78 (70-87)	75 (68-85)		0.079
<b>IMC</b> , media ± DS	29.3 ± 5	29.3 ± 5		0.983
IMC>30	70 (35%)	91 (37%)		
<b>Frecuencia cardiaca</b> lpm, media ± DS	87.4 ± 18	84.6 ± 15.3		0.086
<b>TAs</b> mmHg, media ± DS	131 ± 19.5	131.3 ± 19.2		0.889
<b>Frecuencia respiratoria</b> , media ± DS	15.9 ± 3	17 ± 4.6		0.034*
<b>Estancia media</b> días, mediana (RIQ)	7 (5-10)	7 (6-9)		0.384
<b>Procedencia</b> Ambulatorio n (%)	157 (79.7%)	207 (84.1%)		
Ingresado	40 (20.3%)	39 (15.9%)	1.35 (0.83-2.20)	0.224
UCI	29 (96.7%)	16 (66.7%)	14.5 (1.66-126.5)	0.003*
<b>Seguimiento</b> (días ± DS)	398 ± 408	298 ± 378		
Mediana (RIQ)	264 (139-523)	191 (113-331)		<0.001*
<b>sPESI 0 / sPESI ≥ 1</b> n (%)	51 (37.8%)	61 (33%)	1.21 (0.76- 1.93)	0.412

TVP: trombosis venosa profunda; IMC: índice de masa corporal; lpm: latidos por minuto; UCI: unidad de cuidados intensivos; TAs: tensión arterial sistólica; sPESI: simplified Pulmonary Embolism Severity Index;

### **3.1.2. Enfermedades y tratamiento concomitantes.**

Los resultados de las enfermedades concomitantes, hemorragia previa grave en el último mes y tratamiento concomitante, se puede ver en la tabla 18. En la comparativa de grupos observamos que los pacientes con TEP no provocado tienen con más frecuencia enolismo importante, y que los pacientes con factores de riesgo sin cáncer tienen con más frecuencia como antecedentes isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca y demencia, y además reciben con más frecuencia previo al evento trombotico tratamiento con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes.

En nuestro estudio, son más frecuentes los antecedentes de isquemia cerebral (1.6% vs 6.8%,  $p<0.05$ ) y la insuficiencia cardíaca (2.5% vs. 6.9%,  $p<0.05$ ) en los pacientes con factores de riesgo identificados para TEP excluyendo el cáncer. La frecuencia de enfermedades concomitantes al diagnóstico, son similares en ambos grupos, si bien el enolismo importante (definido como ingesta  $> 4$ UBE ó 40 gr/ alcohol/día) es más frecuente en el grupo de TEP no provocado (5.6% vs. 1.2%,  $p<0.05$ ) y la demencia (0.5% vs. 6.1%,  $p<0.05$ ) en el grupo con factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer.

Es 4.76 veces más frecuente encontrar pacientes con enolismo en el grupo con ETEV no provocado. Es 1.73 veces más frecuente encontrar pacientes con demencia, 1.59 veces más frecuente encontrar pacientes con isquemia cerebral, y 1.42 veces más frecuente encontrar pacientes con insuficiencia cardíaca en el grupo con factores de riesgo.

No hay diferencias significativas con respecto a los factores de riesgo arterial más frecuentes: HTA, diabetes y dislipemia ni con respecto a antecedentes de enfermedad pulmonar crónica. Tampoco hay diferencias en ambos grupos con respecto a los antecedentes de hemorragia grave en el último mes.

Los pacientes con factores de riesgo identificados reciben con más frecuencia tratamiento anticoagulante (0.6% vs. 5.5%,  $p<0.05$ ) por otros motivos y tratamiento antiagregante (12.1% vs. 22.4%,  $p<0.05$ ) previo al evento trombotico.

**Tabla 18.** Descripción de enfermedades asociadas. Enfermedades arteriales. Enfermedades concomitantes. Hemorragia grave en último mes. Tratamiento concomitante. Análisis univariante.

Enfermedades asociadas n (%)	TEP no provocado	TEP Factores riesgo	Odds ratio (IC 95%)	p
<b>Enfermedades arteriales</b>				
Infarto miocardio	13 (6.8%)	15 (6.8%)	1.0 (0.46-2.16)	0.995
Isquemia cerebral	3 (1.6%)	15 (6.8%)	0.21 (0.62-0.76)	0.01*
Arteriopatía periférica	5 (2.6%)	7 (3.2%)	0.82 (0.25-2.63)	0.74
Diabetes	26 (13.8%)	34 (15.2%)	0.88 (0.51-1.54)	0.669
HTA	72 (37.7%)	92 (41.3%)	0.86 (0.58-1.28)	0.46
Insuficiencia cardiaca	5 (2.5%)	17 (6.9%)	0.34 (0.12-0.95)	0.034*
Fumador actual	31 (16.2%)	25 (11,3%)	1.51 (0.86-2.67)	0.146
Fibrilación auricular	5 (2.6%)	3 (1.4%)	1.94 (0.45-8.23)	0.36
Tratamiento estatinas	50 (26.2%)	55 (24.7%)	1.08 (0.69-1.68)	0.724
Dislipemia	62 (32.3%)	79 (35.4%)	0.86 (0.57-1.30)	0.501
<b>Enfermedades concomitantes</b>				
Enfermedad pulmonar crónica	21 (10.6%)	24 (9.8%)	1.09 (0.59-2,03)	0.768
SAHS	8 (4%)	6 (2.4%)	1.68 (0.57-4.93)	0.337
Demencia	1 (0.5%)	15 (6.1%)	0.78 (0.10-0.59)	0.002*
Depresión	19 (9.6%)	18 (7.3%)	1.34 (0.68-2.63)	0.388
Enolismo importante	11 (5.6%)	3 (1.2%)	4.76 (1.31-17.32)	0.009*
<b>Hemorragia grave último mes</b>	2 (1%)	4 (1.6%)	0.61 (0.11-3.40)	0.576
<b>Tratamiento concomitante n (%)</b>				
Corticoides	9 (4.5%)	15 (6.1%)	0.730 (0.31-1.70)	0.466
AINES	11 (5.6%)	14 (5.7%)	0.975 (0.43-2.19)	0.951
Psicofármacos	42 (21.6%)	54 (23.4%)	0.90 (0.57-1.43)	0.671
Anticoagulantes	1 (0.6%)	10 (5.5%)	0.11 (0.14-0.87)	0.012*
Antiagregantes	24 (12.1%)	55 (22.4%)	0.47 (0.28-0.80)	0.005*

HTA: hipertensión arterial; SAHS: síndrome apnea hipoapnea del sueño; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; \*p<0.05.

### 3.1.3 Diagnóstico.

Los resultados de la presentación clínica y de las pruebas diagnósticas se pueden ver en la tabla 19. Comparando ambos grupos no hay diferencias en la presentación clínica ni en el tipo de síntomas. Observamos que los pacientes con TEP no provocado tienen más frecuencia síntoma de dolor torácico. En los pacientes con factores de riesgo identificados es más frecuente la solicitud de gammagrafía de ventilación/perfusión, el hallazgo de cardiomegalia en la radiología torácica y de trombosis en la ecografía doppler de extremidades inferiores.

En ambos grupos la forma de presentación más prevalente es con síntomas de TEP, seguida de síntomas de TEP y TVP. No hay diferencias significativas en la presentación asintomático/sintomático en la comparativa de grupos. La disnea es el síntoma más prevalente en ambos grupos, aunque el dolor torácico (59.4% vs. 45%, p<0.05) es más frecuente en el TEP no provocado. La hemoptisis está en el límite de la significación estadística.

La gammagrafía de ventilación/ perfusión como prueba diagnóstica de confirmación se realizó con más frecuencia en los pacientes con factores de riesgo identificados (6.1% vs 16%,  $p<0.05$ ).

El angioTC torácico se realizó con más frecuencia como prueba diagnóstica de confirmación en pacientes con TEP no provocado (88.9% vs. 78%,  $p<0.05$ ). En 121 pacientes en total se registró el dato de cociente VD/VI, sin diferencias en el cociente  $VD/VI \geq 1$  (82% vs 76%,  $p=0.42$ ). No hay diferencias en la localización de la trombosis por AngioTC torácico ni en la relación de afectación arterias principales /arterias segmentarias.

No hay diferencias en hallazgos de disfunción de ventrículo derecho por ecocardiograma: valor de PA pulmonar elevada ni hipocinesia ventricular derecha, tampoco en la valoración indirecta de la función ventricular en los pacientes en los que se registró valor del TAPSE (medida de la excursión sistólica del anillo tricuspídeo).

No hay diferencias en valores de gasometría arterial al ingreso ( $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  y Sat.  $O_2$ ) en los pacientes registrados en ambos grupos.

El electrocardiograma es normal en ambos grupos, sin diferencias significativas. Tampoco hay diferencias en la comparativa, en los hallazgos de: ritmo cardiaco sinusal, bloqueo de rama derecha, S1Q3T3, ni T negativa en precordiales.

El hallazgo más frecuente en radiología de tórax es la normalidad en ambos grupos. El hallazgo de cardiomegalia es más frecuente en pacientes con factores de riesgo identificados (10.2% vs. 17.6%,  $p<0.05$ ), sin diferencias en el resto de hallazgos radiológicos: atelectasia, infarto pulmonar, aumento de densidad, derrame pleural ni redistribución vascular.

En el resultado de la ecografía doppler de extremidades inferiores, en la relación normal/trombosis, es más frecuente la ecografía normal en pacientes con TEP no provocado (42% vs, 25%,  $p<0.05$ ) (Tabla 19).

**Tabla 19.** Presentación clínica. Síntomas. Pruebas diagnósticas y complementarias. Análisis univariante.

	<b>TEP no provocado</b>	<b>TEP Factores riesgo</b>	<b>Odds ratio (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Presentación clínica</b> n (%)				
Clínica TEP	130 (65.7%)	161 (65.4%)		0,99
Clínica TEP y TVP	48 (24.2%)	50 (20.3%)		
Clínica TVP	15 (7.6%)	33 (13.4%)		
Asintomático / sintomático	5 (2.5%)	2 (0.8%)	3.16 (0.60-16.4)	0.15
<b>Síntomas</b> n (%)				
Dolor extremidad	69 (35%)	84 (34.1%)	1.04 (0.70-1.54)	0.847
Tos	28 (14.3%)	34 (13.9%)	1.03 (0.60-1.77)	0.902
Tumefacción	60 (30.5%)	74 (30.1%)	1.01 (0.67-1.53)	0.932
Hemoptisis	9 (4.6%)	4 (1.6%)	2.92 (0.88-9.65)	0.065
Disnea	145 (73.6%)	192 (78%)	0.78 (0.50-1.21)	0.276
Síncope	26 (13.2%)	32 (13.1%)	1.01 (0.58-1.76)	0.966
Dolor torácico	117 (59.4%)	110 (45%)	1.78 (1.21-2.60)	0.003*
Fiebre	10 (5.1%)	7 (2.9%)	1.81 (0.67-4.84)	0.231
Estado mental alterado	4 (2.2%)	11 (5.6%)	0.38 (0.12-1.23)	0.097
Déficit neurológico focal	0	2 (1%)		0.177
Dolor abdominal	9 (5%)	5 (2.5%)	2.04 (0.67-6.21)	0.2
<b>Gammagrafía V/Q</b> n (%)	12 (6.1%)	39 (16%)	0.34 (0.17-0.67)	0.001*
<b>Angio TC torácico</b> n (%)	176 (88.9%)	192 (78%)	2.25 (1.31-3.84)	0.003*
Cociente VD/VI $\geq$ 1 n (%)	47 (82%)	49 (76%)	0.69 (0.28-1.70)	0.424
cociente VD/VI $\geq$ 1 mediana.RIQ	1.1 (1-1.1)	1.1 (1-1.1)		0.343
Localización subsegmentaria	32 (21%)	27 (18,5%)	0.84 (0.47-1.49)	0.56
segmentaria	126 (76%)	144 (84%)	1.6 (0.93-2.78)	0.08
lobar	142 (84%)	155 (88.6%)	1.41 (0.75-2.65)	0.271
principal	78 (46%)	95 (53%)	1.35 (0.88-2.06)	0.162
central	50 (35%)	52 (37%)	1.08 (0.66-1.77)	0.735
<b>Arteriografía</b>	2 (1%)	1 (0.4%)	2.54 (0.22-28.3)	0.43
<b>Ecocardiograma</b> n (%)	76 (42.7%)	95 (45.9%)	0.87 (0.58-1.31)	0.529
Valor PA pulmonar mmHg (RIQ)	46 (40-55)	46 (40-59)		0.545
TAPSE mm (RIQ)	18 (14-23)	19 (18-21)		0.912
Hipocinesia VD n%	23 (33.3%)	31 (35.6%)	0.90 (0.46-1.75)	0.764
SaO <sub>2</sub> (% $\pm$ DS)	90.9 $\pm$ 6.2	89.5 $\pm$ 8.2		0.231
PO <sub>2</sub> (mmHg $\pm$ DS)	63.5 $\pm$ 11.1	63.8 $\pm$ 17.3		0.543
PCO <sub>2</sub> (mmHg $\pm$ DS)	35.4 $\pm$ 6.6	36.4 $\pm$ 8,8		0.996
<b>Electrocardiograma</b> n (%)				
Normal	115 (63.2%)	134 (57%)	1.29 (0.87-1.92)	0.203
Ritmo cardiaco sinusal	171 (94%)	210 (89%)		0.182
Bloqueo de rama derecha	17 (9.4%)	31 (13.3%)	0.675 (0.36-1.26)	0.217
S1Q3T3	32 (17.7%)	30 (12.8%)	1.46 (0.85-2.52)	0.163
T negativa en precordiales	29 (16%)	40 (17%)	0.925 (0.54-1.56)	0.771
<b>Radiografía tórax</b> n (%)				
Normal	115 (64.6%)	126 (55.3%)	1.47 (0.98-2.21)	0.057
atelectasia	13 (7.3%)	20 (8.9%)	0.80 (0.39-1.67)	0.564
Infarto pulmonar	13 (7.3%)	9 (4%)	1.91 (0.79-4.57)	0.14
Cardiomegalia	18 (10.2%)	40 (17.6%)	0.52 (0.29-0.96)	0.034*
Aumento de densidad	21 (11.9%)	27 (11.9%)	0.99 (0.54-1.82)	0.98
Derrame pleural	24 (13.6%)	40 (17.5%)	0.74 (0.42-1.28)	0.286
Redistribución vascular	11 (6.3%)	21 (9.3%)	0.65 (0.30-1.39)	0.269
<b>Eco doppler</b> extremidades n (%)	70 (61%)	105 (68.2%)	0.76 (0.45-1.26)	0.29
normal/trombosis	29 (42%)	26 (25%)	2.17 (1.13-4.17)	0.019*
<b>TC TVP</b> n (%)	4 (5.6%)	1 (1.2%)	4.94 (0.54-45.24)	0.119

Gammagrafía V/Q: gammagrafía de ventilación perfusión; cociente VD/VI: cociente ventrículo derecho/ventrículo izquierdo; SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno; PO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; PCO<sub>2</sub>: presión arterial de anhídrido carbónico; PA pulmonar: presión arterial pulmonar; TAPSE medida de la excursión sistólica del anillo tricuspídeo; DS: desviación estándar; \*p<0.05

### 3.1.4. Pruebas de laboratorio.

Los resultados de las pruebas de laboratorio se pueden ver en la tabla 20. Los pacientes con TEP con factores de riesgo identificados tienen con más frecuencia anemia (Hb<12 g/dL) y cifras alteradas de troponina. Los pacientes con TEP no provocado tienen cifras más elevadas de GOT y GGT.

Es más frecuente la anemia en pacientes con factores de riesgo identificados (11% vs. 22.4%, p<0.05). Las cifras totales de hemoglobina son más elevadas en el grupo de TEP no provocado. En la comparativa valor de troponina normal/alterado, el valor normal de troponina es más frecuente en grupo de TEP no provocado (73.5% vs. 60%, p<0.05).

**Tabla 20.** Valores y datos analíticos. Análisis Univariante

	<b>TEP no provocado</b>	<b>TEP Factores riesgo</b>	<b>Odds ratio IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Pacientes, N</b>	198 (40%)	246 (50%)		
<b>Valores analíticos. mediana (RIQ)</b>				
Hb g/dL	14 (13-15.2)	13.2 (12-14.7)		<0.001*
Leucocitos x10 <sup>9</sup> /L	9.3 (7.3-11.2)	9.2 (7-11.3)		0.879
Neutrófilos x10 <sup>9</sup> /L	5.3 (4.1-9.8)	7.3 (4.9-8.8)		0.941
Linfocitos x10 <sup>9</sup> /L	2 (1.2-2.7)	1.4 (1.1-2.2)		0.456
Plaquetas x10 <sup>9</sup> /L	210 (174.7-260)	211 (174.5-263)		0.858
Fibrinógeno mg/dL	486 (417.7-603)	513 (431-596)		0.946
Dímero D µg/ml	6 (2.7-10)	5.9 (3.4-8.7)		0.526
Creatinina mg/dl	0.9 (0.7-1.1)	0.92 (0.75-1.15)		0.54
Colesterol total mg/dL	180 (154-208.2)	172.5 (152.7-194)		0.33
Colesterol HDL mg/dL	45 (38.5-56.5)	45 (38-54.5)		0.753
colesterol LDL mg/dL mediana (RIQ)	107 (90-133)	102 (80.5-131)		0.375
triglicéridos mg /dL	110 (90-144.5)	113 (90-154.2)		0.739
GPT UI	23 (16-40)	20 (15-35.2)		0.105
GOT UI	27 (20-40)	23 (17-32)		0.023*
GGT UI	43 (19.7-76)	36 (21-61.5)		0.05*
FA UI	67 (56-87.7)	71 (58-90)		0.398
Valor troponina	53 (24.5-107.5)	59.5 (30.7-144.2)		0.406
Valor proBNP	347 (147-964)	311.5 (124.7-1,499)		0.18
<b>Datos analíticos, n%</b>				
Anemia (<12g/dL)	22 (11%)	55 (22.4%)	2.3 (1.34-3.9)	0.002*
Trombopenia (<150 x10 <sup>9</sup> /L)	22 (11%)	29 (11.8)	1.06 (0.52-1.46)	0.824
Valor fibrinógeno normal /elevado	94 (59%)	120 (64.5%)	0.795 (0.51-1.23)	0.303
Valor creatinina normal /elevado	168 (85%)	197 (80%)	1.382 (0.83-2.29)	0.209
Valor troponina normal / elevado	125 (73.5%)	112 (60%)	1.786 (1.13-2.80)	0.011*
Valor lactato normal /elevado	6 (85%)	3 (100%)	0.66 (0.42-1.05)	0.49
Valor tiempo protrombina normal	194 (99%)	237 (97.9%)		0.386
Factor V leiden posttrombosis	1 (6.3%)	4 (7.8%)	0.78 (0.08-7.56)	0.832
Síndrome antifosfolipídico posttrombosis	0	2 (3.9%)		0.421

Hb: hemoglobina; Pro-BNP: péptido natriurético; GPT: alanina aminotransferasa; GOT: aspartato aminotransferasa; GGT: gammaglutamil transferasa; FA: fosfatasa alcalina; \*p<0.05



En cuanto a la trombocitopenia (cifras de plaquetas  $<150 \times 10^9/L$ ) no hay diferencias en la comparativa de grupos. No hay diferencias significativas en el resto de valores analíticos incluyendo cifras totales de dímero D. El 50% de pacientes con ETEV no provocada y el 43% de pacientes con factores de riesgo identificados tienen cifras de dímero D  $>6 \mu g/ml$ .

En el análisis de valores normales/ alterados, no hay diferencias significativas con respecto a la comparativa de pacientes de ambos grupos: valores de fibrinógeno normal / alterado (valor de fibrinógeno elevado  $>400 \text{ mg /dL}$ ) valores de creatinina normal / alterado (valor de creatinina elevado  $>1.1 \text{ mg/dL}$ ) ni valor normal de tiempo de protrombina (Tabla 20).

### 3.1.5. Tratamiento

El motivo de prolongación de tratamiento  $> 3$  meses por la presencia de ETV de repetición es más frecuente en los pacientes del grupo con factores de riesgo ( $p < 0,001$ ). No hay diferencias significativas por los otros motivos: persistencia de trombosis por métodos objetivos; hipertensión arterial pulmonar crónica; trombofilia o fibrilación auricular (Tabla 21). Se ha excluido el motivo de TEP no provocado, que era el motivo más frecuente de prolongar tratamiento  $>$  de 3 meses en la muestra general.

**Tabla 21.** Duración del tratamiento. Comparativa de grupos. Análisis univariante

Motivo prolongación tratamiento $>3$ meses	TEP no provocado	TEP Factores riesgo	Odds ratio (IC 95%)	p
ETEV repetición	4 (2.3%)	48 (24.1%)	0.073 (0.026-0.20)	$<0,001^*$
Persistencia de trombosis	11 (6.3%)	16 (8%)	0.76 (0.34-1.70)	0.513
hipertensión arterial pulmonar crónica	2 (1.1%)	4 (2%)	0.56 (0.10-3.11)	0.506
Trombofilia	4 (2.3%)	7 (3.5%)	0.64 (0.18-2.23)	0.482
Fibrilación auricular	7 (4%)	12 (6%)	0.64 (0.24-1.67)	0.366

\* $p < 0.05$

### 3.1.6. Seguimiento

No hay diferencias en la comparativa de ambos grupos en cuanto a hemorragia total, hemorragia mayor ni recidiva tromboembólica (como TEP o como TVP) (Tabla 22).

La mortalidad global, aun excluyendo cáncer es mayor en los pacientes con factores de riesgo. Es más frecuente el TEP fatal en el grupo que presenta factores de riesgo ( $n=3$ ).

**Tabla 22.** Eventos comparativos de grupos. Hemorragia. Recurrencia. Mortalidad. Análisis univariante

Eventos, n%	TEP no provocado	TEP Factores riesgo	Odds ratio (IC 95%)	p
Hemorragia total	14 (7.1%)	14 (5.7%)	1.26 (0.58-2.71)	0.552
Hemorragia mayor	3 (21.4%)	4 (28.6%)	0.68 (0.12-3.82)	0.663
Recurrencia ETEV	3 (1.5%)	4 (1.6%)	0.93 (0.20-4.20)	0.926
TEP recurrente	3	1		
TVP recurrente	0	3	4 (0.73-21.83)	0.067
Hemorragia fatal	0	0		
TEP fatal	0	3 (1.5%)		
Muerte global	0	5 (2%)	1.82 (1.67-1.98)	0,044*

\*p<0.05

El evento recurrencia, mortalidad y hemorragia no se asoció de forma aislada en el análisis univariante al TEP no provocado ni al TEP con factores de riesgo excluyendo el cáncer. Tampoco cuando se analizó como evento combinado adverso (hemorragia y/o recurrencia y/o mortalidad).

**Tasas recurrencia tromboembólica, hemorragia y mortalidad en pacientes con TEP no provocado y TEP con factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer.**

Personas año/seguimiento sin factores de riesgo: 215.92

Personas año/seguimiento con factores de riesgo: 200.9

- La tasa de incidencia de recurrencia tromboembólica en el grupo de TEP no provocado es de 1.38 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de incidencia de recurrencia tromboembólica en el grupo de TEP con factores de riesgo excluyendo el cáncer es de 1.99 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de hemorragia en el grupo de TEP no provocado es de 6.48 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de hemorragia en el grupo de TEP con factores de riesgo excluyendo el cáncer es de 6.96 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de hemorragia mayor en el grupo de TEP no provocado es de 1.38 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La tasa de hemorragia mayor en el grupo con factores de riesgo es 1.99 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.
- La mortalidad en el grupo de TEP con factores de riesgo es de 2.48 casos por cada 100 personas-año de seguimiento. No se registró mortalidad durante el seguimiento en grupo sin factores de riesgo.

- La tasa de TEP fatal en el grupo de TEP con factores de riesgo es de 1.49 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.

No hay diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recurrencia tromboembólica entre los pacientes con TEP no provocado y TEP con factores de riesgo (1.38% vs. 1.99%,  $p=0.09$ ). No hay diferencias en la tasa de hemorragia total (6.48% vs 6.96%,  $p=0.99$ ) ni hemorragia mayor (1.38% vs. 1.99%,  $p=0.09$ ). La mortalidad global (2.48%) por cualquier causa y también la mortalidad por TEP (1.49%) es mayor en los pacientes con TEP provocado excluyendo el cáncer.

La tasa de mortalidad global y por TEP, es mayor en el grupo con factores de riesgo identificados, aunque se excluya el cáncer.

### **3.2 Análisis multivariante**

Las variables candidatas para realizar el análisis multivariante se seleccionaron del resultado de las variables clínicas significativas en el análisis univariante y variables clínicas importantes en la ETEV basadas en la literatura publicada y opinión de expertos.

Las variables incluidas en el análisis fueron: edad, sexo, TVP concomitante, duración de tratamiento, tratamiento previo con antiagregantes, isquemia cerebral, insuficiencia cardiaca, , infarto de miocardio, arteriopatía periférica, demencia, enolismo importante, enfermedad pulmonar crónica, dolor torácico, PESI=0 y anemia (hemoglobina <12 g/dl).

El tratamiento previo al evento de TEP, con antiagregantes plaquetarios (OR 2.24; IC 95%, 1.11- 4.54), el antecedente de demencia (OR 9.37; IC 95%, 1.15-16.3) y la presentación de anemia (<12 g/dL) al diagnóstico, (OR 2.69; IC 95%, 1.22-5.93) se asociaron de forma independiente con la presentación como TEP con factores de riesgo identificados o conocidos (Tabla 23).

**Tabla 23.** Análisis multivariante de las variables clínicas en la ETEV no provocada y en la ETEV con factores de riesgo conocidos excluido cáncer.

Variables clínicas	$\beta$	Odds ratio IC95%	$p$
Género masculino	-0,704	0.49 (0.30-3.04)	0.005*
Antiagregantes	0,81	2.24 (1.11-4.54)	0.024*
Demencia	2.23	9.37 (1.15-16.3)	0.037*
Anemia (Hb<12 g/dL)	0,99	2.69 (1.22-5.93)	0.014*

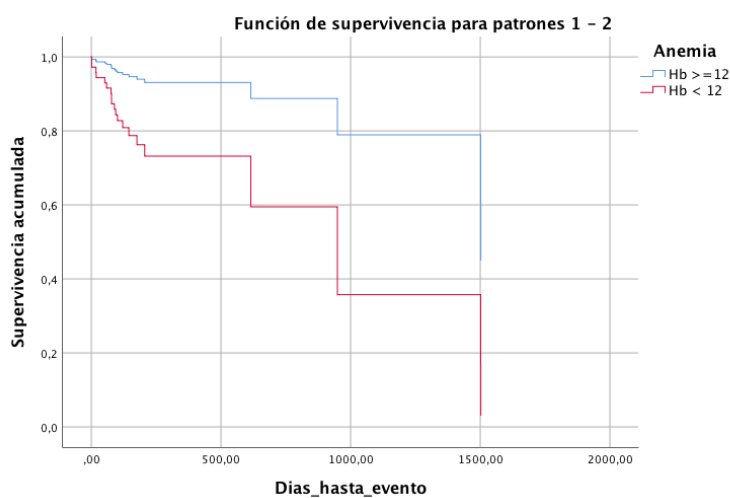
Hb: hemoglobina; \* $p<0.05$

En el análisis de supervivencia Cox corregido por las variables (sexo, edad, TVP, creatinina, anemia, obesidad (IMC>30) y factor TEP no provocada/ TEP provocado), teniendo como variable a estudio el evento combinado (mortalidad y/o recurrencia y/o hemorragia) encontramos que la única variable que se relaciona con la variable dependiente es la anemia. La anemia (Hb<12 g/dL) aumenta el riesgo de evento combinado adverso en 4.3 veces (OR 4.35; IC 95% 1.44-13.1).

**Tabla 24.** Análisis de supervivencia de Cox corregido por variables clínicas

VARIABLES CLÍNICAS	$\beta$	Odds ratio IC95%	$p$
Sexo	0.538	1.71 (0.50-5.76)	0.383
Edad	0.031	1.03 (0.99-1.07)	0.107
TVP	0.113	1.11 (0.36-3.43)	0.844
Creatinina	-0.257	0.77 (0.24-2.46)	0.664
Anemia	1.470	4.35 (1.44-13.1)	0.009*
FR	-0.411	0.66 (0.23-1.89)	0.444
IMC>30	-0.210	0.81 (0.29-2.24)	0.686

FR: presencia o no de factor de riesgo, TEP no provocado/ TEP provocado; IMC: índice de masa corporal; \*p<0.05



**Figura 11.** Curva de supervivencia.

#### **4. INCIDENCIA DE MUTACIONES RELACIONADAS CON HEMATOPOYESIS CLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (CHIP) EN TEP NO PROVOCADO**

De los 198 pacientes con TEP no provocado, se seleccionaron 66 pacientes menores de 70 años según criterios descritos en metodología, para realizar el análisis de mutaciones CHIP. Mediante técnicas de ultrasecuenciación masiva se analizó el estado mutacional de las regiones más frecuentemente mutadas de 12 genes relacionados previamente con CHIP (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *JAK2*, *SF3B1*, *TET2*, *TP53*, *KRAS*, *IDH2*, *IDH1*, *GNAS* y *PPM1D*) de las células mononucleadas de sangre. Los estudios de NGS se han realizado mediante un panel de amplicones “CleanPlex Custom” diseñado en nuestro laboratorio con Paragon Genomics (Hayward, CA, EEUU). La media de lecturas fue 2.721 [224-9.302] y el 95% de las regiones fueron secuenciadas con >1000 lecturas. El panel se secuenció con una mediana de cobertura superior a 3.762 (rango, 224-8.015) lecturas por amplicón. El panel completo (100%) se secuenció con una cobertura superior a 200X, y más del 95% del panel con una cobertura superior a 1000X, lo que permitió detectar variantes presentes hasta en el 2%. Las mutaciones fueron validadas por secuenciación de amplicones de alta profundidad (Nextera XT, Illumina).

##### **4.1. Análisis de mutaciones CHIP. Variantes totales detectadas mediante NGS**

Una vez aplicados los procedimientos de filtrado de variantes en base a la calidad de la NGS y eliminados los polimorfismos, siguiendo el procedimiento detallado en Metodología se detectaron un total de 6 variantes en 6 pacientes. Del total de 66 pacientes analizados, 6 pacientes (9% de los casos) presentaron una mutación somática relacionada con CHIP en alguno de los 12 genes analizados. El gen más frecuentemente mutado fue *DNMT3A*, en 4 pacientes (4/66, 6%), mientras que un caso presentó una mutación en *TET2* y otro en *JAK2* (Tabla 25).

**Tabla 25.** Mutaciones en genes CHIP detectadas en los pacientes con TEP no provocado

Edad	Gen	Mutación cDNA	Mutación proteína	(% VAF)
59 años	<i>DNMT3A</i>	c.2678G>A	p.W893X	29,8
56 años	<i>DNMT3A</i>	c.2638delA	p.M880fs	2,5
62 años	<i>DNMT3A</i>	c.2245delG	p.D748fs	2,0
63 años	<i>DNMT3A</i>	c.G890G>C	p.W297S	3,1
61 años	<i>TET2</i>	c.2454delT	p.P818fs	1,9
56 años	<i>JAK2</i>	c.G1849T	p.V617F	8,7

% VAF: Porcentaje de frecuencia alélica de la variante.

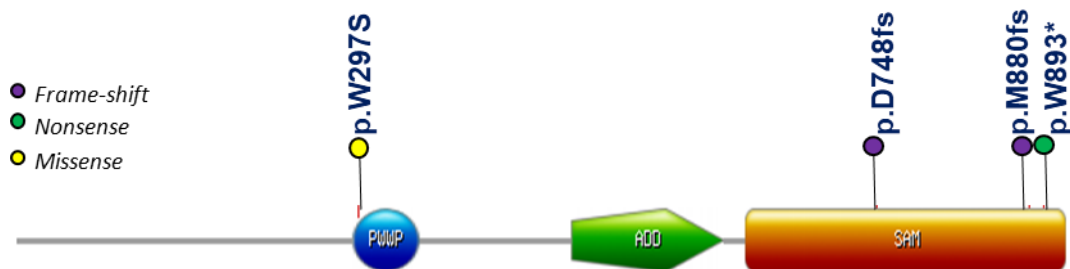
Los genes *DNMT3A* y *TET2* son dos reguladores epigenéticos en los que se ha observado una elevada prevalencia de mutaciones en personas de edad avanzada. El gen *DNMT3A* fue el gen más frecuente alterado: se detectó un enfermo (59 años) que presentaba la mutación nonsense (c.2678G>A; p.W893X) con elevada carga alélica (29% de sus células sanguíneas) mientras los otros tres pacientes, con 56, 62 y 63 años, presentaron mutaciones tipo delección (c.2638delA; p.M880fs) y (c.2245delG; p.D748fs), y una missense (c.890G>C; p.W297S) respectivamente, en menos del 3.5% de sus células.

En el caso de *TET2*, el único paciente identificado presentaba una delección (c.2454delT; p.P818fs) con una carga alélica inferior al 2%.

La mayoría de las mutaciones de *DNMT3A*, así como la de *TET2* fueron mutaciones de tipo frameshifts (fs), que consisten en un desplazamiento en la marco de lectura producida generando un codón stop prematuro. En estos casos (p.M880fs; p.D748fs y p.P818fs) por la delección de un nucleótido que condicionaba la aparición de una proteína truncada, que, generalmente, es incapaz de cumplir las funciones de la proteína normal.

Estas mutaciones en el gen *DNMT3A* que codifica una metiltransferasa de ADN se concentraron en el dominio catalítico de metiltransferasa (SAM), donde se detectó además una mutación sin sentido (nonsense), en concreto c.2678G>A (p.W893X), que provocaba la aparición de un codón de terminación prematuro, lo cual conduce a la producción de un producto proteico truncado, incompleto y por lo general no funcional. La única mutación con cambio de sentido, p.W297S es una mutación puntual que provoca el cambio de un aminoácido por otro, en este caso Triptófano (W) por Serina (S).

La Figura 12 representa la distribución de las mutaciones identificadas en *DNMT3A* y su localización en los diferentes dominios de la proteína.



**Figura 12.** Mutaciones observadas en el gen DNMT3A en los pacientes con TEP no provocado.

La figura 1 representa la distribución de las mutaciones identificadas en *DNMT3A* y su localización en los diferentes dominios de la proteína. Dnmt3a consta de tres dominios proteicos principales: el dominio Pro-Trp-Trp-Pro (PWWP), el dominio ATRX-DNMT3-DNMT3L (ADD) y el dominio catalítico de metiltransferasa (SAM). El círculo representa el tipo de mutación detectado, *frameshift*, *nonsense* o *missense*.

Por otra parte, la mutación de *JAK2* (c.1849G>T; p.V617F), se detectó en un paciente de 56 años en el 9% de las células analizadas. La variante observada es la misma que se identifica en enfermos con neoplasias mieloproliferativas crónicas (NPMc). En este enfermo el análisis mutacional en la muestra de ADN procedente de saliva reveló la presencia de la misma mutación en una proporción similar (10%).

Otro dato que llamaba la atención fue la frecuencia alélica observada en cada variante. Todos los pacientes excepto uno (VAF=29%) presentaban mutaciones en un bajo porcentaje de sus células que han podido ser detectadas gracias a la sensibilidad de la técnica de NGS utilizada.

#### **4.2. Relación entre las características clínico biológicas de los pacientes con la presencia de mutaciones somáticas en genes CHIP**

Las características clínico-biológicas observadas en los enfermos con TEP no provocado y con mutaciones en genes CHIP se describen en las tablas 26 y 27. La mayoría de los pacientes del género masculino (n=4) al igual que en la población general y en el estudio de pacientes con ETEV no provocado. La procedencia con más frecuencia fue ambulatoria si bien 2 pacientes (ID 3 e ID6) procedían de ingreso en UCI. El síntoma más prevalente fue la disnea en todos los pacientes. Solo uno de los pacientes tenía un IMC superior a 30. Ninguno de los pacientes tenía enfermedad arterial diagnosticada aunque sí se describieron factores de riesgo arterial en 3 pacientes: HTA y dislipemia en ID3, fumador activo en ID4 y dislipemia en ID5. Con respecto a la presencia de patología concomitante, destacaba la presencia de patología

neuropsiquiátrica en 3 pacientes: enolismo importante en ID4, trastorno bipolar en ID3 y depresión en ID5. Sólo un paciente recibía tratamiento antiagregante previo al evento (ID3). Todos los pacientes tenían diagnóstico de TEP, y en solo un paciente (ID1) se confirmó una TVP concomitante (Tabla 26).

La HBPM fue el tratamiento de elección en la fase aguda, excepto en el paciente ID6 que precisó fibrinólisis seguido de HBPM, mientras que en la fase del tratamiento a largo plazo la mayoría de los pacientes recibieron AVK (n=5), excepto la paciente ID5 que recibió tratamiento con apixabán (ACOD). La decisión de la duración del tratamiento anticoagulante fue tratamiento extendido en la mayoría, excepto en la paciente ID5 que por decisión individualizada se decidió suspender anticoagulación.

En la categorización pronóstica, la mayoría de los enfermos (n=4) fueron clasificados como TEP de riesgo intermedio: riesgo intermedio alto (ID3, ID4 e ID5), riesgo intermedio bajo (ID1); TEP de bajo riesgo (ID2) y el paciente ID6 TEP de alto riesgo.

Durante el periodo de seguimiento, el paciente ID3 presentó recurrencia como TEP al año de suspender el tratamiento anticoagulante por lo que se mantuvo el tratamiento de manera indefinida. Ningún paciente desarrolló hemorragia mayor ni falleció durante el tratamiento anticoagulante.

En cuanto al tiempo de seguimiento de los pacientes, en los que se detectó las mutaciones CHIP fue superior al resto de los pacientes con TEP no provocada, con una mediana de seguimiento 24 meses respecto a 9 meses.



**Tabla 26.** Descripción de las características clínicas de los pacientes con TEP y mutaciones CHIP

	<b>Paciente ID1</b>	<b>Paciente ID2</b>	<b>Paciente ID3</b>	<b>Paciente ID4</b>	<b>Paciente ID5</b>	<b>Paciente ID6</b>
<b>GEN</b>	JAK2	DNMT3A	DNMT3A	DNMT3A	DNMT3A	TET2
cDNA Mutación	c.G1849T	c.2678G>A	c.2638delA	c.2245delG	c.G890C	c.2454delT
<b>Edad</b>	56	59	56	62	63	61
<b>Género masculino</b>	No	Si	Si	Si	No	Si
<b>TEP+TVP</b>	Si	No	No	No	No	No
<b>Procedencia</b>	ambulatorio	ambulatorio	UCI	ambulatorio	ambulatorio	UCI
<b>Seguimiento (años)</b>	5	2	5	2	3	2
<b>Peso (Kg)</b>	70	106	88	54	93	82
<b>Enfermedad arterial</b>	No	No	HTA. Dislipemia	Fumador	Dislipemia	No
<b>Síntomas</b>	Disnea	Disnea	Disnea	Disnea	Disnea	Disnea
<b>Enfermedad concomitante</b>	No	No	Trastorno bipolar	Enolismo	Depresión	No
<b>Tratamiento concomitante</b>	No	No	Antiagregante	No	antidepresivo	AINES
<b>Categoría pronóstica</b>	Intermedio bajo	Bajo riesgo	Intermedio alto	Intermedio alto	Intermedio alto	Alto riesgo
<b>Tratamiento fase aguda</b>	HBPM	HBPM	HBPM	HBPM	HBPM	Fibrinolisis
<b>Tratamiento fase a largo plazo</b>	AVK	AVK	AVK	AVK	Apixaban	AVK
<b>Duración del tratamiento</b>	Extendido	Extendido	Indefinido	Extendido	Suspendido	Extendido
<b>Eventos ETEV</b> (Hemorragia, recurrencia, mortalidad)	No	No	Recurrencia	No	No	No
<b>Otros eventos</b> (cardiovascular hematológicos neoplasia)	No	No	No	No	No	No

TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; UCI: unidad cuidados intensivos; HTA: hipertensión arterial; HBPM: heparina de bajo peso molecular; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; AVK: antivitamínicos K.

Durante el seguimiento en los 6 pacientes con CHIP no se detectó ningún factor de riesgo mayor predisponente para ETEV (cáncer, síndrome antifosfolípido ni epidemiológico), ningún evento cardiovascular intercurrente (ictus, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica ni arteriopatía periférica) así como ninguna hemopatía maligna. Si bien es cierto, que en el paciente ID1 con mutación en *JAK2*, se observa un incremento en el número absoluto de leucocitos, neutrófilos y plaquetas, respecto al diagnóstico como al final de seguimiento (Tabla 27)

**Tabla 27.** Hemogramas (diagnóstico y seguimiento) de los pacientes con TEP y mutaciones CHIP

	Paciente ID1	Paciente ID2	Paciente ID3	Paciente ID4	Paciente ID5	Paciente ID6
<b>Hemograma diagnóstico</b>						
Hb gr/ dL	14.6	15.8	14.5	14.5	14.7	9.7
Hcto %		48	44	44	46	34
VCM fL		88	90	93	87	80
Leucocitos x 10 <sup>9</sup> /L	3.88	4.82	9.45	7.27	6.3	7.11
Neutrófilos x 10 <sup>9</sup> /L		2.91		3.41	3.49	
Linfocitos x 10 <sup>9</sup> /L		1.55		3.05	2.52	
Monocitos x 10 <sup>9</sup> /L		0.36		0.81	0.29	
Plaquetas x 10 <sup>9</sup> /L	305	160	299	291	337	479
<b>Hemograma seguimiento</b>						
Hb gr/dL	14.9	16.6	14.7	14.6	13.1	15.4
Hcto %	43	49	45	45	44	44
VCM fL	87	92	97	97	87	84
Leucocitos x 10 <sup>9</sup> /L	15.8	5.12	12	9.86	5,8	8.3
Neutrófilos x 10 <sup>9</sup> /L	13.8	3.13	8.5	4.96		3.75
Linfocitos x 10 <sup>9</sup> /L	0.99	1.6	2.71	4		4
Monocitos x 10 <sup>9</sup> /L	0.92	0.33	0.79	0.9		0.55
Plaquetas x 10 <sup>9</sup> /L	407	144	336	248	349	168

Hb: hemoglobina; Hcto: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio; ID1: paciente 1; ID2: paciente2; ID3: paciente3; ID4: paciente 4; ID5: paciente5; ID6: paciente 6

## **DISCUSIÓN**



La ETEV es una enfermedad en la que se ha avanzado en el conocimiento de diferentes factores de riesgo independientemente relacionados con su aparición y recurrencia, pero la ETEV sin factores de riesgo identificados (designada “idiopática” o “no provocada”) es una importante cuestión clínica no resuelta. Al menos en un tercio a la mitad de los casos de ETEV no es posible identificar ningún factor de riesgo precipitante o predisponente por lo que son clasificados como ETEV no provocada (64). Además, la ETEV es una entidad clínica con alta probabilidad de recurrencia y potencialmente mortal y la decisión de realizar un tratamiento extendido más allá del tratamiento a largo plazo debe ser evaluada de acuerdo con los riesgos de recurrencia y hemorragia de una forma individualizada (29).

Debido a las implicaciones para el riesgo de recurrencia y la duración del tratamiento de los pacientes con ETEV, es importante poder “categorizar” los episodios de ETEV como provocados (por factores de riesgo transitorios o persistentes) o no provocados (1,29,64). Tras un episodio de ETEV, el riesgo de recurrencia al finalizar el tratamiento anticoagulante difiere según el factor de riesgo, y es aproximadamente el 3%-15% a los 5 años con un factor de riesgo transitorio, y por ello se les recomienda un tratamiento definido de 3 meses, mientras que según lo publicado en la guía del *ACCP en 2016* los pacientes con un ETEV no provocado presentan mayor riesgo de recurrencia (30-40% a los 5 años) por lo que aquellos con riesgo hemorrágico bajo o moderado se les recomienda un tratamiento extendido “sin finalización definida” (15). En la misma línea la propuesta de *la Internacional Society on Thrombosis and Haemostasis* (64) (Tabla 1) de establecer la categorización de los factores de riesgo de ETEV basado en el riesgo de recurrencia a largo plazo, y también en las recientes guías de la *American Society of Hematology* 2020 (8).

Nuestro objetivo principal pretende conocer las características clínicas de los pacientes con TEP no provocado con seguimiento en consulta monográfica de TEP del Hospital Universitario de Salamanca incluidos en el registro RIETE . Para ello se establecieron 4 objetivos específicos: 1) analizar las características clínicas de todos los pacientes con TEP de nuestra muestra; 2) identificar los factores de riesgo para ETEV (transitorios y persistentes) y 3) conocer las diferencias clínico-biológicas entre los pacientes con TEP no provocado y los pacientes con factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer.

Por último con el estudio de mutaciones CHIP, pretendemos iniciar la búsqueda de nuevos factores de riesgo emergentes en otras patologías vasculares que puedan ser aplicables en

EDEV. Nuestro objetivo es conocer la prevalencia de mutaciones CHIP en pacientes con TEP no provocado mediante el análisis de mutaciones CHIP con técnica de NGS en pacientes menores de 70 años.

Nuestros resultados, obtenidos de una serie de 492 pacientes con TEP, con rigurosa clasificación de factores de riesgo, concluyen que en el 40 % de los pacientes (similar al publicado en otras series) no se identificaron factores de riesgo conocidos y fueron incluidos en el grupo de EDEV no provocada. Se analizaron más de 300 variables clínico-biológicas y además cabe destacar que todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento anticoagulante durante un mínimo de tres meses y que el tiempo de seguimiento en todos los casos fue superior a los 6 meses.

En general, reconocemos que, a pesar de utilizar criterios estandarizados, incluidos los que proponemos (ver en apartado Material y Métodos) es difícil clasificar a algunos pacientes como TEP no provocada o provocada debido a la fuerza de la asociación entre varios factores de riesgo, su fluctuación y su resolución, esto es inevitable. Consideramos que la valoración del riesgo de recurrencia tras el TEP agudo, en ausencia de un factor de riesgo transitorio o reversible importante, es una cuestión compleja y que el peso de los factores de riesgo no es el mismo para evaluar el riesgo de recurrencia a largo plazo. Consideramos también importante la investigación de nuevos factores de riesgo permanentes, como los genéticos debido a las implicaciones en el riesgo de recurrencia y la duración del tratamiento.

## **1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN TOTAL INCLUIDA EN EL ESTUDIO**

En cuanto a las **características clínicas** de los 492 pacientes con seguimiento en consulta monográfica de TEP del Hospital Universitario de Salamanca e incluidos en el Registro RIETE, encontramos que es una importante serie con diagnóstico de confirmación de TEP, ya que en la mayoría de los estudios hay una mayor proporción de episodios de TVP, y en nuestro estudio el diagnóstico de TVP es concomitante (27%), esto se explica por el carácter monográfico de TEP de la consulta. En estudios epidemiológicos las tasa de incidencia anual de la TVP es superior a la de TEP (las tasas de TEP son de 39-115 cada 100000 habitantes y las de TVP varían entre 53 y 162 cada 100.000 habitantes) (6,7).

La media de **edad** de los pacientes con TEP incluidos fue de  $65\pm 15$  años, el 60% de los pacientes presenta edad superior a 65 años. La media de edad es similar a otros estudios (182-185), también hay que considerar que la incidencia aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres y que la edad media de la población de Salamanca ha aumentado en más de 5 años en las últimas dos décadas (publicado en el INE, Instituto Nacional de Estadística).

La **obesidad**, definida con un  $IMC > 30$  está presente en el 35% de los pacientes de nuestra serie, similar a otras publicaciones en raza caucásica, y en 27% de los pacientes en estudios (186,187), y superior a la raza asiática (182).

Con respecto a la **procedencia** de los pacientes la mayoría ambulatoria y más del 10% proceden de ingreso en Unidad de cuidados intensivos (UCI), inferior a lo publicado en otras series y que puede deberse a que la adecuación de ingresos en UCI por la aplicación del protocolo multidisciplinar de TEP de riesgo intermedio alto del Hospital Universitario de Salamanca se ha realizado en los 2 últimos años.

La **estancia media** de la serie es una mediana de 7 (5-10) días. Nuestros resultados están en la línea con un estudio de RIETE en el que participamos (188) que analiza la tasa y duración de la hospitalización de cuatro países europeos, en el que la mediana de la duración de la hospitalización fue de 4 días para los pacientes dados de alta temprano y de 9 días para aquellos con una hospitalización prolongada. Un trabajo que analiza los ingresos hospitalarios por TEP en España de 2002 a 2011 muestra un incremento de casi el doble durante éstos años

(de 8.464 en 2002 a 15.279 en 2011) y una reducción de la estancia media (de 12.7 en 2002 a 10 días en 2011) (9). Probablemente se deba a una mayor adherencia a las guías actuales para el diagnóstico y el tratamiento (1,8,15) y a un mejor conocimiento de la enfermedad.

La patología respiratoria fue la **comorbilidad** más prevalente. Al igual que en otros registros (Registro COMMAND VTE), la HTA es el factor de riesgo arterial más frecuente y la enfermedad pulmonar crónica es la enfermedad concomitante más frecuente. La información es variable en otras series (189,190), la explicación puede atribuirse a que no se especifica en los estudios los criterios de diagnósticos de patología respiratoria crónica ni de insuficiencia cardiaca seguida por el clínico.

Los **factores de riesgo arterial** clásicos más prevalentes fueron: hipertensión arterial (37%), obesidad (35%) y dislipemia (25%). Resultado de múltiples publicaciones de Prandoni et al. (173) se puede considerar la ETEV como parte del continuo de la enfermedad cardiovascular y factores de riesgo arterial como el tabaquismo, la obesidad, hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la diabetes son comunes a la enfermedad arterial, especialmente la aterosclerosis, sin embargo esta puede ser una asociación indirecta. El infarto de miocardio y la insuficiencia cardiaca aumentan el riesgo de TEP (172,173) y en nuestro estudio presentaron antecedentes de cardiopatía isquémica/ infarto (6.3%) e insuficiencia cardiaca (4.9%). Es superior a las cifras publicadas en otros registros, como en el asiático (infarto 1.8% e insuficiencia cardiaca 3.4%) (182).

Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes recibía tratamiento previo al evento con **antiagregantes**, suspendiéndose en aproximadamente en la mitad de los casos al iniciar el tratamiento anticoagulante. Es superior a lo publicado en otras series que informan del 10% (182), probablemente se deba al mayor número de casos con antecedentes de enfermedad arterial (cardiopatía isquémica y patología cerebro-vascular) de nuestra serie, aunque también hay que considerar el amplio uso y la inadecuación, ya que hasta en la mitad de los casos se suspendió al iniciar el tratamiento anticoagulante. En éste sentido el tratamiento antiagregante es una opción a tener en cuenta en la posterior valoración como tratamiento extendido en aquellos pacientes a los que se haya decidido retirar el tratamiento anticoagulante, pero nunca como sustitución de éste, en la línea de los ensayos WARFASA y ASPIRE e INSPIRE (191-193).

La **hemorragia mayor previa** (2.3%) es similar a lo publicado en RIETE (194) (2.7%), en el



que los pacientes habían sido sometidos a cirugía y habían sido inmovilizados con más frecuencia. Inferior a lo descrito más recientemente de hasta el 7.6%.

En el **diagnóstico** de confirmación, el angioTC de tórax con multidetectores es el método de elección en todas las series revisadas (76) para la imagen de la vasculatura pulmonar que permite adecuada visualización de las arterias pulmonares hasta nivel subsegmentario. En nuestro estudio el angioTC estableció el diagnóstico de confirmación en más del 90% de los casos presentando con mayor frecuencia la afectación lobar bilateral y la segmentaria bilateral (49% y 45% respectivamente), en la línea de lo publicado en RIETE. Se objetivaron en el 20 % de los pacientes con TEP (n=96) datos de disfunción del ventrículo derecho (cociente VD/VI  $\geq$ 1) y también en el 20%, datos indirectos de insuficiencia cardíaca aguda (regurgitación de contraste en vena cava inferior).

En nuestro estudio más del 60% (n=60) de las exploraciones de gammagrafía de ventilación/perfusión fueron informadas de alta probabilidad, confirmando el diagnóstico de certeza. En otros estudios descritos, informan que su utilidad es menor porque un 30-40% de las exploraciones no son concluyentes (78). En RIETE en los últimos años se ha objetivado una sustitución de la gammagrafía por el AngioTC (195). Consideramos que en nuestro hospital sigue siendo una prueba útil en el diagnóstico de pacientes con sospecha de TEP, con insuficiencia renal y alérgicos a contraste yodado.

En la identificación de **factores de riesgo**, la inmovilización prolongada y la cirugía mayor recientes suponen alrededor de un 15% de los casos de ETEV en estudios publicados (10). En nuestra serie la incidencia de la inmovilización (25%) es superior. El motivo más frecuente de la inmovilización fue por demencia/depresión, siendo la demencia el 3.5%, si bien éstas patologías no se recogen en todas las series revisadas. La alta proporción de pacientes con demencia/depresión en nuestra serie, confirma que nuestros pacientes estuvieron inmovilizados durante periodos prolongados. En una serie que evalúa estrategias de tratamiento y el resultado durante los primeros 3 meses después de la ETEV aguda en todos los pacientes, también el 3.5% (1.330 del total) eran pacientes inmovilizados con demencia (196). Menos del 5% de nuestros pacientes inmovilizados por patología médica habían recibido tromboprolifaxis con HBPM durante la inmovilización y la media de días  $18,5 \pm 16$ , lo que enfatiza la necesidad de una más adecuada tromboprolifaxis en los pacientes de alto riesgo.

Con respecto a los pacientes con antecedentes de cirugía, nuestra serie recoge un número inferior de casos (6% frente a otras 12%) (197). Puede indicar que no están recogidos todos los pacientes en nuestro estudio o que la trombopprofilaxis se realiza de forma más adecuada en los pacientes quirúrgicos que en los pacientes médicos al alta hospitalaria como se describe en otros estudios (197-199). La duración de la trombopprofilaxis para pacientes quirúrgicos en el RIETE es 30-58 días, superior cuando se compara con datos de otros registros.

En nuestra serie el cáncer activo en el momento del diagnóstico, supuso menos del 10% del total de los episodios de ETEV. En estudios publicados, supone aproximadamente un 20% del total (51), se debe a que no todos los pacientes con cáncer y ETEV son revisados en consulta monográfica de TEP (más frecuentes cáncer urológico y colorectal), sino que se realiza seguimiento en consulta de Oncología.

Se identificaron al ingreso 7 pacientes portadores de trombofilia (3 síndrome antifosfolipídico; 2 factor V Leyden heterocigoto y 2 déficit PT 20210A heterocigoto). Destacar que aquellos pacientes que presentaron trombofilia, no fue el único factor de riesgo registrado para ETEV. Durante el seguimiento, se han diagnosticado 4 pacientes con Síndrome antifosfolipídico. En la consulta monográfica, se realiza estudio de trombofilia a los pacientes con TEP no provocado <50 años, aunque no es un dato registrado en la base de datos. No se incluyeron mujeres con embarazo o puerperio en nuestro estudio.

En **pruebas de laboratorio** realizadas, el 19.5% de los pacientes (aproximadamente 1 de cada 5) presentaba anemia al diagnóstico (considerando cifras de anemia valores de hemoglobina,  $Hb < 12g/dL$ ). Los estudios revisados varían en función de la cifra de hemoglobina establecida como corte. El valor de dímero D fue positivo en la mayoría ( $n=388$ , 78.9%) y más del 50 % de los casos tenían cifras de dímero D por encima de  $6 \mu/dl$ , similar a lo publicado en RIETE en el que la mayoría de los valores estaban en el cuarto cuartil (200).

En la **evaluación de la gravedad** se registraron en nuestro trabajo datos que han permitido realizar la estratificación pronóstica de los pacientes incluidos. Variables clínicas; TA sistólica, escala PESI; variables de disfunción del ventrículo derecho por AngioTC torácico (índice  $VD/VI \geq 1$ , vena cava inferior distendida con colapsabilidad  $< 50\%$  e hipocinesia del VD) y ecocardiograma; marcadores de daño miocárdico (troponina T) (Tablas 9,10 y11). Nos basamos para realizar la estratificación pronóstica en variables incluidas en las guías publicadas por la Sociedad Europea de Cardiología en 2014 y en 2019 (1).

Se han descrito diferentes escalas que ayudan a optimizar la atención de los pacientes pero destacamos la versión simplificada de la escala PESI porque se ha mostrado útil y sencilla en la identificación de pacientes con bajo riesgo de fallecer en el mes siguiente al diagnóstico (mortalidad del 1% en los pacientes con PESI =0) (84).

En nuestro estudio tras la clasificación 112 pacientes (24%) tenían bajo riesgo o escala de sPESI =0, y 220 escala sPESI  $\geq$ 1. En la publicación de autores de RIETE, el 30.7% fueron clasificados de bajo riesgo, cifra superior a la nuestra debido a que no hemos podido clasificar a 160 pacientes a posteriori por no estar recogida la variable de saturación de oxígeno.

En el **tratamiento** las decisiones sobre la intensidad y duración de la terapia anticoagulante más allá de la fase aguda se dejan a criterio médico en todos los registros (182). Con respecto al tratamiento agudo se requieren fármacos de inicio de acción rápida para evitar la progresión del trombo. Las HBPM por su rápido inicio de acción y estabilidad son una primera opción en el tratamiento del TEP, y por lo tanto en los pacientes estables desde el punto de vista hemodinámico, el tratamiento anticoagulante recomendado (1,15,29). En nuestro estudio, en la fase aguda la mayoría recibieron HBPM (79%), (Figura 8) y precisaron reperusión primaria con fibrinolíticos 24 (4.9%) pacientes y reperusión secundaria 12 pacientes (2.4%). Estas cifras registradas de reperusión son bajas, ya que en algunas series la reperusión primaria se realiza hasta en el 14% (182).

En la fase de tratamiento a largo plazo, la mayoría de los pacientes cambiaron a AVK (65%); un 23% de los pacientes continuaron con HBPM, mientras que menos del 10% continuaron a largo plazo con ACOD. Con la llegada de los ACOD se ha abierto el abanico terapéutico de los pacientes con ETEV. Son cuatro los ACOD aprobados para el tratamiento de la ETEV, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán, todos ellos con un mejor perfil de seguridad que los AVK disminuyendo el riesgo de hemorragia mayor y en mayor medida hemorragia cerebral en los ensayos pivotaes RE-COVER, EINSTEIN, AMPLIFY y HOKUSAI (92-97). Si bien, consideramos que los ACOD son la primera opción de tratamiento en base a los cuatro estudios pivotaes, pero nuestra principal limitación para su utilización es la exclusión de la financiación en nuestro Sistema Nacional de Salud para la indicación de ETEV. A fecha actual octubre 2020, la comisión de Sanidad del Senado avala la supresión del visado de los ACOD.

Transcurrida la fase inicial el tratamiento pretende evitar las recurrencias de TEP y pasa a denominarse tratamiento a largo plazo. El tiempo mínimo recomendado para este tratamiento

es de 3 meses porque duraciones del tratamiento inferiores a 3 meses han demostrado una mayor recurrencia de TEP (46). Siguiendo estas recomendaciones todos nuestros pacientes han recibido tratamiento anticoagulante durante 3 meses.

Después de este periodo hay que hacer balance entre el riesgo de recurrencia de TEP y el riesgo de hemorragia para seleccionar a los candidatos a anticoagulación prolongada. El objetivo del tratamiento más allá de los tres meses, denominado tratamiento extendido debe ser evitar las recurrencias tardías (46). Debe evaluarse en primer lugar el tipo de evento (provocado o no provocado) así como determinar periódicamente los riesgos de hemorragia y de recurrencia. En nuestro estudio el principal motivo de prolongar la anticoagulación más de 3 meses es el TEP no provocado. El tratamiento extendido, más allá de los tres meses en pacientes con TEP no provocado responde a la adherencia a las pautas de las guías actuales de recomendación de tratamiento (1,8,15).

Con respecto a otros tratamientos realizados, destacar que se insertó filtro de vena cava inferior en 1.5% de los pacientes, que es muy inferior a otras series de hasta el 24% (182) y probablemente es porque se pautan con más frecuencia en otras consultas de TVP. La causa más frecuente de inserción de filtro de vena cava fue hemorragia durante el tratamiento anticoagulante, estos resultados van acordes a las recomendaciones extraídas del estudio PREPIC 2 de colocar exclusivamente filtro de VCI cuando existan contraindicaciones para la anticoagulación (108).

Durante el seguimiento, la **tasa de mortalidad global** en la muestra general es de 2.4 casos por cada 100 personas-año de seguimiento. Los datos del registro RIETE publicados en 2016 (12) indican que las tasas de mortalidad global y atribuibles a TEP han descendido en los últimos años, de forma tal que en la actualidad se sitúan alrededor del 4.9% y el 1.8%, respectivamente. Hay que considerar que ésta diferencia con respecto a nuestros datos se deba a que los pacientes incluidos en nuestro estudio son pacientes con seguimiento posterior en consulta monográfica de TEP y por tanto han sobrevivido a la fase aguda de la enfermedad. En un estudio europeo según la estimación basada en un modelo epidemiológico, el 34% de los pacientes con TEP falleció por muerte súbita o a las pocas horas del episodio agudo y sólo el 7% de los que murieron antes tuvieron diagnóstico correcto de TEP (3). También hay que considerar en los últimos 3 años, el mayor uso de tratamientos e intervenciones más efectivas y posiblemente una mayor adherencia a las guías de práctica clínica (14). Con respecto a las causas, las causas más frecuente de defunción fueron TEP

fatal y motivo desconocido. La tasa de TEP fatal confirmado fue del 0.9% (0.88 casos por cada 100-personas-año de seguimiento). Un estudio de Lecumberri et al. con pacientes del RIETE objetivó que durante los primeros tres meses de tratamiento anticoagulante, la tasa de letalidad por TEP recurrente fue del 16.1% y posteriormente disminuyó al 2.0% (201).

**La tasa de hemorragia** total en nuestra serie es de 8.4 casos por cada 100 personas-año de seguimiento. La tasa de hemorragia mayor es de 2.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento. En los pacientes con TEP una de cada 3 hemorragias fue una hemorragia grave o mayor. Según datos de estudios de cohortes publicados hace años, la tasa de incidencia anual de hemorragia mayor de los pacientes tratados con AVK fue alrededor del 3% (202).

Nuestra tasa de hemorragia mayor durante la anticoagulación es similar a la referida en el estudio de cohortes de Linkins et al. (2.74 por 100 pacientes-año), lo que llama la atención, ya que en este metaanálisis se incluyeron pacientes con edades similares a los nuestros, además no debemos olvidar que en nuestro estudio se recogen datos de la “vida real” de los pacientes, más allá de los estrictos criterios de selección de los ensayos clínicos.

También Prandoni et al (203) comunicaron un total de 888 (3%) episodios de hemorragia mayor, y de ellos el 25% tuvieron hemorragia fatal. Destacar que en nuestra serie solo se registró 1 episodio de hemorragia fatal, en probable relación a que la causa más frecuente de fallecimiento de nuestra serie fue causa desconocida y no se realizó necropsia.

Nuestra tasa de hemorragia mayor durante la anticoagulación (2.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento) es inferior a la referida en las guías del ACCP del año 2016 (15), en las que se describe después de los tres primeros meses de anticoagulación, una tasa de 0.8 eventos por 100 pacientes año en pacientes considerados de bajo riesgo hemorrágico; 1.6 eventos por 100 pacientes año en pacientes considerados de riesgo moderado y 6.5 eventos por 100 pacientes año en pacientes considerados de alto riesgo. Si bien, la mayoría de nuestros pacientes quedarían incluidos dentro del grupo de riesgo moderado en la escala de categorización del riesgo de sangrado que ellos proponen (un punto por ser mayor de 65 años). Cabe destacar que dentro de las escalas de predicción de riesgo de sangrado, sólo la del ACCP mostró un modesto valor predictivo después de los tres meses iniciales de anticoagulación (204) y que la mayoría de nuestros pacientes mantuvieron tratamiento anticoagulante después de los primeros tres meses.

En nuestros pacientes, las hemorragias mayores, durante la anticoagulación se localizaron

principalmente a nivel gastrointestinal (2.2%). En estudios publicados, la hemorragia gastrointestinal fue la localización más frecuente (205). Así también, en un estudio en el que se analizaron las hemorragias graves en pacientes  $\geq 66$  años en tratamiento con AVK o con ACOD, la hemorragia gastrointestinal fue la más frecuente en ambos grupos (206). Aunque los ACOD han mejorado la seguridad con respecto a los AVK, estudios sobre tratamiento prolongado de la ETEV muestran que la tasa de hemorragia mayor puede ser de alrededor del 1% y la tasa de hemorragia no clínicamente relevante hasta el 6% (207,208), si bien, en nuestra serie sólo el 10% (n=48) de los pacientes recibieron tratamiento con ACOD. También consideramos que las tasas de hemorragia pueden ser más altas en la práctica clínica diaria, y no se han registrado.

**La tasa de recurrencia** o recidiva de enfermedad tromboembólica en la muestra general durante el tratamiento anticoagulante es de 2.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento. Esta tasa de recurrencia se encuentra en línea con la literatura previa (209,210). Las guías del ACCP publicadas en el año 2016 consideran que la recurrencia de la ETEV estando con tratamiento anticoagulante es inusual y debería llevarnos a reevaluar si el evento es realmente una recurrencia de la ETEV, si el cumplimiento terapéutico es adecuado o si existe una enfermedad tumoral subyacente. En la consulta se realiza cribado para excluir neoplasia oculta, si bien no se han evaluado para éste estudio datos del TRT (tiempo en rango terapéutico) con AVK.

La mediana de duración del seguimiento con tratamiento anticoagulante de todos los pacientes fue de 215 días (121-402), mayor de 6 meses. Nuestro estudio representa ese periodo inicial en el que la recurrencia es más probable y que existirá siempre, independientemente del tiempo que mantengamos la anticoagulación. Si bien un tiempo de seguimiento más prolongado podría aportar información adicional importante. Aunque es cierto que sería muy interesante tener un seguimiento más prolongado en el tiempo, este periodo inicial, tiene un papel fundamental en la evaluación de las recurrencias, pues la mayoría de estudios evalúan la incidencia acumulada de TEP recurrente tras la suspensión de la anticoagulación a partir de los 6 meses (68,211).

En nuestro estudio, durante el seguimiento con tratamiento anticoagulante la tasa de recurrencia fue igual a la tasa hemorragia mayor durante la anticoagulación (2.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.). Se mantuvo la tasa de recurrencia similar a lo que está publicado en la literatura, sin incrementar el riesgo de hemorragia mayor, y por lo tanto

podría indicar el adecuado manejo y la toma de decisiones con respecto a la duración de la anticoagulación.

Como comentamos inicialmente, la duración del tratamiento anticoagulante debe ser decidida teniendo en cuenta, por un lado, el riesgo de hemorragia grave durante la anticoagulación y, por otro lado el riesgo de recurrencia de la ETEV (sobre todo, la recurrencia en forma de TEP) tras la suspensión de la misma.

## **2. IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA ETEV**

Los factores de riesgo para ETEV considerados en el análisis de nuestro estudio fueron: Cáncer activo; cirugía en los 2 últimos meses; inmovilización durante 4 días o más por algún motivo no quirúrgico en los dos últimos meses; antecedente personales de ETEV; antecedente familiar de ETEV; antecedente de TVS; realización de viaje de duración superior a 6 horas en las últimas 3 semanas; tratamiento hormonal en los dos últimos meses. No se analizaron otros factores como trombofilia por el número reducido de casos ni se incluyeron mujeres con embarazo o puerperio.

Queremos destacar que un total de 261 casos presentaron un único factor de riesgo identificado, y 33 casos presentaron 2 o más factores de riesgo identificados. En estas situaciones, puede ser difícil decidir si el factor provocador es transitorio, persistente o una combinación de ambos. Además, la ETEV puede ser provocada por un factor de riesgo transitorio (como la cirugía) en pacientes que tienen factores de riesgo persistentes (como el cáncer metastásico), y también el factor puede ser fluctuante (como la inmovilización que puede ser un factor transitorio o persistente). Estos pacientes no encajan en ninguna de las categorías de ETEV provocada que se describen en esta trabajo, aunque se espera que tengan un riesgo de ETEV recurrente que es mayor que en aquellos con solo un factor de riesgo transitorio y menor que aquellos con solo un riesgo persistente.

Los datos presentados en éste análisis confirman la existencia de diferencias significativas en variables clínicas y también en los resultados de recurrencia, mortalidad global y hemorragia mayor, entre los pacientes con cáncer, quirúrgicos, con antecedentes epidemiológicos de ETEV personales y familiares, con inmovilización y con tratamiento hormonal.

La tasa de incidencia de la ETEV se encuentra en ascenso debido a la mayor prevalencia de los factores de riesgo asociados a su desarrollo (5). Entre los factores de riesgo conocidos, persistentes o transitorios destacan el cáncer activo (que supone aproximadamente un 20% del total de los episodios), la inmovilización prolongada y la cirugía mayor recientes (que suponen alrededor de un 15% de los casos de ETEV) (51). En nuestro estudio destaca la inmovilización que supone el 25% del total de los episodios (n=122), que es una proporción superior a otros estudios publicados, y que puede deberse como comentamos previamente a la mayor proporción de patologías médicas incluidas y a las comorbilidades asociadas (demencia, insuficiencia cardíaca e isquemia cerebral).

La media de edad de presentación es mayor en los pacientes con inmovilización  $75\pm 11$  años y menor en los pacientes con factor de riesgo que recibían tratamiento hormonal  $43\pm 19$  (Tabla 15). El tratamiento hormonal es más frecuente en el género femenino. El 12% de las mujeres con TEP de la serie reciben tratamiento hormonal y sufren la enfermedad. Los pacientes con factor de riesgo tratamiento hormonal, tienen menor incidencia de enfermedades arteriales asociadas excepto tabaquismo activo (25%). En las referencias revisadas, los anticonceptivos con estrógenos se asocian con un riesgo alto de ETEV y el uso de anticonceptivos es el factor de riesgo más frecuente en mujeres en edad fértil. (60) La información aportada por nuestro trabajo es con pocos pacientes, pero la aportada por otros estudios publicados apoya el planteamiento de que la mujer en edad menor de 50 años con datos de sospecha de ETEV debe ser interrogada sobre el uso de tratamiento hormonal, ya que es el factor de riesgo más importante en este grupo de población. También debemos incidir en la necesidad de suspender el tabaco si se inicia el tratamiento hormonal.

Los pacientes que presentan antecedentes epidemiológicos de ETEV, tienen con más frecuencia  $IMC > 30$ . La incidencia de TVP confirmada es mayor en pacientes con antecedentes personales de ETEV y antecedentes familiares (43.8% y 37% respectivamente)

El cáncer es un factor reconocido independiente de ETEV y es un potente factor de riesgo de muerte por cualquier causa, de recurrencia y de hemorragia mayor (57, 212-214). Nuestros resultados confirman las evidencias ya publicadas. La mortalidad global atribuida a todas las causas fue mayor en los pacientes con cáncer activo seguida de la inmovilización (12% y 5% respectivamente). La incidencia de hemorragia total durante el tratamiento anticoagulante fue 2.5 veces mayor en los pacientes con cáncer activo con respecto a la muestra general (19% frente 7.5%). La incidencia de hemorragia mayor fue mayor en los pacientes con



cáncer, seguida de cirugía. La incidencia de TEP recurrente fue mayor en pacientes con factor de riesgo cáncer activo

Si excluimos el cáncer en el análisis de la muestra general: la tasa de recurrencia tromboembólica es de 1.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento; la tasa de hemorragia total es de 6.7 casos por cada 100 personas-año de seguimiento; la tasa de hemorragia mayor es de 1.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento y la tasa de mortalidad global es de 1.1 casos por cada 100 personas-año de seguimiento.

Concluimos que la tasa de mortalidad global disminuye 2 veces y las tasas de recurrencia tromboembólica y de hemorragia mayor disminuyen 1.5 veces, si se excluye el cáncer en el análisis con respecto a la muestra total. Prácticamente no se modifica la tasa de hemorragia total.

Siguiendo recomendaciones de la evidencia publicada, guías de la *American Society of Hematology 2020* (ASH) (8) y el *American College of Chest Physicians ACCP* (15) para la duración de la anticoagulación, y teniendo en cuenta las conclusiones en nuestra serie de las diferencias del cáncer como factor de riesgo frente a los otros factores de riesgo transitorios o persistentes, la cohorte completa se dividió en 2 grupos para continuar con el siguiente objetivo de nuestro trabajo, el estudio comparativo de TEP no provocado frente a TEP provocado por factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer.

### **3. DIFERENCIAS ENTRE TEP NO PROVOCADO / TEP CON FACTORES DE RIESGO IDENTIFICADOS (TEP PROVOCADO) EXCLUYENDO EL CÁNCER**

Comparamos las características clínicas, las estrategias de manejo y los resultados a largo plazo entre los 2 grupos, TEP no provocado con 198 pacientes (40%) y TEP con factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer, con 246 pacientes.

En nuestro estudio, se define el **TEP no provocado** como el que tiene lugar en ausencia de cáncer, cirugía en los dos últimos meses, inmovilización durante cuatro días o más por algún motivo no quirúrgico en los dos últimos meses, embarazo, parto o tratamiento hormonal en los dos últimos meses, viaje de duración superior a seis horas en últimas tres semanas, antecedentes epidemiológicos personales ni familiares de ETV, síndrome antifosfolípido y trombofilia conocida en el momento del diagnóstico.

Es importante recordar que la propia definición de ETV no provocada no es homogénea en la literatura. Kearon et al. (64) establecieron la categorización de los factores de riesgo de ETEV basada en el riesgo de recurrencia a largo plazo si la anticoagulación se suspende después de los tres primeros meses, en factores transitorios o reversibles, factores persistentes, factores de riesgo no identificables (ETEV no provocada) y cáncer, y a su vez el riesgo estimado de recurrencia en bajo riesgo (>3% al año), intermedio (3-8% al año) y alto riesgo (>8% al año) (Tabla 1). La definición de factor de riesgo temporal difiere entre los distintos estudios, pero en la mayoría se incluye el cáncer, la cirugía reciente, la inmovilización de miembro inferior y el reposo en cama, no considerándose este último factor de riesgo en un trabajo reciente (211). La duración del reposo en cama varía también de una a otra publicación, incluyéndose como factor de riesgo el reposo de tres o más de tres días en unos trabajos (17,18,35,49,65), en otros el reposo de más de una semana (66-68), no quedando establecida la duración del mismo en otros casos (69). En la mayoría de los estudios, los factores de riesgo temporales de trombosis [trauma, cirugía (17,18,35,49,65,66,70), inmovilización (17,18,35,49,65), embarazo (17,68)] se tienen en consideración si han tenido lugar en los tres meses previos al evento trombótico, pero en otros no se hace referencia al periodo de tiempo durante el cual se consideran factores de riesgo (67,69). Tampoco se encuentran registrados en la mayoría de las ocasiones otros factores de riesgo temporales como los viajes en avión de más de 6-8 horas que, sin embargo, si se recogen como factor de riesgo en las últimas guías del ACCP, publicadas en el año 2016 (15). Falta homogeneidad de

la definición de ETEV no provocada en la literatura, y por lo tanto nuestra propuesta en la definición de ETEV no provocada, basada en la recogida de datos de RIETE consideramos que también es válida.

La guía ESC 2019 (1) del grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda, desestima el uso de la terminología TEP/ ETEV “provocada” o “no provocada” por considerarse que puede inducir a error y puede no ser útil para tomar decisiones sobre la duración del tratamiento anticoagulante. Si bien TEP no provocado es un término que facilita la comparabilidad de las poblaciones de pacientes entre los estudios y ayuda con las decisiones sobre la duración de la terapia anticoagulante en pacientes individuales, somos conscientes de la necesidad de un manejo individualizado con respecto a la evaluación del riesgo/beneficio de prolongar la anticoagulación en cada caso. Por otra parte, la última guía de la ASH publicada en Octubre 2020, recupera el término de TEP/TVP no provocado.

Hay pocos estudios que realicen el análisis comparativo de ambos grupos con tantas variables. El registro COMMAND VTE, con menos variables se realiza además en población asiática con características clínicas que difieren de la población europea (182). En nuestro estudio comparativo de ambos grupos encontramos diferencia significativa en el **género masculino**. Es más frecuente el sexo masculino en el grupo con TEP no provocado, que coincide con la mayoría de las publicaciones (excepto en población asiática). Consideramos que ésta diferencia es muy importante en la toma de decisiones para prolongar el tratamiento anticoagulante porque en estudios publicados, el género masculino y el evento de ETEV no provocada son los principales factores de riesgo de recurrencia (15). El sexo masculino se considera un factor de riesgo de recurrencia de la ETEV. Tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, numerosos estudios han observado una menor tasa de recurrencia de la ETEV en mujeres que en hombres (215,216). Kyrle et al. (216) publicaron un estudio prospectivo de pacientes con ETEV no provocada, en el que a los cinco años de suspender el tratamiento anticoagulante, se comunicó una probabilidad de recurrencia de la ETEV de un 30.7% en hombres, comparado con un 8.5% en mujeres. McRae et al. (215) publicaron un metaanálisis de quince estudios (nueve ensayos clínicos randomizados y seis estudios observacionales). Al analizar únicamente pacientes con ETEV no provocada los hombres tuvieron un riesgo de recurrencia 2.2 veces mayor que las mujeres. Al excluir a las mujeres con ETEV asociada a tratamiento hormonal, el riesgo se mantuvo 1.8 veces mayor en hombres que en mujeres.

También en otro estudio esta diferencia se mantenía al excluir del análisis a las mujeres con ETEV asociada a embarazo o tratamiento hormonal.

La **edad de presentación** del evento trombótico es menor en el grupo de pacientes con TEP no provocado (mediana 65 RIQ 55-74 vs. mediana 69 RIQ 55-80,  $p < 0,05$ ). En el 54% de los pacientes del grupo sin factores de riesgo la edad es menor o igual a 65 años. En estudios publicados la edad es un factor de riesgo de recurrencia (edad  $>65$  años) y también de sangrado en los pacientes anticoagulados (35).

Con respecto a la procedencia, los pacientes con TEP no provocado, proceden con más frecuencia de **estancia en UCI** que los pacientes con factores de riesgo, por lo que son pacientes que han requerido monitorización o medidas de soporte o con peores factores pronósticos, siendo en la estratificación pronóstica pacientes con TEP de alto riesgo y TEP de riesgo intermedio alto, si bien en la categorización pronóstica de ambos grupos no encontramos diferencias significativas.

El **seguimiento en días y duración del tratamiento anticoagulante** es superior en el grupo de TEP no provocado con una mediana de 9 meses frente a 6 meses en el grupo con factores de riesgo. En este sentido, la duración de la terapia de anticoagulación varió con respecto a las recomendaciones si bien es mayor en el grupo de TEP no provocado. Las guías actuales recomiendan la terapia de anticoagulación prolongada o indefinida para pacientes con TEP no provocado si tienen bajo riesgo de hemorragia, y a los pacientes con factor de riesgo transitorio se les recomienda un tratamiento definido de 3 meses (1,8,15). Sin embargo, no se ha validado adecuadamente ningún predictor clínico de hemorragia para pacientes con ETEV tratados con terapia anticoagulante. Además, varios estudios clínicos de referencia evaluaron distintas duraciones de tratamiento anticoagulante con AVK (64,67,109,110) y aunque se han desarrollado varios predictores clínicos de ETEV recurrente para identificar a los pacientes que pueden interrumpir de forma segura la terapia anticoagulante, no están adecuadamente validados (escala Vienna y DASH) (120-122). Por tanto, todavía no existe un acuerdo general sobre cuánto tiempo necesitan los pacientes para recibir terapia de anticoagulación y la duración óptima del tratamiento anticoagulante debe definirse de acuerdo con el tipo de evento (provocado o no provocado), y el balance del riesgo de recurrencia y hemorragia. Consideramos importante identificar el factor de riesgo para la toma de decisiones respecto a la prolongación de tratamiento anticoagulante.

Esta toma de decisiones va vinculada a los recursos y a gastos indirectos dedicados a la ETEV. En éste sentido varias publicaciones establecen considerables gastos anuales asociados no sólo al periodo de la hospitalización, sino gastos prevenibles e indirectos dedicados a las ETEV (8.500 millones de euros en la Unión Europea), estos datos demuestran la importancia en las poblaciones envejecidas de Europa y que la ETEV representará una mayor carga para los sistemas de salud en años venideros (10).

Las proporciones de TEP con y sin **TVP** en el momento de la presentación no fueron significativamente diferentes entre los 2 grupos. Predomina la afectación proximal en ambos grupos pero tampoco hay diferencias en la afectación proximal / distal. La TVP es un factor pronóstico adverso e indicador de comorbilidad significativa en la TEP aguda y en éste sentido hay estudios (23) que han demostrado que la presencia de TVP de miembros inferiores se comporta como un factor de riesgo independiente de muerte a los 30 días en pacientes con TEP.

No hay diferencias significativas en la media de **IMC**, ni comparativa de grupos de pacientes con  $IMC > 30$ . Tampoco hay diferencias significativas en la **estancia media** de hospitalización con una mediana de 7 días.

Se establecieron diferencias significativas con respecto a **enfermedades arteriales**, siendo en el grupo con factores de riesgo más frecuentes la insuficiencia cardiaca y la isquemia cerebral. Si bien, estas diferencias pueden atribuirse a mayor edad en el grupo con factores de riesgo. No hay diferencias con respecto a la prevalencia de factores de riesgo arterial clásicos: HTA, diabetes y dislipemia.

Con respecto a **enfermedades concomitantes**, no hay diferencias con respecto a la comorbilidad más prevalente que es la enfermedad pulmonar crónica. En el TEP no provocado es más frecuente el enolismo importante. En este sentido las publicaciones revisadas abordan el TEP como una causa frecuente de mortalidad por TEP en UCI en pacientes con enolismo crónico. La demencia es más frecuente en pacientes con TEP con factores de riesgo, que se corresponde con una media de edad mayor del grupo y también con la elevada proporción de inmovilización (196).

Los **síntomas** de presentación son similares en ambos grupos, aunque el dolor torácico y la hemoptisis son más frecuente en pacientes con TEP no provocado. El dolor explicaría afectación central en la carga trombotica de la afectación pulmonar vascular, si bien en

nuestro estudio, no hubo diferencias con respecto a la afectación central / periférica en ambos grupos. Tampoco hay diferencias en la presentación asintomático / sintomático en la comparativa de grupos.

Los pacientes con factores de riesgo recibían con más frecuencia **tratamiento concomitante** con antiagregantes y también tratamiento anticoagulante por otros motivos. Probablemente en relación con mayor edad y mayor asociación de cardiopatía isquémica e isquemia cerebral de los pacientes con factores de riesgo.

En las **pruebas diagnósticas**, la gammagrafía ventilación/ perfusión como prueba diagnóstica de confirmación se realizó con más frecuencia en los pacientes con TEP con factores de riesgo (Tabla 20). No hay diferencias en los hallazgos aportados por el AngioTC torácico: cociente VD/VI  $\geq 1$ , localización de la trombosis (principal, lobar, segmentaria, subsegmentaria) ni en la carga trombótica (comparación afectación arterias principales / segmentarias)

El hallazgo de cardiomegalia en la radiografía de tórax es más frecuente en pacientes con TEP con factores de riesgo, que se explicaría también con una mayor frecuencia al diagnóstico de antecedentes de insuficiencia cardíaca.

En el resultado de la ecografía de extremidades inferiores, hay diferencias en la comparativa normal/trombosis, siendo más frecuente el hallazgo de trombosis en pacientes con factor de riesgo. Probablemente en pacientes con TEP con factores de riesgo identificados se realizan mayor número de ecografías para confirmar el diagnóstico y establecer el diagnóstico diferencial de tumefacción con otras enfermedades como insuficiencia cardíaca.

**Valores analíticos.** Es más frecuente la anemia (Hb  $< 12$  mg/dL) en pacientes con factores de riesgo excluyendo el cáncer. En otras poblaciones también la anemia es mayor en pacientes con factores de riesgo conocidos y la proporción también es mayor (hasta 30%) (182).

Es más frecuente valores elevados de troponina T en pacientes con con TEP con factores de riesgo identificados. No hay diferencias significativas en la comparativa de pacientes con valores de creatinina normal / alterado en ambos grupos (considerado valor de creatinina elevado  $> 1.1$  mg/dL). En estudios publicados, valores de creatinina sérica elevados y una tasa de filtrado glomerular estimada reducida se asocian con mortalidad por cualquier causa a los 30 días en el TEP agudo (201).

**La evaluación de la gravedad** del TEP y del riesgo de muerte precoz requiere de la evaluación de criterios pronósticos. La estratificación inicial se basa en signos y síntomas

clínicos de inestabilidad hemodinámica y la estratificación posterior requiere la evaluación de indicadores clínicos, escala PESI, disfunción del VD (por AngioTC y/o ecocardiograma) y laboratorio (15). No hay diferencias en las variables clínicas pronósticas ( $Fc > 100$  lpm, TA sistólica  $< 90$  mmHg ni  $< 100$  mmHg, ni síncope). En estudios publicados se han asociado con un pronóstico desfavorable a corto plazo en el TEP agudo (79).

La escala o Índice PESI simplificado (84) permite identificar de manera fiable a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad de forma que 0 puntos en la escala PESI simplificada establece el riesgo de muerte a 30 días del 1% y  $\geq 1$  puntos establece el riesgo de muerte a 30 días del 10.9% (217,218). En nuestro estudio comparativo no hubo diferencias PESI= 0/PESI  $\geq 1$  en ambos grupos. No hubo diferencias en los pacientes en los que se registró disfunción del VD mediante AngioTC cociente VD/VI  $\geq 1$ . Si bien ese dato no fue registrado en todos los pacientes (n=121). Un metaanálisis de 49 estudios que incluyeron a más de 13.000 pacientes con TEP confirmó que un cociente VD/VI aumentado  $\geq 1,0$  en la angio-TC se asoció con un aumento de 2.5 veces del riesgo de mortalidad por cualquier causa y aumento de 5 veces del riesgo de mortalidad relacionada con TEP (87). No hay diferencias en los valores de disfunción del VD por ecocardiograma, en el valor de PA pulmonar elevada ni hipocinesia ventricular derecha, tampoco en la valoración indirecta de la función ventricular en los pacientes en los que se registró valor del *TAPSE* (medida de la excursión sistólica del anillo tricuspídeo).

Es más frecuente valores elevados de troponina en pacientes con TEP con factores de riesgo. Un metaanálisis mostró que las concentraciones elevadas de troponina se asociaron con riesgo aumentado de mortalidad, tanto en pacientes no seleccionados como en pacientes hemodinámicamente estables en la presentación (89).

**Recurrencia tromboembólica, hemorragia y mortalidad.** Las tasas de recurrencia tromboembólica, de hemorragia total y hemorragia mayor durante la anticoagulación, son similares en el grupo de TEP no provocada y grupo de TEP con factores de riesgo excluyendo cáncer.

No hay diferencias estadísticamente significativas en las tasas de incidencia de recidiva tromboembólica entre los pacientes con TEP no provocado y TEP con factores de riesgo excluyendo el cáncer (1.38% frente a 1.99%,  $p=0.09$ ), hemorragia total (6.48% frente a 6.96%,  $p=0.99$ ) ni hemorragia mayor (1.38% frente a 1.99%,  $p=0.09$ ). Se puede concluir que aunque la duración del tratamiento para evitar las recurrencias es mayor, no se incrementa el riesgo hemorrágico. La mortalidad global por cualquier causa es más frecuente en los

pacientes con TEP con factores de riesgo identificados (2.48%) y también la mortalidad por TEP (1.49%). No se registró mortalidad por TEP en el grupo de TEP no provocado.

El evento recurrencia, mortalidad y hemorragia no se asoció al TEP no provocado ni al TEP con factores de riesgo excluyendo el cáncer. Tampoco cuando se analizó como evento combinado adverso para alcanzar un mayor número de pacientes. Se precisan un mayor número de pacientes para valorar la asociación con TEP no provocado o con TEP provocado.

En el estudio publicado del registro COMMAND VTE (182) que compara mayor número de pacientes con TEP no provocado (1474) frente a provocado (855) y cáncer (695), la recurrencia, hemorragia mayor y mortalidad por cualquier causa a los 90 días, a 1 año, a 3 años y a 5 años durante el tratamiento anticoagulante, fue mayor para todos los eventos en el grupo con factores de riesgo sin cáncer, igualándose a partir del tercer año. La recurrencia a los 90 días en pacientes con TEP no provocado durante la anticoagulación, fue similar a la nuestra (1.3% frente 1.38%) y la tasa de hemorragia mayor fue superior a la nuestra (3.2% frente a 1.38%). Las diferencias con nuestro estudio es el número de pacientes y que la comparación la podemos realizar a 90 días, no al año si bien la tendencia aunque sin diferencias significativas es que la recurrencia, la hemorragia mayor y la mortalidad por cualquier causa, durante la anticoagulación es mayor en el grupo con factores de riesgo sin cáncer. Esto implica mayor seguridad en la toma de decisión de prolongar el tratamiento anticoagulante en los pacientes con TEP no provocado aunque tampoco se responde a la pregunta respecto a cuánto tiempo debemos tratar a los pacientes con TEP no provocado en nuestra serie, y volvemos a decir que no hay una fecha establecida de finalización del tratamiento anticoagulante, y plantear el tratamiento indefinido, que nos obliga a una reevaluación periódica de su indicación según el riesgo hemorrágico para confirmar que éste no supera el riesgo de recurrencia.

**En el análisis multivariante,** se asoció el género masculino a la presentación como TEP no provocado. Ser varón disminuye hasta 0.49 veces el riesgo de tener un TEP provocado. Las implicaciones del género masculino en el riesgo de recurrencia frente al femenino han sido ampliamente desarrolladas en nuestra discusión en referencia a las publicaciones (215,216,219).

El tratamiento previo al evento de ETEV con antiagregantes plaquetarios, el antecedente de



demencia y la presentación de anemia al diagnóstico, se asociaron de forma independiente con la presentación como TEP con factores de riesgo identificados o conocidos. Aunque el resultado está en la línea de la literatura publicada en el análisis univariante para cada variable, si bien no encontramos estudios en los que se asocien los tres al TEP provocado, para ser considerados nuevos factores de riesgo para TEP.

Para realizar el análisis de supervivencia se realizó en la muestra total excluyendo el cáncer y se corrigió por las variables más descritas en las escalas de riesgo de hemorragia (Tabla S1, suplementaria) y de recurrencia (Tabla S2, suplementaria), que son edad, sexo masculino, TVP concomitante, creatinina alterada, anemia, obesidad y que el evento tromboembólico sea no provocado. En el análisis de supervivencia teniendo como variable a estudio el evento combinado adverso (mortalidad y/o recurrencia y/o hemorragia) con la finalidad de aumentar número de pacientes en el análisis, encontramos que sólo la anemia ( $Hb < 12$  g/dL) se asoció con la presencia de evento combinado adverso.

En resumen, los principales hallazgos del estudio comparativo de los dos grupos fueron los siguientes:

1. Los pacientes con TEP no provocado, representan el 40% del total, son predominantemente del género masculino, de menor edad, han precisado con más frecuencia ingreso en una Unidad de cuidados Intensivos, presentan con más frecuencia síntoma de dolor torácico al diagnóstico, tienen en sus antecedentes enolismo importante, y el seguimiento clínico y duración del tratamiento es mayor con una mediana de 9 meses.
2. Los pacientes con TEP con factores de riesgo identificados excluyendo el cáncer, tienen con más frecuencia comorbilidades: isquemia cerebral, insuficiencia cardiaca y demencia, y además reciben con más frecuencia previo al evento trombótico tratamiento con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Es más frecuente la solicitud de gammagrafía de ventilación/perfusión, el hallazgo de cardiomegalia en la radiología torácica y de trombosis en la ecografía doppler de extremidades inferiores. Tienen con más frecuencia anemia y valores de troponina T alterados.
3. No hay diferencias estadísticamente significativas en las tasas de incidencia de recurrencia tromboembólica, hemorragia total ni hemorragia mayor entre los pacientes con TEP no provocada y TEP con factores de riesgo excluyendo el cáncer. La

mortalidad global por cualquier causa y la mortalidad por TEP es más frecuente en los pacientes con factores de riesgo.

4. El género masculino se asoció de forma independiente con la presentación como TEP no provocado. El tratamiento previo al evento de ETEV con antiagregantes plaquetarios, el antecedente de demencia y la presentación de anemia al diagnóstico, se asociaron de forma independiente con la presentación como TEP con factores de riesgo identificados o conocidos.

El evento de recurrencia, mortalidad y hemorragia mayor no se asoció al TEP no provocado ni al TEP con factores de riesgo excluyendo el cáncer.

La presencia de anemia se asoció al evento combinado adverso (mortalidad y/o recurrencia y/o hemorragia)

#### **4. INCIDENCIA DE MUTACIONES RELACIONADAS CON HEMATOPOYESIS CLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (CHIP) EN TEP NO PROVOCADO**

Como hemos referido en la justificación de nuestro estudio, en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de los factores de riesgo relacionados con la ETEV, sin embargo, al menos en un 33-50% de los casos de ETEV no es posible identificar ningún factor precipitante o predisponente, por lo que son clasificados como ETEV no provocada (15,64). En nuestro estudio, hasta en el 40% de los pacientes con TEP no se identificaron factores de riesgo para ETEV. Por este motivo, consideramos de interés la búsqueda de nuevos factores de riesgo, que permitan una mejor evaluación de la duración del tratamiento anticoagulante, la valoración del riesgo de hemorragia/recurrencia, una mejor evaluación del pronóstico y la oportunidad de desarrollar nuevas dianas terapéuticas en el futuro.

En el presente trabajo hemos analizado las mutaciones relacionadas con hematopoyesis clonal de significado indeterminado (CHIP) como potencial factor de riesgo relacionado con la ETEV. Específicamente hemos identificado mutaciones CHIP en 6 de los 66 pacientes (9%) diagnosticados de TEP no provocado menores de 70 años. La presencia de mutaciones CHIP ha sido recientemente descrita en población sana y se asocia con una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares Sin embargo, las mutaciones CHIP se observan con mayor frecuencia en la población mayor de 70 años. En nuestro estudio esta incidencia es superior a la que cabe esperar en la población general menor de 70 años (131-133,145).

##### **CHIP relacionada con la edad**

En diferentes estudios, la frecuencia de mutaciones CHIP aumenta de manera apreciable con la edad, sobre todo si se compara con la población general emparejada por edad. La expansión clonal de células hematopoyéticas con mutaciones somáticas CHIP, se asocia no sólo con un incremento en el riesgo de hemopatía maligna, debido a que se afectan genes relacionados con neoplasias hematológicas, sino también a un aumento de en la mortalidad global y aumento en el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular isquémico (ACV) (131,138). En un primer estudio se analizaron los exomas de más de 2200

individuos con neoplasias malignas no hematológicas y se compararon los exomas de la sangre y del ADN tumoral para identificar mutaciones adquiridas en células sanguíneas lo que llevó a la identificación de 19 genes previamente asociados con cánceres hematológicos. Este estudio demostró que la acumulación de tales mutaciones aumentaba con la edad y se presentó con una frecuencia de 5% en individuos de 70 años o más (133). Estas primeras observaciones fueron validadas en un estudio posterior de más de 17.000 exomas de personas sin diagnóstico de cáncer, donde se observó una tasa de mutaciones CHIP en mayores de 70 años del 10% (131). Aunque estos estudios realizados mediante secuenciación del exoma completo demostraron consistentemente una prevalencia de CHIP del 5% al 10% a los 70 años de edad, los enfoques más recientes de detección de mutaciones clonales con VAF menores utilizando secuenciación de alta sensibilidad sugieren que la prevalencia es mayor (153). De hecho, en nuestra población seleccionada con TEP no provocado y pacientes menores de 70 años, se observó una incidencia, de hasta un 9% de mutaciones CHIP, superior a la descrita para menores de 70 años, destacando que los 6 pacientes portadores de dichas mutaciones tenían menos de 63 años. A falta de estudios con un número mayor de pacientes, estas mutaciones podrían relacionarse como factor de riesgo relacionado con el desarrollo de TEP.

La identificación de hematopoyesis clonal depende de la sensibilidad de la técnica de secuenciación y del umbral para definir dicha clonalidad, por lo que puede influir en la prevalencia informada en los diferentes estudios publicados. La presencia de clonalidad se puede detectar por diferentes técnicas citogenéticas y molecular como el cariotipo (es decir, el análisis cromosómico), la hibridación fluorescente in situ (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, debido a su elevada sensibilidad, facilidad de análisis y reducción de tiempo de trabajo y coste la más utilizada es la secuenciación masiva (NGS). La sensibilidad de la NGS para detectar la clonalidad depende del número medio de veces que se secuencia una posición de nucleótido dada (es decir, la profundidad de lectura). La clonalidad se informa cuando la frecuencia del alelo variante (VAF; el porcentaje de secuenciación de ADN mutado que se lee en un locus genético dado) excede del umbral especificado. Por razones técnicas, este umbral se suele establecer a menudo en el 2 o 5%, aunque depende de la metodología de secuenciación utilizada. En los estudios de secuenciación del exoma no se pueden alcanzar estos umbrales y se suelen informar CHIP que están en porcentaje mucho mayores (153). Además, en ausencia de una variante en el número de copias (es decir, duplicación o delección de una copia del gen), la VAF es similar al tamaño del clon (es decir, el porcentaje de células que tienen la mutación). En esta tesis hemos empleado el método de

secuenciación masiva dirigida a un panel de genes basado en la metodología de amplicones, que nos ha permitido detectar las mutaciones con un umbral de VAF del 2%. Ya hemos especificado que CHIP se define por la presencia de variantes somáticas en genes previamente implicados en hemopatías malignas en los que se identifican mutaciones con una VAF de al menos 2% pero sin presencia de cáncer hematológico u otras enfermedades clonales (137-140). Gracias al empleo de técnicas de mayor sensibilidad, como la NGS, podemos detectar la presencia de clones minoritarios, que probablemente puedan aparecer a edades más tempranas. En este contexto, un dato que llama la atención en nuestro trabajo fue el porcentaje VAF identificado en cada mutación detectada (Tabla 25). Todos los pacientes excepto uno presentaban mutaciones en un bajo porcentaje de sus células que solo pudieron ser detectadas gracias a la sensibilidad de la técnica de NGS utilizada.

### **Identificación de mutaciones en nuestro panel de genes CHIP mediante el método de NGS**

En nuestro estudio, hemos diseñado un panel customizado de 12 genes relacionados previamente con CHIP (Tabla 5. Material y Métodos) (131). Mediante la tecnología de NGS se secuenciaron las regiones más frecuentemente mutadas en dichos genes. Una de las ventajas de diseñar un panel es la facilidad de incorporar nuevos genes, permitiendo diseños más personalizados, que se modifiquen en función de la evidencia científica. Es decir, las mutaciones somáticas más comunes asociadas con CHIP se encuentran en los genes *DNMT3A*, *TET2* y *ASXL1* (142), pero también en *JAK2* y *TP53*. Sin embargo, otras mutaciones más raras se han detectado en *SF3B1*, *SRSF2*, *CBL*, *IDH1*, *IDH2*, *GNB1*, *BCOR*, *U2AF1*, *CREBBP*, *CUX1*, *MLL2*, *SETD2*, *SETDB1*, *GNAS*, *PPM1D* y *BCORL1*. Gracias a la NGS podríamos incorporar dichos genes a nuestro panel.

En la mayoría de los enfermos solo se detecta un gen mutado relacionado con CHIP tal y como ocurre en nuestro estudio. En los 6 pacientes con mutaciones CHIP el gen más frecuente mutado fue *DNMT3A* (4 pacientes), mientras que en otros 2 pacientes se detectaron mutaciones en los genes *TET2* y *JAK2* (Tabla 25). Tanto *DNMT3A* como *TET2* (145) son dos reguladores epigenéticos de la hematopoyesis (220).

En nuestra serie, el gen *DNMT3A* fue el más frecuente alterado (4 pacientes). Todas las mutaciones excepto una (VAF=29%) presentaban una carga alélica menor de 3,5%. La mayoría de las mutaciones encontradas condicionan una proteína truncada que, generalmente, sería no funcionante, dado que son tipo sin sentido (*nonsense*; c.2678G>A; p.W893X), o

deleciones que dan lugar a la generación de un cambio en el marco de lectura con la aparición de un codón stop prematuro (*frameshifts* o fs; c.2638delA; p.M880fs y c2245delG; p.D748fs). Si nos centramos en el paciente ID2 con la mutación p.W893X y VAF del 29%, basados en los estudios realizados en nuestro grupo de investigación en pacientes son SMD, esta mutación es recurrente en este tipo de pacientes, por lo que podemos considerar que nuestro paciente necesitaría un seguimiento exhaustivo por su posible riesgo de evolución a hemopatía maligna.

Un enfermo tenía mutación de *TET2*. Se ha observado una elevada prevalencia de mutaciones en *TET2* en personas de edad avanzada (136). Por otra parte, la presencia de mutaciones somáticas con una carga alélica (VAF) mayor de 2% se asocia a hemopatías malignas, principalmente SMD, pero también se ha observado una correlación positiva entre el VAF de las mutaciones en estos genes y el pronóstico adverso en pacientes con insuficiencia cardíaca (154).

En cuanto al paciente ID1, se identificó la mutación de *JAK2* (c.1849G>T; p.V617F), con un VAF=9%. Esta mutación se asocia a neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc), principalmente policitemia vera (PV) (156) y además, se relaciona con mayor riesgo de trombosis, tanto venosa como arterial (158). En el momento del diagnóstico del TEP en esta paciente, no había datos para sospechar un NMPc, sin embargo, a los 2 años de seguimiento, se observa un aumento tanto en la cifra de leucocitos como en plaquetas, lo que indica que requiere un seguimiento más exhaustivo, dado que puede desarrollar una NMPc.

### **CHIP y enfermedades cardiovasculares**

Por otra parte, la relación entre la presencia de mutaciones CHIP y la aparición de enfermedades cardiovasculares nos obliga a revisar la epidemiología, la genética y la biología que vinculan las mutaciones CHIP con las enfermedades cardiovasculares, sus implicaciones y la búsqueda de vínculos con otras enfermedades y en concreto con la ETEV. La hematopoyesis clonal de significado indeterminado (CHIP) se ha asociado con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica independientemente de la edad y con otros factores de riesgo tradicionales en varios estudios (138,151,221).

El mecanismo etiopatogénico no está del todo definido. Libby et al describen que mutaciones *DNMT3A* y *TET2* pueden causar un mayor riesgo cardiovascular debido a cambios en la metilación del ADN que provoca alteraciones epigenéticas que aumentan la transcripción de genes proinflamatorios y la expresión de mediadores inflamatorios (CXCL, ligando de

quimiocina CXC; IL-1 $\beta$ ; IL-6; y Pf4, factor plaquetario) (146). La inflamación también puede desempeñar un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad cardiovascular asociada a CHIP, sin embargo se necesitan estudios adicionales para comprender completamente su complejidad e impacto (222).

### **CHIP y ETEV**

Muchos individuos sufren enfermedades cardiovasculares a pesar de que no presentan factores de riesgo arterial convencionales, al igual que muchos pacientes con TEP no presentan un factor de riesgo identificado (TEP no provocado). La presencia de mutaciones en genes CHIP observada en este estudio aporta nuevos elementos que deben considerarse en la etiopatogenia de estos procesos.

Consideramos que hay que abordar la relación de la enfermedad arterial y el tromboembolismo venoso. El concepto tradicional, en el que se separaban los factores de riesgo y la fisiopatología del tromboembolismo venoso y de la enfermedad arterial coronaria está siendo reconsiderado. El sistema hematopoyético es un factor crítico para la homeostasis vascular y la disfunción relacionada con la edad. La clave de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica es la ruptura de la placa aterosclerótica cuya estabilidad y susceptibilidad a la erosión o a la trombosis depende de la inflamación de larga duración. Estas enfermedades están influenciadas por múltiples tipos de células inmunitarias derivadas de los progenitores hematopoyéticos. La ETEV y la aterotrombosis comparten factores de riesgo y una fisiopatología común que incluye inflamación, hipercoagulabilidad y daño endotelial. Este nuevo abordaje considera la ETEV dentro de un síndrome cardiovascular que incluye la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad periférica arterial y la enfermedad cerebrovascular. Los factores de riesgo compartidos explican el aumento de riesgo de ETEV en pacientes con aterosclerosis y la mayor frecuencia de infarto de miocardio e ictus en los pacientes con TVP o TEP. Se puede considerar la ETEV como parte del continuo de la enfermedad cardiovascular, y los factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo, la obesidad, la hipercolesterolemia, la hipertensión y la diabetes mellitus (163-165) son comunes a la enfermedad arterial, especialmente la aterosclerosis (166-169). En este sentido dada la interconexión entre las enfermedades y el desarrollo de las metodologías de NGS hemos planteado la identificación de CHIP en TEP no provocado como posible factor de riesgo.

Hay pocos estudios de mutaciones CHIP y ETEV. En un estudio de 10893 personas sin antecedentes de neoplasia maligna hematológica, la presencia de hematopoyesis clonal

positiva JAK2V617F se asoció con un riesgo significativamente mayor de tromboembolismo venoso (157). Además, las mutaciones de JAK2V617F también predisponen a la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETS) que son hebras de ADN liberadas de neutrófilos preapoptóticos llenos de factores protrombóticos, que recientemente también se han vinculado a la trombosis (159).

No hay estudios con el resto de mutaciones CHIP y la posible asociación con ETEV, si bien consideramos que el descubrimiento de CHIP es reciente y, por lo tanto, gran parte de la genética y los mecanismos biológicos relacionados de éste fenómeno con la enfermedad son en gran medida indefinidos y están poco explorados.

Con respecto a las características clínico-biológicas que se describen en los 6 pacientes de nuestra serie, hay que destacar que en la mayoría de los pacientes son del género masculino (4/6) al igual que en la muestra general y en el estudio de pacientes con TEP no provocado. Como hemos comentado en sucesivos apartados de nuestro trabajo, el género masculino en todos los estudios se asocia a recurrencia tromboembólica. Además, son pacientes en los que la decisión de mantener tratamiento extendido (“sin fecha de finalización programada”) se debe a su pertenencia al grupo de TEP no provocado, sin decisión clara de que ese tratamiento sea indefinido. En el caso del paciente ID5 que se suspendió el tratamiento anticoagulante por decisión del paciente, no ha habido recurrencia. Los enfermos con TEP y mutaciones CHIP tienen una mediana de seguimiento de 2 años (superior al seguimiento de pacientes con TEP de la consulta), y no se ha detectado ningún factor de riesgo mayor predisponente para ETEV (cáncer, síndrome antifosfolipídico ni epidemiológico), ningún evento cardiovascular intercurrente (ictus, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica) así como ninguna hemopatía maligna.

Somos conscientes de que, a pesar de la contribución potencial de las CHIP a las enfermedades cardiovasculares y a las relacionadas con el envejecimiento, siguen siendo poco comprendidas especialmente en la aplicación clínica y en el pronóstico, y es preciso incidir más en el estudio de series amplias de enfermos para poder determinar su relación de una manera mucho más precisa. El descubrimiento reciente de la asociación de CHIP con las enfermedades cardiovasculares ofrece la oportunidad de desarrollar CHIP como diana terapéutica para reducir el riesgo cardiovascular, si bien las implicaciones en la enfermedad tromboembólica está por descubrir.

En resumen, en los estudios publicados actualmente, se demuestra que la hematopoyesis de significado indeterminado es un proceso relacionado con la edad, que también se asocia con



un mayor riesgo de cáncer hematológico (neoplasias mieloproliferativas crónicas y mielodisplásicos) y también con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (íctus, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica). También la presencia de hematopoyesis clonal positiva a *JAK2* V617F se asocia con un riesgo significativamente mayor de tromboembolismo venoso, pero no hay estudios con otras mutaciones CHIP. En este sentido nuestro estudio ha permitido identificar la presencia de CHIP en TEP no provocado. Si bien somos conscientes de que se precisa más tiempo de seguimiento y más número de pacientes para concluir que las mutaciones CHIP descritas en nuestro estudio se asocian con el TEP. Finalmente, identificar mutaciones CHIP en éste tipo de pacientes, ayudaría a la toma de decisiones para mantener una anticoagulación indefinida en los portadores de las mismas.

## 5. ANÁLISIS FORTALEZAS/LIMITACIONES

Nuestro estudio tiene importantes **fortalezas**.

En primer lugar, utilizar la base de datos del Registro RIETE, que es la base con mayor número de variables incluidas, y que también proporciona datos de las características clínicas y del tratamiento de la ETEV en la vida real, en una población no seleccionada, en contraste con los rigurosos criterios de selección de los ensayos clínicos. Esto tiene gran valor, porque nuestra población refleja la práctica médica habitual, no monitorizada, incluyendo un amplio espectro de pacientes con ETEV. También permite valorar la duración del seguimiento y los eventos adversos de mortalidad, recurrencia y hemorragia.

En segundo lugar el seguimiento en consulta monográfica de TEP, que permite una mayor adherencia a las guías de diagnóstico y tratamiento, búsqueda sistemática de factores de riesgo, adecuación de duración de tratamiento y actuación en las complicaciones.

En tercer lugar la participación del Centro Investigación del cáncer (CIC) en el estudio de mutaciones CHIP, aportando experiencia en la técnica de secuenciación masiva, como técnica de mayor utilidad actual en el estudio de mutaciones.

Nuestro trabajo tiene varias **limitaciones**. En primer lugar, nuestro estudio, se basa en recogida de variables en base de datos del Registro RIETE. El registro RIETE es un registro observacional, no un ensayo clínico randomizado. Nuestros datos sirven para generar hipótesis y debemos ser extremadamente cautos a la hora de sugerir cambios en las estrategias de manejo ni de tratamiento en base a los datos de nuestro estudio.

Otra limitación ha sido el número de pacientes ya que no todos los pacientes con seguimiento en la consulta monográfica de TEP se registran en la base de datos de RIETE. También estimamos que se precisan más pacientes que reúnan los criterios de selección para realizar el estudio de mutaciones CHIP.

## **CONCLUSIONES**



1- La evaluación de pacientes con TEP incluidos en el registro RIETE y con seguimiento en una consulta monográfica del Hospital Clínico de Salamanca, nos ha permitido caracterizar clínica y biológicamente a los pacientes con TEP.

2- En nuestra serie de 492 pacientes con TEP destacamos que el 27% presentó una TVP concomitante, el 35% tenía obesidad y la comorbilidad más prevalente fue la patología respiratoria (10%) El factor de riesgo más frecuente identificado fue la inmovilización (25%). Los factores de riesgo arteriales más prevalentes fueron la hipertensión arterial (37%), la dislipemia (25%) y la diabetes (12%). La identificación de los diferentes factores de riesgo para TEP, tanto transitorios como persistentes, permitió clasificar a los pacientes en TEP no provocado 198 (40%) y TEP provocado 246, excluyendo el cáncer.

3-Durante el tratamiento anticoagulante, la tasa de incidencia de recurrencia fue de 2.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento, la tasa de hemorragia mayor de 2.6 casos por cada 100 personas-año de seguimiento, la tasa de mortalidad global de 2.4 casos por cada 100 personas-año de seguimiento y la tasa de TEP fatal 0.88 casos por cada 100 personas-año de seguimiento. Al excluir el cáncer, las tasas de recurrencia y hemorragia mayor disminuyeron 1.5 veces y la tasa de mortalidad 2 veces, respecto a la muestra general.

3- Al comparar los pacientes con TEP no provocado y TEP con factores de riesgo identificados (TEP provocado) excluyendo el cáncer, encontramos las siguientes diferencias:

Los pacientes con **TEP no provocado**, fueron predominantemente varones, de menor edad, con mayor requerimiento de ingreso en la Unidad de cuidados Intensivos, presentaban con más frecuencia dolor torácico como síntoma principal al diagnóstico, tenían en sus antecedentes enolismo y la duración del tratamiento fue más prolongado.

Los pacientes con **TEP provocado** excluyendo el cáncer, tenían más comorbilidades como la isquemia cerebral, insuficiencia cardíaca y demencia; además recibían con más frecuencia tratamiento antiagregante y anticoagulante previo al evento trombótico. En este grupo se solicitó con más frecuencia una gammagrafía de ventilación/perfusión, tenían cardiomegalia en la radiología torácica y presentaban TVP en la ecografía doppler de extremidades inferiores. Además, se observó con más frecuencia anemia y valores de troponina T alterados. La tasa de mortalidad global por cualquier causa y la tasa de mortalidad por TEP fueron mayores.

5-El género masculino se asoció de forma independiente con la presentación como TEP no provocado. El tratamiento previo con antiagregantes plaquetarios, el antecedente de demencia y la presentación de anemia al diagnóstico, se asociaron de forma independiente con la presentación como TEP provocado.

La presencia de anemia se asoció con el evento combinado adverso (mortalidad y/o hemorragia y/o recurrencia).

6- La utilización de NGS mediante un panel de genes de diseño propio, nos ha permitido detectar mutaciones somáticas relacionadas con hematopoyesis clonal de significado indeterminado (CHIP). La incidencia de mutaciones CHIP en pacientes con TEP no provocado y menores de 70 años fue del 9%, siendo los genes más implicados *DNMT3A*, *TET2* y *JAK2*.

## **BIBLIOGRAFIA**





1. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola V-P. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2020; 73(6): 497 e1-497.e58.
2. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). *Arch Bronconeumol.* diciembre de 2013;49(12):534-47.
3. 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.* octubre de 2007;98(4):756-64.
4. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* noviembre de 2014;34(11):2363-71.
5. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, Kiefe CI, Spencer FA. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). *Am J Med.* septiembre de 2014;127(9):829-839.e5.
6. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 29 de abril de 2016;118(9):1340-7.
7. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 21 de 2020;41(4):522-9.
8. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 13 de octubre de 2020;4(19):4693-738.
9. de Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J.* octubre de 2014;44(4):942-50.
10. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* abril de 2016;115(4):800-8.
11. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):539-46.
12. 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*. 19 de enero de 2016;67(2):162-70.

13. Agarwal S, Clark D, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender Disparities in Outcomes and Resource Utilization for Acute Pulmonary Embolism Hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol*. 15 de octubre de 2015;116(8):1270-6.

14. Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, et al. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018;51(5).

15. 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*. febrero de 2016;149(2):315-52.

16. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 9 de mayo de 2011;171(9):831-7.

17. Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? *Saudi Med J*. julio de 2004;25(7):848-51.

18. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood*. 1 de agosto de 2008;112(3):511-5.

19. Virchow R. Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion (pp.219-752). In: *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin..* Von Meidinger Sohn 1856;219-732.

20. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thromb Haemost*. junio de 2015;113(6):1176-83.

21. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 12 de mayo de 2012;379(9828):1835-46.

22. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation*. 18 de mayo de 2010;121(19):2146-50.

23. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejón B, Trujillo-Santos J, et al. Risk Stratification of Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism Based on Presence or Absence of Lower Extremity DVT: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. enero de 2016;149(1):192-200.

24. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med*. mayo de 2010;123(5):426-31.

25. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. septiembre de 1971;28(3):288-94.

26. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. marzo de 2002;121(3):877-905.
27. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. octubre de 2000;48(1):23-33.
28. The UKEP study: multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. The UKEP Study Research Group. *Eur Heart J*. enero de 1987;8(1):2-10.
29. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 14 de noviembre de 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.
30. 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*. 28 de octubre de 2014;130(18):1636-61.
31. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg*. abril de 1995;21(4):635-45.
32. Prandoni P. Healthcare burden associated with the post-thrombotic syndrome and potential impact of the new oral anticoagulants. *Eur J Haematol*. marzo de 2012;88(3):185-94.
33. Jiménez D, Zamorano JL. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: experience improves outcomes. *Arch Bronconeumol*. diciembre de 2014;50(12):507-8.
34. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 5 de agosto de 2014;130(6):508-18.
35. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 14 de agosto de 2003;349(7):631-9.
36. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1 de julio de 1996;125(1):1-7.
37. 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*. agosto de 1995;74(2):606-11.
38. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary

embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet*. 10 de octubre de 1992;340(8824):873-6.

39. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 16 de agosto de 2003;362(9383):523-6.

40. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 18 de mayo de 2005;293(19):2352-61.

41. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med*. 27 de marzo de 2000;160(6):769-74.

42. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 27 de marzo de 2000;160(6):761-8.

43. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost*. enero de 2002;87(1):7-12.

44. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. agosto de 1994;72(2):191-7.

45. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med*. 22 de junio de 1995;332(25):1661-5.

46. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ*. 24 de mayo de 2011;342:d3036.

47. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 25 de octubre de 2010;170(19):1710-6.

48. Everett Brendan M., Cornel Jan H., Lainscak Mitja, Anker Stefan D., Abbate Antonio, Thuren Tom, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 5 de marzo de 2019;139(10):1289-99.

49. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A Comparison of Three Months of Anticoagulation with Extended Anticoagulation for a First Episode of Idiopathic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 25 de marzo de 1999;340(12):901-7.

50. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 1 de mayo de 2012;125(17):2092-9.
51. Nisio MD, Es N van, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet*. 17 de diciembre de 2016;388(10063):3060-73.
52. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 17 de junio de 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
53. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood*. 23 de abril de 2009;113(17):3911-7.
54. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 27 de febrero de 2006;166(4):458-64.
55. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 5 de septiembre de 2013;122(10):1712-23.
56. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 9 de febrero de 2005;293(6):715-22.
57. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M, RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. enero de 2013;131(1):24-30.
58. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 de julio de 2003;349(2):146-53.
59. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost*. febrero de 2010;103(2):306-11.
60. 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*. marzo de 2009;101(3):478-82.
61. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost*. febrero de 2011;9(2):257-66.
62. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 13 de agosto de 2009;339:b2890.
63. 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*. septiembre de 2015;13(9):1576-80.

64. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* julio de 2016;14(7):1480-3.
65. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. d-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. *New England Journal of Medicine.* 26 de octubre de 2006;355(17):1780-9.
66. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med.* 19 de julio de 2001;345(3):165-9.
67. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1 de julio de 2003;139(1):19-25.
68. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica.* febrero de 2007;92(2):199-205.
69. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation.* 22 de mayo de 2001;103(20):2453-60.
70. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 10 de abril de 2003;348(15):1425-34.
71. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* enero de 2008;99(1):229-34.
72. 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.* 27 de octubre de 2008;168(19):2131-6.
73. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Cate-Hoek AJ ten, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ [Internet].* 10 de marzo de 2014 [citado 18 de septiembre de 2020];348. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g1340>
74. Douma RA, Gal G le, Söhne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ [Internet].* 30 de marzo de 2010 [citado 18 de septiembre de 2020];340. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c1475>

75. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 19 de marzo de 2014;311(11):1117-24.
76. 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*. 1 de junio de 2006;354(22):2317-27.
77. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. agosto de 2010;8(8):1716-22.
78. Huisman MV, Klok FA. Diagnostic management of clinically suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. julio de 2009;7 Suppl 1:312-7.
79. Harjola V-P, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. marzo de 2016;18(3):226-41.
80. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. noviembre de 2008;100(5):943-8.
81. 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*. 15 de octubre de 2005;172(8):1041-6.
82. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi J-N, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 29 de abril de 2016;6(4):e010324.
83. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest*. abril de 2015;147(4):1043-62.
84. 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*. 9 de agosto de 2010;170(15):1383-9.
85. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103.
86. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. junio de 2008;29(12):1569-77.

87. Meinel FG, Nance JW, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med.* julio de 2015;128(7):747-759.e2.
88. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung.* agosto de 2015;44(4):327-34.
89. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 24 de julio de 2007;116(4):427-33.
90. Kaeberich A, Seeber V, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuß G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* mayo de 2015;45(5):1323-31.
91. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* agosto de 2010;31(15):1836-44.
92. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 10 de diciembre de 2009;361(24):2342-52.
93. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 18 de febrero de 2014;129(7):764-72.
94. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 23 de diciembre de 2010;363(26):2499-510.
95. Buller H, Prins MH, Lensin A W AW, Decousus H. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine.* 5 de abril de 2012;366(14):1287-97.
96. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 29 de agosto de 2013;369(9):799-808.
97. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 10 de octubre de 2013;369(15):1406-15.
98. Costantino G, Ceriani E, Rusconi AM, Podda GM, Montano N, Duca P, et al. Bleeding risk during treatment of acute thrombotic events with subcutaneous LMWH compared to intravenous unfractionated heparin; a systematic review. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e44553.
99. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins



versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 09 de 2017;2:CD001100.

100. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 3 de febrero de 2004;140(3):175-83.

101. Riera-Mestre A, Becattini C, Giustozzi M, Agnelli G. Thrombolysis in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* diciembre de 2014;134(6):1265-71.

102. Jaber WA, Fong PP, Weisz G, Lattouf O, Jenkins J, Rosenfield K, et al. Acute Pulmonary Embolism: With an Emphasis on an Interventional Approach. *J Am Coll Cardiol.* 1 de marzo de 2016;67(8):991-1002.

103. Lou B-H, Wang L-H, Chen Y. A meta-analysis of efficacy and safety of catheter-directed interventions in submassive pulmonary embolism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(1):184-98.

104. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* marzo de 2014;35(12):758-64.

105. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, Brown KA, Gass AL, Spielvogel D, et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg.* julio de 2012;94(1):104-8.

106. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest.* enero de 2010;137(1):164-70.

107. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New England Journal of Medicine.* 10 de abril de 2014;370(15):1402-11.

108. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat P-V, Couturaud F, Elias A, et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA.* 28 de abril de 2015;313(16):1627-35.

109. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 7 de julio de 2015;314(1):31-40.

110. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HGM, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ.* 31 de marzo de 2007;334(7595):674.

111. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 21 de 2013;368(8):699-708.

112. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 21 de febrero de 2013;368(8):709-18.
113. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. febrero de 2010;137(2):263-72.
114. 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*. 19 de julio de 2011;58(4):395-401.
115. 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*. marzo de 2006;151(3):713-9.
116. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 7 de diciembre de 2015;36(46):3258-64.
117. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. abril de 2005;3(4):692-4.
118. Klok FA, Niemann C, Dellas C, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. febrero de 2016;41(2):312-20.
119. Di Nisio M, Ageno W, Rutjes AWS, Pap AF, Büller HR. Risk of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with rivaroxaban or with heparin and vitamin K antagonists. *Thromb Haemost*. enero de 2016;115(2):424-32.
120. 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*. 26 de agosto de 2008;179(5):417-26.
121. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 13 de abril de 2010;121(14):1630-6.
122. 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*. junio de 2012;10(6):1019-25.
123. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KIE, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open*. 06 de 2016;6(5):e011190.

124. Franco Moreno AI, García Navarro MJ, Ortiz Sánchez J, Martín Díaz RM, Madroñal Cerezo E, de Ancos Aracil CL, et al. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med.* abril de 2016;29:59-64.
125. Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 de diciembre de 2012;12:CD007069.
126. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics.* junio de 2016;17(6):333-51.
127. Yohe S, Thyagarajan B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Arch Pathol Lab Med.* noviembre de 2017;141(11):1544-57.
128. Bastida JM, Benito R, Lozano ML, Marín-Quilez A, Janusz K, Martín-Izquierdo M, et al. Molecular Diagnosis of Inherited Coagulation and Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost.* octubre de 2019;45(7):695-707.
129. Bosch J, Grody W. Current Massively Parallel Sequencing Technologies: Platforms and Reporting Considerations. En 2019. p. 13-27.
130. Besser J, Carleton HA, Gerner-Smidt P, Lindsey RL, Trees E. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* abril de 2018;24(4):335-41.
131. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med.* 25 de diciembre de 2014;371(26):2488-98.
132. Genovese G, Köhler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med.* 25 de diciembre de 2014;371(26):2477-87.
133. Xie M, Lu C, Wang J, McLellan MD, Johnson KJ, Wendl MC, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med.* diciembre de 2014;20(12):1472-8.
134. Sperling AS, Gibson CJ, Ebert BL. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. *Nature Reviews Cancer.* 2017;17(1):5-19.
135. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, Frigge ML, Magnusson OT, Jonsdottir I, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood.* 10 de 2017;130(6):742-52.
136. Abelson S, Collord G, Ng SWK, Weissbrod O, Mendelson Cohen N, Niemeyer E, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature.* 2018;559(7714):400-4.

137. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, Simon MS, Cheang G, Lee S, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nature Medicine*. 2018;24(7):1015-23.
138. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 13 de 2017;377(2):111-21.
139. Buscarlet M, Provost S, Zada YF, Barhdadi A, Bourgoin V, Lépine G, et al. DNMT3A and TET2 dominate clonal hematopoiesis and demonstrate benign phenotypes and different genetic predispositions. *Blood*. 10 de 2017;130(6):753-62.
140. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, Kishtagari A, Syed A, Jonsson P, et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. *Cell Stem Cell*. 07 de 2017;21(3):374-382.e4.
141. Takahashi K, Wang F, Kantarjian H, Doss D, Khanna K, Thompson E, et al. Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(1):100-11.
142. Fuster JJ, Walsh K. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis: Unexpected Potential New Drivers of Age-Related Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 02 de 2018;122(3):523-32.
143. Hinds DA, Barnholt KE, Mesa RA, Kiefer AK, Do CB, Eriksson N, et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 25 de 2016;128(8):1121-8.
144. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. febrero de 2014;28(2):241-7.
145. Khetarpal SA, Qamar A, Bick AG, Fuster JJ, Kathiresan S, Jaiswal S, et al. Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential Reshapes Age-Related CVD: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 30 de 2019;74(4):578-86.
146. Libby P, Ebert BL. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential): Potent and Newly Recognized Contributor to Cardiovascular Risk. *Circulation*. 14 de 2018;138(7):666-8.
147. De T, Prabhakar P, Nagaraja D, Christopher R. Janus kinase (JAK) 2 V617F mutation in Asian Indians with cerebral venous thrombosis and without overt myeloproliferative disorders. *Journal of the Neurological Sciences*. 15 de diciembre de 2012;323(1-2):178-82.
148. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. abril de 2007;5(4):708-14.
149. Muendlein A, Gasser K, Kinz E, Stark N, Leiherer A, Rein P, et al. Evaluation of the

prevalence and prospective clinical impact of the JAK2 V617F mutation in coronary patients. *American Journal of Hematology*. marzo de 2014;89(3):295-301.

150. Muendlein A, Kinz E, Gasser K, Leiherer A, Rein P, Saely CH, et al. Occurrence of the JAK2 V617F mutation in patients with peripheral arterial disease. *American Journal of Hematology*. enero de 2015;90(1):E17-21.

151. Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, Polackal MN, Ostriker AC, Chakraborty R, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. *Science*. 24 de 2017;355(6327):842-7.

152. Nikolaev SI, Vetiska S, Bonilla X, Boudreau E, Jauhiainen S, Rezai Jahromi B, et al. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain. *The New England Journal of Medicine*. 18 de 2018;378(3):250-61.

153. Young AL, Challen GA, Birmann BM, Druley TE. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nature Communications*. 22 de agosto de 2016;7(1):12484.

154. Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, Ortmann CA, Ecke A, Abou-El-Ardat K, et al. Association of Mutations Contributing to Clonal Hematopoiesis With Prognosis in Chronic Ischemic Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 1 de enero de 2019;4(1):25-33.

155. Potus Francois, cook Elina K, Tian Lian, Hindmarch Charles C, Lima Patricia, Michael Rauh J, et al. Deficiency of Tet Methylcytosine Dioxygenase 2 (tet2), A Key Enzyme in Cytosine Demethylation, Is an Epigenetic Driver of Inflammation and Disease Progression in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 6 de noviembre de 2018;138(Suppl\_1):A17245-A17245.

156. James C, Ugo V, Le Couédic J-P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 28 de abril de 2005;434(7037):1144-8.

157. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med*. 11 de 2018;10(436).

158. Edelmann B, Gupta N, Schnoeder TM, Oelschlegel AM, Shahzad K, Goldschmidt J, et al. JAK2-V617F promotes venous thrombosis through  $\beta 1/\beta 2$  integrin activation. *J Clin Invest*. 01 de 2018;128(10):4359-71.

159. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 7 de septiembre de 2010;107(36):15880-5.

160. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 16 de septiembre de 2017;390(10100):1151-210.

161. Tall AR, Levine RL. Cardiovascular disease: Commonality with cancer. *Nature*. 02 de

2017;543(7643):45-7.

162. Shlush LI. Age-related clonal hematopoiesis. *Blood*. 01 de 2018;131(5):496-504.
163. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR, Rosamond WD, et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost*. mayo de 2009;7(5):746-51.
164. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation*. 10 de noviembre de 2009;120(19):1850-7.
165. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 1 de enero de 2008;117(1):93-102.
166. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. julio de 2012;125(7):709-16.
167. Montecucco F, Mach F. Should we focus on «venous vulnerability» instead of «plaque vulnerability» in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost*. diciembre de 2011;106(6):995-6.
168. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost*. 2010;103(01):56-61.
169. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost*. agosto de 2005;94(2):362-5.
170. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost*. septiembre de 2012;108(3):508-15.
171. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen J-B. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost*. octubre de 2012;10(10):2068-74.
172. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation*. 27 de septiembre de 2011;124(13):1435-41.
173. Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, Minotto I, et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med*. septiembre de 2009;20(5):470-3.
174. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 24 de noviembre de 2007;370(9601):1773-9.

175. Mardis ER. Next-generation DNA sequencing methods. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2008;9:387-402.
176. Mamanova L, Coffey AJ, Scott CE, Kozarewa I, Turner EH, Kumar A, et al. Target-enrichment strategies for next-generation sequencing. *Nat Methods.* febrero de 2010;7(2):111-8.
177. Forbes SA, Beare D, Boutselakis H, Bamford S, Bindal N, Tate J, et al. COSMIC: somatic cancer genetics at high-resolution. *Nucleic Acids Res.* 04 de 2017;45(D1):D777-83.
178. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 18 de 2016;536(7616):285-91.
179. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown G, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res.* 4 de enero de 2016;44(D1):D862-868.
180. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 1 de octubre de 2015;526(7571):68-74.
181. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 1 de enero de 2001;29(1):308-11.
182. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, et al. Anticoagulation Therapy for Venous Thromboembolism in the Real World - From the COMMAND VTE Registry. *Circ J.* 25 de 2018;82(5):1262-70.
183. 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.* agosto de 2006;91(8):1046-51.
184. Muñoz-Torrero JFS, 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.* diciembre de 2011;54(6 Suppl):26S-32S.
185. 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.* junio de 2009;101(6):1112-8.
186. Barba R, Marco J, Martín-Alvarez H, Rondon P, Fernández-Capitan C, Garcia-Bragado F, et al. The influence of extreme body weight on clinical outcome of patients with venous thromboembolism: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost.* mayo de 2005;3(5):856-62.
187. Barba R, Zapatero A, Losa JE, Valdés V, Todolí JA, Di Micco P, et al. Body mass index and mortality in patients with acute venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* abril de 2008;6(4):595-600.

188. Mastroiacovo D, Dentali F, Micco P di, Maestre A, Jiménez D, Soler S, et al. Rate and duration of hospitalisation for acute pulmonary embolism in the real-world clinical practice of different countries: analysis from the RIETE registry. *European Respiratory Journal* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 17 de octubre de 2020];53(2). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/53/2/1801677>
189. Monreal M, Muñoz-Torrero JFS, Naraine VS, Jiménez D, Soler S, Rabuñal R, et al. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Am J Med.* octubre de 2006;119(10):851-8.
190. Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, Hernández L, Martín-Villasclaras JJ, Tolosa C, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur Respir J.* abril de 2012;39(4):862-8.
191. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 24 de mayo de 2012;366(21):1959-67.
192. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine.* 22 de noviembre de 2012;367(21):1979-87.
193. Simes J, Becattini C, Agnelli G, Eikelboom JW, Kirby AC, Mister R, et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation.* 23 de septiembre de 2014;130(13):1062-71.
194. Nieto JA, De Tuesta AD, Marchena PJ, Tiberio G, Todoli JA, Samperiz AL, et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and recent major bleeding: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost.* abril de 2005;3(4):703-9.
195. Montes-Santiago J, Lado Castro-Rial M, Guijarro Merino R, San Román Terán CM, Fernández-Capitán C, García-Bragado F, et al. [Current diagnosis of pulmonary embolism in Spain: ventilation-perfusion lung scan versus helical CT. Findings from the National Health Service and RIETE Registry]. *Med Clin (Barc).* 26 de abril de 2008;130(15):568-72.
196. Nuñez MJ, Villalba JC, Cebrián E, Visoná A, Lopez-Jimenez L, Nuñez M, et al. Venous thromboembolism in immobilized patients with dementia. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* agosto de 2012;130(2):173-7.
197. Arcelus JJ, Monreal M, Caprini JA, Guisado JG, Soto MJ, Nuñez MJ, et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* marzo de 2008;99(3):546-51.
198. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* noviembre de 2004;2(11):1892-8.
199. Bertoletti L, Righini M, Bounameaux H, López-Jiménez L, Tiraferri E, Visonà A, et al. Acute venous thromboembolism after non-major orthopaedic surgery or post-traumatic limb immobilisation. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* abril de



2011;105(4):739-41.

200. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* noviembre de 2009;7(11):1795-801.

201. Lecumberri R, Alfonso A, Jiménez D, Fernández Capitán C, Prandoni P, Wells PS, et al. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* octubre de 2013;110(4):834-43.

202. Linkins L-A, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2 de diciembre de 2003;139(11):893-900.

203. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E, Dalla Valle F, Piovela C, Pesavento R, et al. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* noviembre de 2010;8(11):2575-7.

204. Riva N, Bellesini M, Di Minno MND, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, et al. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2 de septiembre de 2014;112(3):511-21.

205. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* septiembre de 2014;44(3):694-703.

206. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schäfer K, et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 5 de mayo de 2014;111(5):996-1003.

207. Helmert S, Marten S, Mizera H, Reitter A, Sahin K, Tittl L, et al. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis.* 1 de agosto de 2017;44(2):169-78.

208. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 7 de agosto de 2014;124(6):955-62.

209. Nieto JA, Monreal M, RIETE Investigators. Recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 4 de noviembre de 2004;351(19):2015-8; author reply 2015-2018.

210. Lecumberri R, Soler S, Del Toro J, Barba R, Rosa V, Ciammaichella MM, et al. Effect of the time of diagnosis on outcome in patients with acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* enero de 2011;105(1):45-51.

211. Kyrle PA, Kammer M, Eischer L, Weltermann A, Minar E, Hirschl M, et al. The long-

term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(12):2402-9.

212. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Román P, Sánchez R, Tiberio G, et al. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* febrero de 2008;6(2):251-5.

213. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* septiembre de 2008;100(3):435-9.

214. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruíz-Gamietea A, López-Jiménez L, García-Bragado F, Quintavalla R, et al. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res.* abril de 2010;125 Suppl 2:S58-61.

215. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet.* 29 de julio de 2006;368(9533):371-8.

216. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 17 de junio de 2004;350(25):2558-63.

217. M R, Pm R, G M, F V, D A, G LG. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 1 de octubre de 2011;9(10):2115-7.

218. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopecna D, Zamorro C, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *European Respiratory Journal.* 1 de abril de 2011;37(4):762-6.

219. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2004;2(12):2152-5.

220. Cole CB, Russler-Germain DA, Ketkar S, Verdoni AM, Smith AM, Bangert CV, et al. Haploinsufficiency for DNA methyltransferase 3A predisposes hematopoietic cells to myeloid malignancies. *J Clin Invest.* 2 de octubre de 2017;127(10):3657-74.

221. Sano S, Oshima K, Wang Y, Katanasaka Y, Sano M, Walsh K. CRISPR-Mediated Gene Editing to Assess the Roles of Tet2 and Dnmt3a in Clonal Hematopoiesis and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 20 de 2018;123(3):335-41.

222. Burns SS, Kapur R. Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential as a Novel Risk Factor for Donor-Derived Leukemia. *Stem Cell Reports.* 11 de agosto de 2020;15(2):279-91.

## **TABLAS SUPLEMENTARIAS**



**Tabla S1** . Escalas de valoración del riesgo hemorrágico durante el tratamiento anticoagulante.

Escala	Puntuación	Riesgo
RIETE (2008)	Edad >75 años Creatinina >1,2 mg/dl (1,5) Anemia (1,5) Cáncer Presentación como EP Antecedente de sangrado (2)	Bajo (0) Moderado (1-4) Alto (>4)
HEMORR2HAGES	Edad >75 años Nefropatía o hepatopatía Enolismo Cáncer Plaquetopenia HTA mal controlada Ictus previo Genética (CYP2C9) Riesgo de caídas Antecedentes de sangrado (2)	Bajo (0-1) Moderado (2-3) Alto ( $\geq 4$ )
HAS-BLED (2010)	Edad >65 años HTA INR lábil Antiagregantes o AINE Enolismo ( $\geq 8$ U/semana) Nefropatía o hepatopatía Ictus previo Antecedente de sangrado (2)	Bajo (0-2) Moderado (NA) Alto ( $\geq 3$ )
ACCP 2016	Edad >65 años Edad >75 años Sangrado previo Cáncer Cáncer metastásico Insuficiencia renal Insuficiencia hepática Trombocitopenia Ictus previo Diabetes Anemia Terapia antiplaquetaria Control escaso de anticoagulantes Comorbilidad y capacidad funcional reducida Cirugía reciente Caídas frecuentes	Bajo (0) Moderado (1) Alto ( $\geq 2$ )

ACCP 2016 (continuación)	Abuso de alcohol AINE
<i>Di Nisio et al</i> (2016)	Persona mayor Raza negra Concentraciones bajas de hemoglobina Cáncer activo Antiagregante plaquetario o AINE

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; HTC: hematocrito; INR: *International Normalized Ratio*; SCA: síndrome coronario agudo; EP: tromboembolia pulmonar.

**Tabla S2 .** Principales escalas de valoración del riesgo de recurrencia de ETEV.

Escala	Ítems (1 punto, salvo especificación)	Riesgo de recurrencia de ETV
HER DOO2	Mujeres con: -Edad $\geq 65$ años -Signos de SPT -IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> -Dímero D $\geq 250$ $\mu$ g/l durante la anticoagulación	Al año: Bajo riesgo: $\leq 1$ punto 1.6% (IC95%: 0.3%-4.6%)
VIENNA	Sexo masculino TVP proximal EP  Dímero D (bajo anticoagulación)	A 1 y 5 años: Riesgo según nomograma: Bajo riesgo $\leq 180$ puntos 4.4% (IC95%: 2.7%-6.2%)
DASH	Dímero D anormal después de anticoagulación Edad $< 50$ años Sexo masculino Terapia hormonal	A 1, 2 y 5 años:  Bajo riesgo $\leq 1$ punto 3.1% (IC95%: 2.3-3.9)
ACCP 2016	Sexo masculino Dímero D positivo al mes de suspender el tratamiento anticoagulante oral	$\times 1.75$ respecto al sexo femenino $\times 2$ respecto a negativo
DAMOVES	Dímero D anormal durante el tratamiento anticoagulante Edad Mutación heterocigótica del factor V Leiden o del gen de la protrombina G20210A, o de ambos Obesidad Varices Factor VIII elevado	Bajo riesgo $< 11,5$ puntos $< 5\%$

TEP: tromboembolismo pulmonar; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; SPT: síndrome post- trombótico; TVP: trombosis venosaprofunda.

**ANEXOS**





Anexo 1- Variables recogidas en registro RIETE

<b>Datos basales de los pacientes</b>	edad sexo peso talla perímetro de la cintura frecuencia cardiaca tensión arterial sistólica frecuencia respiratoria  <u>Procedencia del paciente:</u> +Ingresado/ambulatorio. + UCI  <u>Tratamientos concomitantes:</u> +corticoides +antiinflamatorios no esteroideos +antiagregantes +psicofármacos +eritropoyetina +otros tratamientos.  <u>Ingreso hospitalario o no y número de días.</u>  <u>Presencia de hemorragia grave en el último mes.</u>  <u>Presencia de enfermedad arterial:</u> +antecedentes de infarto de miocardio o angina +isquemia cerebral +arteriopatía periférica sintomática +fumador activo +diabetes +hipertensión arterial +tratamiento con estatinas +otras
---------------------------------------	---

<b>Enfermedades concomitantes conocidas en el momento del diagnóstico</b>	<p> Insuficiencia cardiaca  Fibrilación auricular  Enfermedad pulmonar crónica  Cirrosis hepática  Esteatosis hepática  Hepatopatía crónica  Enolismo importante  Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Bechet  Arteritis de la temporal  Otras vasculitis  Artritis reumatoide  Espondilitis anquilosante, polimialgia reumática  Fibromialgia  Demencia  Depresión  Trastorno bipolar  Epilepsia  Esquizofrenia  Otras psicosis  Enfermedad de Parkinson  Retraso mental  Trombocitopenia crónica  Colitis ulcerosa  Enfermedad de Chron  Ulcus duodenal  Erosiones gástricas  Esofagitis  Hernia de hiato  Angiodisplasia  Enfermedad de Rendu-Osler  Varices esofágicas-hemoglobinopatías  Agenesia de vena cava  Enfermedad tiroidea  Sarcoidosis  Infección por VIH (virus de inmunodeficiencia Humana)  Otras enfermedades no arteriales </p>
---	---

<p><b>Diagnóstico</b></p>	<p><u>Síntomas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+tipo de síntomas (TVS, TVP, EP, TVP/EP, asintomático)</li> <li>+descripción (dolor en la extremidad, tos, tumefacción, hemoptisis, disnea, síncope, dolor torácico, fiebre, dolor abdominal, déficit neurológico focal, temperatura menor de 36, estado mental alterado)</li> </ul> <p><u>Características del TEP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+gammagrafía de ventilación/perfusión (normal, baja, mediana, alta probabilidad)</li> <li>+TAC (cociente por AngioTc y regurgitación de contraste en la vena cava inferior)</li> <li>+arteriografía (normal, alta probabilidad)</li> <li>+ecocardiograma (presión arterial pulmonar, visualización de trombo endocavitario; dilatación de aurícula derecha, diámetro de aurícula derecha, hipocinesia ventricular derecha, diámetro diastólico del ventrículo derecho, hipertrofia de ventrículo derecho, cociente entre diámetro diastólico ventrículo derecho e izquierdo, diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda, área de aurícula derecha, presión de aurícula derecha, derrame pericárdico, índice de excentricidad del ventrículo izquierdo diástole, tamaño de la cava inferior, colapsabilidad &gt;50 % de cava inferior, velocidad pico del jet tricuspídeo, TAPSE)</li> <li>+gasometría arterial (presión de oxígeno, presión de dióxido de carbono, saturación de oxígeno, si es basal o con oxigenoterapia)</li> <li>+electrocardiograma (frecuencia cardíaca, ritmo, bloqueo de rama derecha, S1Q3T3, T negativa en precordiales)</li> <li>+radiografía de tórax(normal, atelectasia, infarto pulmonar, cardiomegalia, aumento de densidad, derrame pleural, índice de redistribución vascular);</li> </ul> <p><u>Características de la TVP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ecografía del miembro</li> <li>+venografía</li> <li>+pletismografía</li> <li>+resonancia magnética o TAC</li> <li>+lado de la trombosis, bilateralidad</li> <li>+localización (extremidades superiores, extremidades inferiores por encima del hueco poplíteo o no, vena poplíteo, mesentérica, esplénica, senos venosos cerebrales, venas de la retina, vena</li> </ul>
---------------------------	---

<p><b>Diagnóstico</b> (continuación)</p>	<p>renal, otras venas).</p> <p><u>Características de la TVS:</u>          +localización          +diagnóstico por ecografía          +tipo de vena (safena interna, safena externa u otras), la distancia del trombo desde el cayado de la safena, la extensión de la trombosis, si existen o no múltiples venas afectas, si la TVS es bilateral o no, si es sobre vena varicosa, si es una TVS aislada o si existe trombosis migratoria.</p>
<p><b>Factores de riesgo para ETEV</b></p>	<p><u>Cáncer:</u>          +localización          +fecha de diagnóstico          +tratamiento oncológico en el momento del diagnóstico</p> <p><u>Cirugía en los dos últimos meses:</u>          +tipo de cirugía, laparoscópica o no          +fecha de la intervención          +si recibió profilaxis</p> <p><u>Inmovilización durante cuatro días o más por algún motivo no quirúrgico en los dos últimos meses:</u>          +motivo          +duración de la inmovilización          +lugar donde se realizó la misma, si fue en un centro de larga estancia, en el Hospital o en domicilio          +si recibió profilaxis o no          +motivos de la inmovilización (demencia-depresión, infección aguda, déficit motor permanente, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus agudo, neoplasia y trauma sin intervención especificando el tipo de trauma y otros motivos)</p> <p><u>Embarazo</u>          +trimestre          +tromboprofilaxis o no          +parto en los dos últimos meses</p> <p><u>Tratamiento hormonal:</u>          +estrógenos          +progestágenos          +moduladores de receptores de estrógenos... (en los últimos dos meses. Fecha de inicio del tratamiento, fármaco, vía de administración, suspensión al detectar la ETEV)</p>

<p><b>Factores de riesgo para ETEV (continuación)</b></p>	<p><u>Viaje de duración superior a seis horas en últimas tres semanas</u>          +tipo de transporte          +pasajero o conductor</p> <p><u>Varices en extremidades inferiores</u>  <u>Antecedente de TVP o EP:</u>          +número de episodios          +tiempo desde el último evento          + motivo del episodio anterior</p> <p><u>Antecedente de TVS.</u></p>
---	---

<p><b>Datos de laboratorio del evento tromboembólico (al diagnóstico)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-hemoglobina</li> <li>-leucocitos</li> <li>-plaquetas</li> <li>-fibrinógeno</li> <li>-tiempo de protrombina</li> <li>-d-dímero(técnica empleada, unidad de medida y valor)</li> <li>-creatinina</li> <li>-GOT; GPT; GGT; fosfatasa alcalina</li> <li>-troponina</li> <li>-BNP; proBNP</li> <li>-colesterol total. HDL; LDL</li> <li>-triglicéridos</li> <li>-homocisteína</li> <li>-portador de alguna trombofilia:</li> <li>+déficit de proteína C</li> <li>+déficit de proteína S</li> <li>+déficit de antitrombina</li> <li>+presencia de factor V Leiden</li> <li>+resistencia a la proteína C activada</li> <li>+síndrome antifosfolípido</li> <li>+hiperhomocisteinemia</li> <li>+mutación del gen de la protrombina G2A0210A</li> <li>+JAK2</li> <li>+otras alteraciones (elevación de factor VIII, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico, déficit de factor XII y elevación de factor IX y XI)</li> </ul>
---	---

<b>Datos laboratorio (seguimiento)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-dímero D tras la suspensión del tratamiento anticoagulante (hasta tres determinaciones)</li> <li>-creatinina (hasta tres determinaciones)</li> <li>-pruebas hepáticas (hasta en tres ocasiones)</li> <li>-diagnóstico posterior de trombofilia</li> </ul>
--	---

<b>Tratamiento</b>	<p><u>Tratamiento agudo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+principio activo (fármaco, dosis, fraccionada cada 12 horas o no)</li> <li>+reposo los tres primeros días</li> <li>+tromboembolectomía pulmonar</li> <li>+cirugía venosa, descompresión quirúrgica en caso de TVP de extremidad superior</li> <li>+trombolisis mecánica</li> <li>+sin tratamiento</li> </ul> <p><u>Tratamiento a largo plazo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+principio activo (fármaco, dosis, fraccionada cada 12 horas o no)</li> <li>+sin tratamiento</li> <li>+utilización de vendas o medias elásticas</li> <li>+cirugía venosa</li> </ul> <p><u>Tratamiento tras complicaciones</u></p> <p><u>Colocación de filtro en cava</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+fecha de colocación y retirada</li> <li>+complicación debida al filtro</li> </ul> <p><u>Controles de INR</u></p> <p><u>Tratamiento antiagregante</u></p>
--------------------	--

<b>Seguimiento del evento tromboembólico</b>	<p><u>Anticoagulación más allá de los tres meses desde el diagnóstico y motivo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ETEV de repetición</li> <li>+persistencia de trombosis</li> <li>+hipertensión arterial pulmonar</li> <li>+trombofilia</li> <li>+fibrilación auricular</li> <li>+neoplasia activa</li> <li>+decisión del paciente</li> </ul>
--	---

<p><b>Seguimiento del evento tromboembólico</b> (continuación)</p>	<p>+otros</p> <p><u>Si precisó ingreso con relación a algún evento adverso durante el seguimiento:</u></p> <p>+defunción +recidiva +hemorragia +fracturas óseas +reacción adversa +isquemia arterial</p> <p><u>Defunción</u></p> <p>+fecha +motivo +si se realizó autopsia</p> <p><u>Recidiva tromboembólica:</u></p> <p>+tipo de recidiva +localización +en caso de TVP si es ipsi o contralateral +método de confirmación +sí estuvo en relación con inmovilización más de tres días +sí estuvo en relación con una intervención quirúrgica</p> <p><u>Hemorragia:</u></p> <p>+localización +gravedad de la hemorragia +mayor o menor +si ha precisado transfusión sanguínea, complejo protrombínico, transfusión de plaquetas, factor VII recombinante, concentrado de factores, vitamina K, plasma fresco, sulfato de protamina +creatinina en el momento de la hemorragia +TTPA e INR en el momento de la hemorragia +tratamiento con AINE o antiagregantes +si se resuelve sin secuelas +si es letal o no</p> <p><u>Aparición de trombocitopenia:</u></p> <p>+cifra +manifestaciones clínicas +si comportó la suspensión de la anticoagulación +si se reinició el tratamiento al resolver la trombocitopenia</p> <p><u>Fracturas:</u></p> <p>+localización</p>
--	---

<p><b>Seguimiento del evento tromboembólico</b> (continuación)</p>	<p>+si fue espontánea o traumática +si se cambió el tratamiento anticoagulante</p> <p><u>Presencia de reacciones adversas</u> y si motivaron la suspensión del tratamiento:</p> <p>+prurito +urticaria +asma +rinitis +reacción anafilactoide +reacción vasoespásmica +reacción en el lugar de aplicación +alteraciones gastrointestinales +alteraciones cutáneas +hepatitis aguda +insuficiencia renal aguda</p> <p><u>Aparición de isquemia arterial:</u></p> <p>+infarto de miocardio +angina inestable +isquemia cerebral +isquemia aguda de miembros inferiores con amputación</p> <p><u>Datos en relación con la ETV en el embarazo:</u></p> <p>+anomalías en el parto o en el recién nacido +nuevo embarazo posterior a la trombosis y si se realizó profilaxis</p>
--	--

<p><b>Secuelas de la ETEV</b></p>	<p><u>Ecocardiograma</u> durante el seguimiento (6, 12, 24, 36 meses)</p> <p>+presión arteria pulmonar +visualización de trombo endocavitario +dilatación de aurícula derecha +diámetro de aurícula derecha +hipocinesia ventricular derecha +diámetro diastólico del ventrículo derecho +hipertrofia del ventrículo derecho +cociente entre diámetro diastólico ventrículos derecho e Izquierdo +diámetro anteroposterior aurícula izquierda +área de aurícula derecha +presión de la aurícula derecha estimada +derrame pericárdico +índice de excentricidad del ventrículo izquierdo +tamaño de la cava inferior</p>
-----------------------------------	---



<p><b>Secuelas de la ETEV</b> (continuación)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+colapsabilidad (&gt;50 %) de la cava inferior</li> <li>+velocidad pico del jet tricuspídeo</li> <li>+TAPSE (desplazamiento sistólico del anillo tricúspide)</li> </ul> <p>Persistencia de material trombótico o normalización en <u>TAC de control</u> (a los 3, 6, 12 y 24 meses)</p> <p><u>Ecografía</u> durante el seguimiento para valorar la trombosis residual y valoración de síndrome posttrombótico a los 12, 24 y 36 meses (úlceras venosas abiertas o cicatrizadas o puntuación <math>\geq 5</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+dolor (1 punto)</li> <li>+calambres (1 punto)</li> <li>+pesadez (1 punto)</li> <li>+prurito (1 punto)</li> <li>+parestias (1 punto)</li> <li>+edema (1 punto)</li> <li>+induración cutánea (1 punto)</li> <li>+hiperpigmentación (1 punto)</li> <li>+circulación venosa colateral (1 punto)</li> <li>+eritema (1 punto)</li> <li>+dolor en la pantorrilla a la presión (1 punto)</li> </ul>
--	--

<p><b>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)</b></p>	<p>Datos HPTEC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+sospecha</li> <li>+confirmación</li> </ul> <p>Pruebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+estudio hemodinámico</li> <li>+clase funcional NYHA</li> <li>+gammagrafía ventilación/perfusión de seguimiento</li> <li>+prueba de la marcha de 6 minutos</li> <li>+prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental en cicloergómetro</li> </ul> <p>Tratamiento farmacológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+tromboembolectomía pulmonar</li> <li>+tromboendarterectomía</li> <li>+angioplastia con balón</li> <li>+trasplante</li> </ul>
--	--