

# MORTALIDAD Y RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES ADULTOS: COHORTE PROSPECTIVA

## MORTALITY AND RECURRENCE OF VENOUS THROMBOEMBOLIC DISEASE IN ADULT PATIENTS: PROSPECTIVE COHORT

## MORTALIDADE E RECORRÊNCIA DA DOENÇA TROMBOEMBÓLICA VENOSA EM PACIENTES ADULTOS: COORTE PROSPECTIVA

Maria Lourdes Posadas-Martinez<sup>1</sup>, Vanina Laura Pagotto<sup>2</sup>, Maria Florencia Grande Ratti<sup>3</sup>, Veronica Alfie<sup>4</sup>, Diego Andresik<sup>5</sup>, Felipe Torres Gómez<sup>6</sup>, Diego Hernan Giunta<sup>7</sup>, Rosario Luxardo<sup>8</sup>, Marina Scolnik<sup>9</sup>, Fernando Javier Vazquez<sup>10</sup>.

Los coágulos que se generan en la sangre son los responsables de causar trombosis en todas las venas del cuerpo humano en especial a nivel de los pulmones y las piernas. Dentro del tratamiento de esta trombosis se usan medicamentos que disuelven los coágulos pero a su vez pueden causar hemorragias y otras complicaciones como recurrencia y la muerte. La personas más afectadas son los ancianos y por eso es un problema de salud importante para conocer en esta población.

### Conceptos clave:

#### A) ¿Qué se sabe sobre el tema?

La trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar son las presentaciones más frecuentes de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). En su evolución puede complicarse con recurrencias, sangrados y/o muerte. Su elevada incidencia en la población anciana que es habitualmente más frágil, hace que esta patología sea un importante problema de salud.

#### B) ¿Qué aporta este trabajo?

Este estudio aporta información sobre la ETV en los pacientes ancianos, un grupo poblacional muy vulnerable y en aumento por el incremento de la expectativa de vida poblacional.

### Resumen:

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una patología que aumenta con la edad. **Objetivo:** comparar la sobrevida de los ancianos y los jóvenes con un primer episodio de ETV aguda y sintomática. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Cohorte prospectiva de casos incidentes de ETV incluidos en el Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica venosa (NCT01372514) del Hospital Italiano de Buenos Aires entre 2012-2014, dividido en grupos jóvenes (17-64 años) y ancianos ( $\geq 65$  años). Todos los pacientes fueron seguidos anualmente para evaluar el tiempo a la recurrencia (progresión o nuevo evento sintomático de ETV) como eventos competitivos en contexto de muerte y sangrado mayor. Se presentaron los riesgos crudos (c) y ajustados (a). **RESULTADOS:** se incluyeron 446 pacientes, el 63% (292) fueron mayores de 65 años. La sobrevida fue menor en los ancianos comparados con los jóvenes ( $p 0.007$ ), a los 3 meses 87% vs 95% y al año 73% vs 87%, respectivamente. Los ancianos presentaron un HRc1,71 y HR a 1.68. La recurrencia global fue 5% (IC 95% 3-8) al mes, 6% (IC 95% 4-9) a los 3 meses, 8% (IC 95% 6-11) al año y 13% (IC 95% 9-18) a los dos años. No se encontró asociación entre la edad y la recurrencia sub hazard 0.8 (IC 0,34-1,86). El sangrado ocurrió en un 9% (39) de los pacientes. **CONCLUSIONES:** La mortalidad global en pacientes con ETV confirmada es mayor en la población anciana. No hubo diferencias en relación a la recurrencia de ETV, ni el sangrado y tampoco con la edad.

**Palabras clave:** tromboembolia; tromboembolia venosa; anciano

### Abstract:

**INTRODUCTION:** Venous thromboembolic disease (VTE) is a pathology that increases with age. **OBJECTIVE:** to compare the survival of the elderly and the young with a first episode of acute and symptomatic VTE. **MATERIALS AND METHODS:** Prospective cohort of incident VTE cases included in the Institutional Registry of Venous Thromboembolic Disease (NCT01372514) of the Italian Hospital of Buenos Aires between 2012-2014, divided into young groups (17-64 years old) and elderly (65 years old). All the patients were followed annually to assess the time to recurrence (progression or new symptomatic event of VTE) as competitive events in the context of death and major bleeding. Raw (c) and adjusted (a) risks were presented. **RESULTS:** 446 patients were included, 63% (292) were older than 65 years. Survival was lower in the elderly compared to the young ( $p 0.007$ ), at 3 months 87% vs. 95% and at one year 73% vs. 87%, respectively. The elderly had a HRc1.71 and HR at 1.68. The overall recurrence was 5% (95% CI 3-8) at one month, 6% (95% CI 4-9) at 3 months, 8% (95% CI) 6-11) at one year and 13% (95% CI 9-18) at two years. No association was found between age and recurrence sub hazard 0.8 (CI 0.34-1.86). Bleeding occurred in 9% (39) of the patients. **CONCLUSIONS:** The overall mortality in patients with confirmed VTE is higher in the elderly population. There were no differences in relation to the recurrence of VTE, or bleeding, and neither with age.

**Keywords:** thromboembolism; venous thromboembolism; aged.

### Resumo

**INTRODUÇÃO:** A doença tromboembólica venosa (TEV) é uma patologia que aumenta com a idade. **OBJETIVO:** comparar a sobrevida de idosos e jovens com um primeiro episódio de TEV agudo e sintomático. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Coorte prospectiva de casos de TEV incidentes incluídos no Registro Institucional de Doença Tromboembólica Venosa (NCT01372514) do Hospital Italiano de Buenos Aires entre 2012-2014, divididos em grupos jovens (17 a 64 anos) e idosos (65 anos) velho). Todos os pacientes foram acompanhados anualmente para avaliar o tempo de recorrência (progressão ou novo evento sintomático de TEV) como eventos competitivos no contexto de morte e sangramento grave. Os riscos brutos (c) e ajustados (a) foram apresentados. **RESULTADOS:** 446 pacientes foram incluídos, 63% (292) tinham idade superior a 65 anos. A sobrevida foi menor nos idosos em comparação aos jovens ( $p 0,007$ ), aos 3 meses 87% vs. 95% e aos um ano 73% vs. 87%, respectivamente. Os idosos apresentaram HRc1.71 e FC em 1,68. A recorrência geral foi de 5% (IC95% 3-8) em um mês, 6% (IC95% 4-9) em 3 meses, 8% (IC95%) 6-11) em um ano e 13% (IC95% 9-18) em dois anos. Não foi encontrada associação entre idade e recorrência sub-risco 0,8 (IC 0,34-1,86). Ocorreu sangramento em 9% (39) dos pacientes. **CONCLUSÕES:** A mortalidade geral em pacientes com TEV confirmado é maior na população idosa. Não houve diferenças em relação à recorrência de TEV ou sangramento e nem com a idade.

**Palavras-chave:** tromboembolia; tromboembolia venosa; idosos

1- Especialista en medicina interna. Doctorado en ciencias de la salud. Servicio de clínica médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

2- Especialista en medicina interna. Magister en investigación clínica. Servicio de clínica médica. Hospital Italiano de Buenos Aires

3- Especialista en medicina familiar. Magister en investigación clínica. Servicio de clínica médica. Hospital Italiano de Buenos Aires

4- Especialista en medicina interna. Magister en investigación clínica. Servicio de clínica médica. Hospital Italiano de Buenos Aires

5- Diego Andresik. Especialista en medicina interna. Servicio de clínica médica. Hospital Italiano de Buenos Aires

6- Especialista en medicina interna. Servicio de clínica médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. E-mail de contacto: [felipe.torres@hospitalitaliano.org.ar](mailto:felipe.torres@hospitalitaliano.org.ar) ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6727-7416>

7- Especialista en medicina interna. Doctorado en ciencias de la salud. Servicio de clínica médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

8- Especialista en medicina interna. Servicio de clínica médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

9- Especialista en medicina interna. Servicio de clínica médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

10- Especialista en medicina interna. Doctorado en ciencias de la salud. Servicio de clínica médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Recibido: 2019-12-23 Aceptado: 2020-06-16

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n3.27135>



© Universidad Nacional de Córdoba

## Introducción

Las manifestaciones más frecuentes de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) son el Tromboembolismo de Pulmón (TEP) y la Trombosis Venosa Profunda (TVP) de los miembros inferiores<sup>(1,2)</sup>. La ETV representa la causa más frecuente de mortalidad prevenible en pacientes hospitalizados<sup>(3)</sup>. Estudios poblacionales describen una incidencia de ETV en la población general de 1 a 2 casos cada 1000 personas-año<sup>(4,5)</sup>. Sin embargo, la incidencia de ETV se incrementa significativamente a medida que aumenta la edad de los pacientes, en particular en los mayores de 60 años<sup>(6)</sup>. El envejecimiento progresivo de la población<sup>(7)</sup> hace esperable que la carga de la ETV también se incremente. Es escasa la información sobre la evolución pronóstica de estos pacientes, en comparación con la población joven en Latinoamérica y en nuestro país en particular.

Se conoce que la evolución de la enfermedad puede complicarse con recurrencias (en particular al suspender la anticoagulación), sangrados y/o muerte<sup>(8)</sup>.

Si bien la recurrencia de ETV se reduce marcadamente una vez instaurado el tratamiento anticoagulante, vuelve a aumentar nuevamente ante la suspensión del mismo, y su incidencia varía dependiendo del factor de riesgo presente: entre 1 al 4% (en pacientes con factores de riesgo conocidos y transitorios), 10% en los casos no provocados (o idiopáticos) y 15 al 20% en pacientes con neoplasia activa por año<sup>(9)</sup>. Por otro lado, la hemorragia mayor, cuya frecuencia se encuentra entre 3 y 4%<sup>(9,10)</sup>, es la complicación más temida del tratamiento.

A pesar de estos riesgos, las recomendaciones actuales sugieren una duración del tratamiento no inferior a los 3 meses y en algunos casos, dependiendo del factor de riesgo predisponente, puede requerir tratamiento por un tiempo mayor, hasta incluso en forma permanente<sup>(7)</sup>. La mayoría de los scores de predicción de sangrado están desarrollados y validados en pacientes con otras indicaciones diferentes a la ETV (por ejemplo: fibrilación auricular o cardiopatías)<sup>(9,11)</sup>, mientras que para la ETV, los scores existentes<sup>(12,13)</sup>, tienen una capacidad de predicción subóptima, dificultando su utilidad en la práctica clínica habitual.

Los adultos mayores constituyen un grupo poblacional frágil, vulnerable y polimedcado. Esta fragilidad los coloca en una situación de riesgo de desarrollar, empeorar o perpetuar efectos adversos para su salud, debido a la disminución de su reserva fisiológica; esto se relaciona con mayor riesgo de evolucionar hacia la discapacidad y la dependencia, y en última instancia, hacia la muerte<sup>(4,5,14)</sup>.

Nuestro objetivo es comparar los pacientes jóvenes y ancianos con un primer evento de ETV aguda y sintomática confirmada, en evolución y pronóstico de la enfermedad en términos de sobrevida, recurrencia y sangrado.

## Materiales y métodos

Se diseñó una cohorte prospectiva de todos los pacientes consecutivos (internados y/o ambulatorios) mayores de 17 años que desarrollaron un episodio de ETV el cual se consideró como diagnóstico a la presencia de síntomas de etv con imagen diagnóstica de la misma, siendo para tep (angiografía pulmonar por tomografía computarizada, gammagrafía de ventilación-perfusión o angiografía pulmonar) y para tpv eco doppler. Se consideró recurrencia a la progresión sintomática de la etv 48 horas posteriores al inicio del tratamiento instaurado o a un nuevo evento de etv confirmado por imágenes. Los mismos fueron incluidos en el Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica (RIET) registrado en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01372514> entre el 1 de junio del 2012 al 31 mayo del 2014. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de ETV previo y los pacientes que no aceptaron la invitación a participar.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Italiano de Buenos Aires, un hospital de comunidad, universitario y de alta complejidad. Los pacientes fueron clasificados según la edad al momento del evento

en ancianos si tenían 65 años o más. EL RIET recolecta información sobre las características basales de los pacientes y del evento.

El tiempo a la muerte fue calculado como dato censurado, donde se definió al evento como muerte por todas las causas (si/no) y el tiempo a la ocurrencia del evento como la diferencia de tiempo calculada entre el evento de etv y la muerte en caso de evento si o hasta la fecha de último contacto si el evento fue no.

Para los eventos de recurrencia y sangrado, se consideró la muerte como evento competitivo. Se definió a la recurrencia de ETV como la detección confirmada objetivamente por un estudio diagnóstico de un evento nuevo de TVP o TEP, en un paciente que se encontraba incluido en el RIET por un caso de ETV índice. Se calculó el tiempo a la recurrencia (expresado en días entre la fecha del episodio de ETV y la recurrencia si presentó el evento o fecha de último contacto en caso de no presentarlo). Se consideró hemorragia mayor según la definición de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)<sup>(15)</sup>. Se calculó el tiempo al sangrado (expresado en días entre la fecha del episodio de ETV y el sangrado si presentó el evento o fecha de último contacto en caso de no presentarlo).

Para la detección de muerte y el primer episodio de recurrencia y sangrado mayor se siguió de manera estandarizada, a través de llamadas telefónicas estructuradas a los pacientes o su familiar o cuidador y por revisión de la historia clínica electrónica (HCE). Adicionalmente, al ser una cohorte dinámica y estimar el evento como dato censurado estadísticamente permite que cada paciente contribuya con sus datos hasta el tiempo que se siguió porque asume que hay proporcionalidad de riesgo. Si bien para este trabajo se consideró muerte por todas las causas y no se buscó la muerte específica, por otros trabajos de la cohorte sabemos que las tres principales causas de muerte de estos pacientes son cáncer, sepsis y evento tromboembólico (entre 4-7% de las muertes). El protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desvío estándar (SD) o mediana e intervalo intercuartilo 25%-75% (RIC) según la distribución de los datos. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta (N) y relativa en porcentajes. Se comparó el tiempo a la muerte por grupos de jóvenes y ancianos, se construyeron las curvas de Kaplan Meier y se evaluó la diferencia entre las mismas utilizando log-Rank test. Se ajustó por potenciales confundidores con regresión de Cox (testando la asunción del riesgo proporcional) para aquellas variables clínicamente relevantes. Se testeó la asociación de tiempo a la recurrencia y el tiempo al sangrado a través de un modelo de regresión de riesgos competitivos como una alternativa útil a la regresión de Cox en presencia de muerte como riesgo competitivo. Se estimó el coeficiente asociado a cada predictor y se presentó con el sub Hazard Ratio (HR) con su respectivo intervalo de confianza (IC). Se presentó el gráfico de riesgos competitivos por grupos de jóvenes y ancianos.

Se consideró estadísticamente significativas las probabilidades menores a 0.05. Se utilizó para el análisis estadístico el software Stata versión 13.0 Texas USA.

## Resultados

En el período del estudio se evaluaron 707 pacientes con ETV en el RIET, de los cuales se excluyeron 262 por tener antecedente de ETV. Para el análisis se incluyeron 445 pacientes que cumplieron con los criterios de un primer episodio de ETV confirmada. La mediana de seguimiento de la cohorte fue 51 meses (RIC 7-83). El 91% de los pacientes recibió algún tratamiento anticoagulante, 27 de los mismos fallecieron por estado de gravedad antes de recibir el tratamiento. Los 2 tratamientos anticoagulantes más frecuentes fueron: acenocumarol 59%(238), enoxaparina 32%(131), no hubo diferencias entre jóvenes y ancianos P: 0,57.

Un total de 77 pacientes recibieron filtro de vena cava inferior. Las dos principales causas de indicación fueron: cirugía 40%(30) y sangrado activo 26%(27). En los jóvenes 43%(19) cirugía, sangrado activo 34%(15) y neoplasia activa 11%(5).

En la tabla 1 se describen las características basales en el total de los pacientes y por grupo de ancianos y jóvenes.

**Tabla N° 1: Características basales de los pacientes con ETV 2012-2014 en general y por grupos de ancianos y jóvenes**

Características	Total N=445	Ancianos N=288	Jóvenes N= 157
Media de edad,años (SD)	67 (16.46)	77(6.9 )	49 (13.44)
Sexo femenino N (%)	243 (55%)	168 (58%)	75 (48%)
TVP N (%)	329 (74%)	205 (71%)	124 (79%)
TEP N (%)	170 (38%)	177(41%)	53 (34%)
Internación reciente N (%)	13 (37%)	109 (38%)	68(44%)
Cirugía mayor N (%)	159 (36%)	88 (31%)	71 (45%)
EPOC N (%)	46 (11%)	38 (14%)	8 (5%)
Insuficiencia cardíaca N (%)	44 (10%)	37 (13%)	7 (4%)
Insuficiencia renal N (%)	90 (20%)	62 (22%)	28 (18%)
Demencia N (%)	6 (3%)	5 (4%)	1 (2%)
Cáncer N (%)	189 (44%)	124 (45%)	65 (42%)
Filtro de VCI N (%)	56 (13%)	25 (9%)	31 (20%)
Causa Filtro VCI			
Anticoagulación N (%)	379 (86%)	243 (85%)	136 (87%)
Charlson Mediana (RIC)	2 (1-4)	2 (1-5)	2 (0-4)
Charlson mayor 2 N (%)	288 (65%)	192 (67%)	96 (61%)
<b>Factores de Riesgo</b>	provocado 442(99%) permanente 140(32%)	provocado 286(99%) permanente 103(36%)	provocado 156(99%) permanente 37 (24%)
Trombofilia N(%)	0,5%(2)	0	1%(2)
Plaquetopenia N(%)	1%(5)	1%(3)	1%(2)
Hepatopatía** N(%)	1%(4)	0	3%(4)

SD: desvío estándar; n: número absoluto; %: porcentaje; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VCI: vena cava inferior; ACO:anticoagulación,\*\* score Charlson

**Sobrevida**

La sobrevida global al mes fue 99% (IC 97-99), a los 3 meses 90% (IC 87-93), al año 78% (IC 74-82) y a los dos años 71% (IC 67-76). La sobrevida fue menor en los ancianos comparados con los jóvenes (p 0.007), siendo para los primeros al mes 98% (IC 95-99), a los 3

meses 87% (IC 83-91), al año 73% (IC 67-78) y a los dos años 66% (IC 60-71); mientras que en el grupo de jóvenes, la sobrevida al mes fue 97% (IC 93-99), a los 3 meses 95% (IC 91-98), al año 87% (IC 81-92) y a los dos años 81% (IC 74-87). En la figura 1, se muestran las curvas de sobrevida para jóvenes y ancianos.

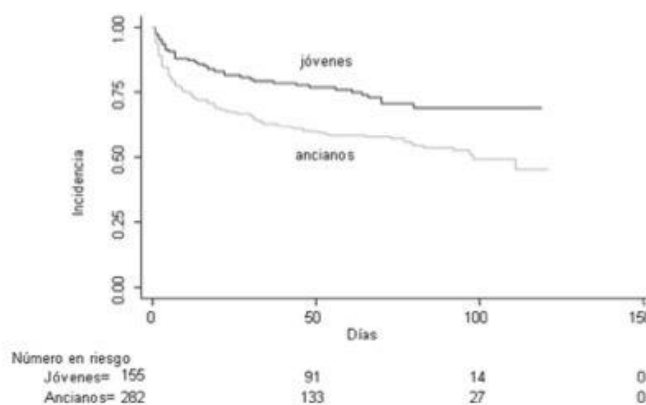


Figura N° 1. Sobrevida de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en el periodo 1 junio del 2012 al 1 junio del 2014

Comparados con los pacientes jóvenes, la sobrevida de los ancianos fue menor. Este riesgo mayor de muerte en los ancianos se mantuvo luego del ajuste por potenciales confundidores. En la tabla 2 se muestran los riesgos crudos y ajustados asociados al tiempo a la

muerte de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa confirmada en el período.

**Tabla 2. Factores asociados a la mortalidad en pacientes con ETV 2012-2014 N=445**

Variable	HR c	IC 95%	p	HR a	IC 95%	P
Ancianos	1.83	1.28-2.63	0.001	1.75	1.21-2.15	0.003
Charlson >2	3.25	2.16-4.89	<0.001	1.51	0.90-2.52	0.119
Internación reciente	1.48	1.08-2.03	0.014	1.23	0.89-1.70	0.208
Cáncer	3.84	2.73-5.41	<0.001	2.83	1.85-4.33	<0.001
EPOC	1.77	1.15-2.74	0.01	1.36	0.86-2.16	0.191

HRc: hazard ratio crudo; HRa: hazard ratio ajustado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

### Recurrencia

La recurrencia global al mes fue 2% (IC 95% 1-6), a los 3 meses 6% (IC 95% 3-11), al año 12% (IC95% 8-18) y a los dos años 17%(IC95% 12-24). No hubo diferencias en la recurrencia entre los pacientes jóvenes y los ancianos, subhazard 0.8 (IC 0.34-1.86)

En la figura 2 se muestran las curvas de recurrencia en contexto de muerte como evento competitivo para jóvenes y ancianos.

Al evaluar el tiempo a la recurrencia en contexto del evento competitivo muerte, no se encontró asociación entre la edad y la recurrencia; tampoco se encontraron factores asociados a la misma. En la tabla 3 se muestran los riesgos crudos y ajustados asociados al tiempo a la recurrencia de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en el período.

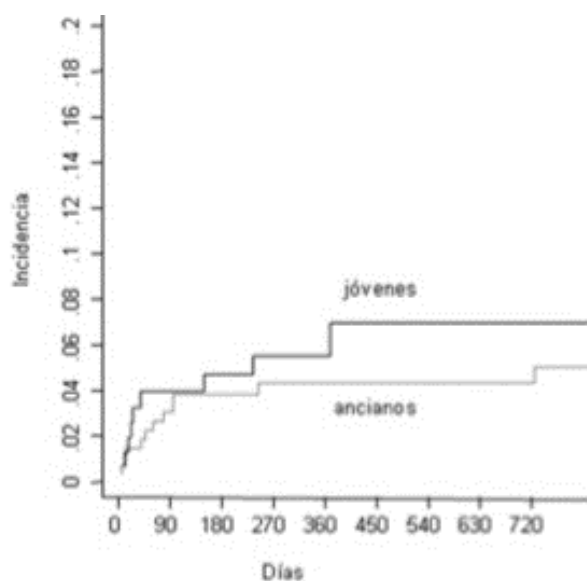


Figura N° 2. Tiempo a la recurrencia en contexto de muerte como evento competitivo de los pacientes con enfermedad tromboembólica.

**Tabla N° 3: Factores asociados al tiempo a la recurrencia de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en contexto de muerte como evento competitivo en el período 1-junio del 2012 al 1 junio del 2014 (n=445)**

Variable	Sub HR crudo	IC 95%	p	Sub HR ajustado	IC 95%	P
Ancianos	0.8	0.34-1.86	0.45	0.73	0.30-1.75	0.48
Charlson >2	1.04	0.44-2.45	0.93	1.59	0.60-4.22	0.35
Internación reciente	1.04	0.44-2.42	0.08	0.99	0.40-2.43	0.98
Cáncer	0.5	0.20-1.28	0.15	0.41	0.13-1.28	0.12
EPOC	1.41	0.41-4.79	0.59	1.48	0.41-5.28	0.55

HRc: hazard ratio crudo; HRa: hazard ratio ajustado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

### Sangrado mayor

No hubo diferencia en el sangrado mayor entre los pacientes jóvenes y los ancianos, siendo el sangrado global al mes de 0.7% (IC 95% 0.1-2) y a los 3 meses 15% (IC 95% 11-19).

En la tabla 4 se muestran los riesgos crudos y ajustados asociados al tiempo al sangrado de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa confirmada en el período.

**Tabla N° 4: Factores asociados al sangrado mayor en pacientes con ETV en contexto de muerte como evento competitivo 2012-2014 (n=445)**

Variable	SubHRc	IC 95%	p	SubHRa	IC 95%	P
Ancianos	1.59	0.58-4.38	0.35	1.98	0.67-5.84	0.22
Charlson >2	0.51	0.21-1.25	0.14	0.66	0.23-1.92	0.45
Internación reciente	0.76	0.28-2.02	0.58	0.83	0.26-2.62	0.75
Cáncer	0.27	0.78-0.93	0.04	0.37	0.09-1.43	0.15
EPOC	1.05	0.24-4.49	0.45	1.38	0.34-5.60	0.65

SubHRc: subhazard ratio crudo; SubHRa: subhazard ratio ajustado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

## Discusión

Este estudio demostró que localmente, en consonancia con otros reportes previos<sup>(6,11,15-16)</sup> que la edad avanzada no es sólo un factor de riesgo importante para desarrollar enfermedad tromboembólica venosa, sino que los ancianos tienen peor evolución en relación a la mortalidad global al compararlos como grupo con los pacientes jóvenes.

En este trabajo pudo observarse que en los pacientes jóvenes con ETV aguda y sintomática, la sobrevida fue mayor que la de los pacientes ancianos, manteniendo esa diferencia en los distintos períodos de tiempo (30 y 90 días, al año y a los dos años) de seguimiento.

Por otro lado, la mortalidad global observada en los pacientes ancianos de nuestra cohorte (43%), es superior a los datos publicados recientemente por Aujesky y col. de mortalidad global en pacientes ancianos con TEP en Suiza (9,4%). Es probable que esto sea debido a la mayor comorbilidad, en particular cáncer, que presentaron los pacientes de nuestro estudio<sup>(17)</sup>.

Los ancianos presentaron un riesgo de muerte 75% mayor que los pacientes jóvenes. La enfermedad oncológica activa fue un factor de riesgo independiente asociado a la muerte.

Otros estudios han demostrado que el cáncer es un factor de riesgo para muerte por ETV, esto puede sumarse a la edad, considerando que los pacientes ancianos tienen mayor comorbilidad que los pacientes jóvenes<sup>(17)</sup>.

Con respecto a la recurrencia, se observó un incremento de la misma a lo largo del tiempo, siendo 2% al mes y 17% a los 2 años. No se observaron diferencias entre la edad y la recurrencia. Tampoco se encontraron factores asociados a la misma

El sangrado mayor ocurrió en 39 (9%) pacientes, esto fue menor a lo registrado en otros estudios<sup>(18)</sup> y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre jóvenes y ancianos. Tampoco se observó un incremento de presencia hepatopatía o trombocitopenia como factores asociados a sangrado.

Dentro de las limitaciones del estudio encontramos que la forma de recolección del dato de recurrencia y sangrado, se recolectaron de la historia clínica electrónica y mediante el seguimiento telefónico de los pacientes con el posible sesgo de información tanto por parte del registro en la historia clínica, como del reporte del paciente. Esto podría eventualmente haber subestimado la frecuencia del evento. Si bien no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de recurrencias y sangrados mayores entre los pacientes jóvenes y ancianos, esto podría deberse a falta de poder del estudio. Varios estudios evidencian que la incidencia de ETV aumenta en los pacientes con mayor edad,<sup>(4-5,14)</sup> sin embargo, esta población de pacientes se encuentra en general subrepresentada en los estudios de ETV<sup>(11)</sup>, por lo que la información sobre la evolución pronóstica de estos pacientes es menor que en la población joven.

## Conclusión

Creemos que deben realizarse más estudios que incorporen específicamente pacientes ancianos, pues es un grupo poblacional muy vulnerable y en aumento constante por el incremento de la expectativa de vida poblacional.

### Limitaciones de responsabilidad

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

### Fuentes de apoyo

El trabajo no recibió financiamiento.

### Originalidad del trabajo

Ni este documento ni ninguna parte de su contenido ha sido enviado o aceptado para su publicación en otro lugar.

### Sesión de derechos

Se ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y para la traducción al inglés del manuscrito por parte de la RFCM.

### Participación de los autores

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores

## Bibliografía

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)*. *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S. doi: 10.1378/chest.08-0656.
2. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, Crowther M, Vandvik PO, Eikelboom JW, McDonagh MS, Lewis SZ, Gutterman DD, Cook DJ, Schünemann HJ. *Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):53S-70S. doi: 10.1378/chest.11-2288.
3. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. *Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study*. *Arch Intern Med*. 1998 Mar 23;158(6):585-93. doi: 10.1001/archinte.158.6.585.
4. Vázquez FJ, Posadas-Martínez ML, Vicens J, González Bernaldo de Quirós F, Giunta DH. *Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort*. *Thromb J*. 2013 Aug 1;11(1):16. doi: 10.1186/1477-9560-11-16.

5. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-93. doi: 10.1001/archinte.158.6.585.
6. Robine JM, Paccaud F. Nonagenarians and centenarians in Switzerland, 1860-2001: a demographic analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2005 Jan;59(1):31-7. doi: 10.1136/jech.2003.018663.
7. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica.* 2007 Aug;92(8):1107-14. doi: 10.3324/haematol.10234.
8. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H, Viering S, Nordlander S, Leijd B, Jonsson K-A, Hjorth M, Linder O, Boberg J. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 1996;51(1):29-30. doi: 10.1097/00006254-199601000-00015
9. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Singer DE. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jul 19;58(4):395-401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031.
10. Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):457-60. doi: 10.1001/archinte.159.5.457.
11. Greig MF, Rochow SB, Crilly MA, Mangoni AA. Routine pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in frail older hospitalised patients: where is the evidence? *Age Ageing.* 2013 Jul;42(4):428-34. doi: 10.1093/ageing/agt041.
12. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M; Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003 Aug 14;349(7):631-9. doi: 10.1056/NEJMoa035422.
13. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. *Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost.* 2008 Jul;100(1):26-31. doi: 10.1160/TH08-03-0193.
14. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med.* 1991 May;151(5):933-8.
15. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999 Apr 24;353(9162):1386-9. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5.
16. Robert-Ebadi H, Righini M. Diagnosis and management of pulmonary embolism in the elderly. *Eur J Intern Med.* 2014 Apr;25(4):343-9. doi: 10.1016/j.ejim.2014.03.009.
17. Zwierzina D, Limacher A, Méan M, Righini M, Jaeger K, Beer HJ, Frauchiger B, Osterwalder J, Kucher N, Matter CM, Banyai M, Angellillo-Scherrer A, Lämmle B, Egloff M, Aschwanden M, Mazzolai L, Hugli O, Husmann M, Bounameaux H, Cornuz J, Rodondi N, Aujesky D. Prospective comparison of clinical prognostic scores in elder patients with a pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2012 Nov;10(11):2270-6. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04929.x
18. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M; RIETE Registry. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. *Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost.* 2008 Sep;100(3):435-9.