



Repositorio Digital Institucional
"José María Rosa"

Universidad Nacional de Lanús
Secretaría Académica
Dirección de Biblioteca y Servicios de Información Documental

María Lourdes Posadas Martínez

Características clínicas de recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa post suspensión de anti coagulación en pacientes con un evento de trombosis venosa profunda en un hospital universitario de tercer nivel en el período 2013-2014: cohorte retrospectiva

Tesis presentada para la obtención del título de Maestría en Metodología de la Investigación Científica del Departamento de Humanidades y Artes

Director de Tesis

Fernando Vázquez

<https://doi.org/10.18294/rdi.2017.173291>

El presente documento integra el Repositorio Digital Institucional "José María Rosa" de la Biblioteca "Rodolfo Puiggrós" de la Universidad Nacional de Lanús (UNLa)

This document is part of the Institutional Digital Repository "José María Rosa" of the Library "Rodolfo Puiggrós" of the University National of Lanús (UNLa)

Cita sugerida

Posadas Martínez, M.L. (2015). *Características clínicas de recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa post suspensión de anti coagulación en pacientes con un evento de trombosis venosa profunda en un hospital universitario de tercer nivel en el período 2013-2014: cohorte retrospectiva* (Tesis de Maestría). Universidad Nacional de Lanús. Recuperada de

http://www.repositoriojmr.unla.edu.ar/download/Tesis/MaMIC/Posadas_M_Caracteristicas_2015.pdf

Condiciones de uso

www.repositoriojmr.unla.edu.ar/condicionesdeuso



www.unla.edu.ar
www.repositoriojmr.unla.edu.ar
repositoriojmr@unla.edu.ar

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LANUS
DEPARTAMENTO DE HUMANIDADES Y ARTE
TESIS DE MAESTRIA DE METODOLOGIA DE LA
INVESTIGACION CIENTIFICA



Título de Tesis: Características clínicas de recurrencia de la enfermedad tromboembólica venosa post suspensión de anticoagulación en pacientes con un evento de trombosis venosa profunda en un hospital universitario de tercer nivel en el periodo 2013 a 2014: cohorte retrospectiva.

Nombre del Maestrando: María Lourdes Posadas-Martínez

Nombre del director de tesis: Fernando Vázquez

Lugar: Hospital Italiano de Buenos Aires

Fecha: Octubre 2015

Dedicación

A Dios. A mis padres. A toda mi familia y amigos.

ABREVIATURAS

Abreviatura	Definición
δ	Chi-square test o Fisher test, según corresponda
μ	Mann-Whitney U test
%	Porcentaje
ACCP	American college of physicians
ACV	Accidente cerebrovascular
Angio TAC	Angio tomografía axial
CABA	Ciudad autónoma de Buenos Aires
Centello V/Q	Centellografía ventilación perfusión
DBT	Diabetes
DD	D-dímero
ECV	Enfermedad cardiovascular
Ej.	Ejemplo
Enf.	Enfermedad
EPOC	Enfermedad obstructiva crónica
ETV	Enfermedad Tromboembolia Venosa
Flia	Familiares
FR	Factores de riesgo
FVCI	Filtro de vena cava
HCE	Historia clínica electrónica
HIBA	Hospital Italiano de Buenos Aires
HR	Hazard Ratio (se interpreta como un riesgo relativo)
HTA	Hipertensión
IC	Insuficiencia cardiaca
IC 95%	Intervalo de Confianza del 95%

IMC	Índice de masa corporal
IR	Insuficiencia renal
lat/min	Latidos por minuto
mmHg	Milímetros de mercurio
N	Número
OR	Odds ratio
Prueba X^2	Prueba chi cuadrado
PS	Plan de Salud
RIC	Rango intercuartil
RIET(IRTVD)	Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica Venosa
RR	Riesgo relativo
SD	Desvío estándar
TEP	Tromboembolia de Pulmón
TVP	Trombosis Venosa Profunda
UBA	Universidad de Buenos Aires
Vs	versus

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad tromboembólica venosa (ETV) recurrente es una complicación severa, y puede ser fatal entre el 3,6% y el 10% de los pacientes. La recurrencia es más frecuente en pacientes con ETV idiopática. Un paciente con ETV idiopática tiene un riesgo del 5-15% de recurrencia de ETV durante el primer año después de la interrupción de la anticoagulación, y un riesgo del 30- 50% de recurrencia en los siguientes 5 a 10 años. En los pacientes con un evento ETV con un factor de riesgo (FR) transitorio, tienen un riesgo de recurrencia a los 24 meses del 3,3 por ciento por paciente-año. Actualmente, se reconocen FR clínicos asociados con mayor riesgo de recurrencia de ETV. Los pacientes con FR transitorios como la cirugía, trauma o embarazo presentan bajo riesgo de recurrencia y no se benefician con una duración prolongada de la anticoagulación. Los FR asociados a mayor recurrencia son la ausencia de un factor de un FR temporal, más de dos eventos trombóticos, sexo masculino, TVP residual, filtro de vena cava (FVCI) , uso de estrógeno, enfermedad neurológica con déficit motor, cáncer activo, enfermedad inflamatoria intestinal, Insuficiencia renal crónica. Así mismo, el sitio del primer episodio de ETV parece influir en la tasa de recurrencia siendo de menor a mayor frecuencia TVP, TEP, y TEP combinado con TVP.

Es limitado el conocimiento sobre las características asociadas a la recurrencia de ETV a nivel local.

Objetivo: Evaluar la asociación entre los factores clínicos y la recurrencia de ETV en los pacientes con un episodio de TVP post suspensión de anticoagulación incluidos en el Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica (RIET) en el periodo 2013 a 2014.

Métodos: Se diseñó una cohorte retrospectiva de todos los pacientes consecutivos mayores de 17 años con un episodio de trombosis venosa profunda (TVP) durante el periodo del 1 de enero 2013 y el 31 de diciembre 2014. Se recolectaron datos clínicos como características demográficas, los factores de riesgo de ETV y enfermedades coexistentes. Recurrencia o nuevo episodio de ETV fue el resultado primario.

Resultados: Se incluyó 1405 pacientes en el periodo de 24 meses, se excluyeron los pacientes que presentaban sospecha de trombo embolismo de pulmón, quedando para el análisis 504. El 9% (45/504) de los pacientes con TVP presentaron como complicación al seguimiento un nuevo episodio de enfermedad tromboembólica venosa. Las personas que recurrieron fueron aquellos que presentaban más antecedente de enfermedad trombótica previo (11% vs 3,9%, p 0,04) y antecedente de internación previa (60% vs 41%, 0,02) y cirugía mayor al momento del evento (60% vs 39,9%, p 0,01). Al comparar la presencia de comorbilidades no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Conclusión: En esta tesis se ha presentado la recurrencia de ETV en pacientes con un episodio de TVP, con una frecuencia del 9% similar a otros estudios. Se identificaron tres factores asociados a recurrencia: enfermedad trombótica previa, antecedente de internación previa y cirugía mayor al momento del evento.

El conocimiento sobre las características asociadas a la recurrencia de ETV a nivel local son de gran importancia clínica determinar aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia.

Palabras claves: recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa- enfermedad tromboembólica venosa- trombosis venosa profunda

I. Tabla de Contenido

ABREVIATURAS	3
RESUMEN.....	5
INTRODUCCION	11
CAPITULO I.....	14
CAPITULO II	16
MARCO TEORICO	16
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA	16
Definición y epidemiología de la ETV	16
Factores asociados al desarrollo de ETV	18
ANTECEDENTES DEL TEMA	21
RECURRENCIA DE ETV	21
Epidemiología de la recurrencia como complicación de la ETV	21
Factores clínicos asociados a la recurrencia de enfermedad tromboembólica	21
CAPITULO III.....	23
METODOLOGÍA DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN	25
ENFOQUE CUANTITATIVO DE LA INVESTIGACIÓN	28
CAPITULO IV.....	30
MATERIALES Y MÉTODOS	30
Diseño	30
Unidad de análisis	31
Población.....	31
Criterios de selección	31
Ámbito	32
Variables a evaluar	33
Operacionalización de las variables	35
Gestión de datos	47
Recolección de datos.....	48
Muestra y Técnica de muestreo.....	49
Análisis estadístico.....	50
Estadística descriptiva	50

Estadística bivariada.....	50
Consideraciones éticas.....	51
Equipamiento y recursos necesarios.	52
Cronograma.....	53
CAPITULO V.....	54
RESULTADOS	54
Pacientes con ETV del estudio.....	54
1.1. Características basales de todos los pacientes con trombosis venosa profunda.....	55
1.1.1. Características demográficas.....	55
1.1.2. Signos Vitales.....	55
1.1.3. Factores de riesgos para ETV.....	55
1.1.4. Comorbilidades (no identificadas como factores de riesgo para ETV).....	56
1.1.5. Distribución de factores de riesgo de los pacientes con trombosis venosa profunda	58
1.1.6. Características del evento de TVP.....	59
1.2. Incidencia de recurrencia	60
1.3. Comparación de los factores clínicos por pacientes con recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y sin ella.....	61
1.3.1. Comparación de factores de riesgos para ETV de los pacientes con TVP con recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y sin ella.....	63
1.3.2. Comparación de comorbilidades (no identificadas como factores de riesgo para ETV) de los pacientes con TVP con recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y sin ella a	63
1.3.3. Comparación de la distribución de factores de riesgo de los pacientes con TVP con recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y sin ella.....	63
CAPITULO VI.....	64
DISCUSION	64
Incidencia de recurrencia	64
Características de los pacientes con TVP.....	65
Recurrencia y factores clínicos	66
CAPITULO VII.....	70
CONCLUSIONES E IMPLICANCIAS	70
Anexos.....	74
ANEXO 1 –APROBACION DEL COMITE DE ETICA	75

CONSENTIMIENTO DEL REGISTRO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

79

ANEXO-2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PUB MED 80

BIBLIOGRAFIA..... 81

II. Lista de Tablas

Tabla 1 - Densidad de incidencia de enfermedad tromboembólica venosa y trombosis venosa profunda cruda de pacientes pertenecientes al plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires periodo 2006-2012 y ajustadas, expresada cada 1000 personas año (adaptado de (28)).	18
Tabla 2 - Operacionalización de variables utilizadas	35
Tabla 3 - Cronograma de tesis.....	53
Tabla 4 - Características basales de los pacientes con trombosis venosa profunda incluidos en el RIET, en el periodo 2013 a 2014 (n=504)	57
Tabla 5 - Comparación de los factores clínicos de pacientes con trombosis venosa profunda incluidos en el RIET con recurrencia de ETV y sin ella (n=504), en el periodo 2013 a 2014.....	62

III. Lista de Figuras

Figura 1 – Densidad de incidencia de enfermedad tromboembólica venosa, trombosis venosa profunda y tromboembolismo de pulmón por grupo etario expresada cada 1000 personas año en pacientes pertenecientes al plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires periodo 2006-2012 (28).	17
Figura 2 - Gestión de datos	48
Figura 3 - Factores de riesgo para TVP (n=504), RIET 2013 a 2014	58
Figura 4 -Ámbito de desarrollo de la TVP (n=504), RIET 2013 a 2014	59
Figura 5- Recurrencia de TVP (n=504), RIET 2013 a 2014	60

INTRODUCCION

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es la causa más frecuente de mortalidad prevenible en pacientes hospitalizados (1). El Tromboembolismo de Pulmón (TEP) y la Trombosis Venosa Profunda (TVP) de los miembros inferiores son dos manifestaciones de la misma enfermedad, la ETV.

Una de las complicaciones más severas es la ETV recurrente que puede ser fatal entre el 3,6% y el 10% de los pacientes.

La heparina se recomienda como tratamiento inicial para la ETV dado que mejora la supervivencia después del TEP y reduce la extensión asintomática de la TVP y posiblemente la recurrencia de VTE a 3 meses (2). Si bien la duración del tratamiento de anticoagulación está bien definido en la mayoría de los casos a 3 meses, hay situaciones especiales donde la duración del tratamiento no está claro (por ejemplo: VTE recurrente, VTE idiopática, pacientes con un factor de riesgo permanente como cáncer activo, síndrome antifosfolípido, etc.) (3-5). Sin embargo, la anticoagulación aumenta también el riesgo de sangrado.

La recurrencia es más frecuente en pacientes con determinadas características como la ETV sea idiopática y en aquellos con antecedentes de ETV (6). Un paciente con ETV idiopática tiene un riesgo del 5-15% de recurrencia de ETV durante el primer año después de la interrupción de la anticoagulación, y un riesgo del 30- 50% de recurrencia en los siguientes 5 a 10 años (7-9). En los pacientes con un evento ETV asociado con un FR transitorio, tienen un riesgo de recurrencia a los 24 meses del 3,3 por ciento por paciente-año (10). Es de gran importancia clínica determinar aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia, a través de factores asociados a la misma y modificar así la estrategia terapéutica.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires, desde el 2006 funciona un registro de enfermedad tromboembólica venosa. El equipo del RIET está formando por personal de salud que

investiga y trabaja en lo asistencial con este tipo de trabajo: estudiantes de medicina, bioquímicos, especialistas en diagnóstico por imágenes, hematólogos y clínicos.

En este contexto, una de las preguntas que surge es la de esta tesis: Cuáles son los factores clínicos asociados a la recurrencia de ETV en aquellos pacientes con un evento de TVP incluidos en el RIET en el periodo 2013 a 2014 entre los 30 días y el año después suspendida la anticoagulación.

A fin de resolver este problema, se diseña e implementa un trabajo de investigación específico. Dado que el RIET recolecta de manera sistemática todos los casos con ETV y lo sigue de manera semestral para ver complicaciones relacionados con la enfermedad y con el tratamiento. Para responder esta pregunta se tomarán los casos de TVP del RIET, el recorte del periodo (2013 a 2014) es debido a la estabilidad de definiciones y formas de recolección de los datos correspondientes al seguimiento.

A nivel local es limitado el conocimiento sobre los factores clínicos asociados a la recurrencia de ETV y dado que es una enfermedad frecuente con alta morbi-mortalidad es de gran importancia clínica determinar aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia de ETV en aquellos pacientes con un evento de TVP entre los 30 días y el año después suspendida la anticoagulación incluidos en el RIET en el periodo 2013 a 2014.

Para poder resolver el problema, la presente tesis se ha estructurado en siete capítulos y dos anexos.

Una vez establecido y delimitado el problema de estudio, en la introducción, en el primer capítulo se define la hipótesis, los objetivos generales y específicos.

A continuación en los dos siguientes capítulos se mostrará el enfoque del objeto de estudio a través del marco teórico y el marco metodológico. El segundo capítulo desarrolla los antecedentes del tema y el marco teórico. Se revisa la literatura y se construye la perspectiva teórica desde la enfermedad tromboembólica venosa, con su epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico hasta la recurrencia de ETV como complicación.

El tercer capítulo menciona las perspectivas generales metodológicas, con un enfoque predominantemente cuantitativo de la investigación.

El cuarto capítulo considera el diseño metodológico específico de la tesis: estudio descriptivo, retrospectivo e intensivo. Se señala la operacionalización de las variables que

se consideraron relevantes y necesarias para esta investigación. Posteriormente se define el modelo de procesar y analizar la información recolectada. Es decir, se profundiza en la validación empírica y en la validación operativa, entendiendo que las hipótesis sustantivas desarrolladas y argumentadas a lo largo de esta tesis componen la validación conceptual y la producción escrita se instituye como validación expositiva. Mediante este diseño se somete a prueba la hipótesis.

En el quinto capítulo se analiza según el proceso definido en el capítulo anterior la aproximación empírica del objeto de estudio: identificando las variables clínicas asociada a la recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con un episodio de trombosis venosa profunda en miembros inferiores. El abordaje principalmente cuantitativo en esta instancia. Se utiliza la estadística descriptiva univariada y bivariada.

En el capítulo seis se discuten los resultados y se exponen las interpretaciones de los hallazgos y la contrastación con otros estudios.

Para finalizar en el capítulo siete con una reflexión a modo de conclusión de la tesis señalando los aportes que esta tesis pueda hacer al campo del conocimiento de este tema. Se mencionan posibles usos a nivel del paciente, del médico y de la salud pública que se desprenden de los resultados.

Con respecto a los dos anexos incluyen: el primero la documentación del comité de ética (CEPI) y el segundo estrategia de búsqueda bibliográfica.

CAPITULO I

En este primer capítulo se introduce y se definen: la hipótesis, los objetivos generales y específicos.

La hipótesis de esta tesis es descriptiva (11) dado que busca responder si las características clínicas guardan relación con la recurrencia de ETV en los pacientes con un episodio de TVP luego de suspendida la anticoagulación (11, 12).

A continuación de la hipótesis se exponen los objetivos que van a guiar la organización del proceso y a establecer la formulación y la gestión de la tesis (13). La formulación del objetivo general apunta a una formulación más conceptual y los específicos estipulan el detalle de la estrategia empírica para alcanzar al objetivo general.

HIPOTESIS

Existen factores clínicos como sexo, comorbilidades y factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa que están asociadas a mayor o menor recurrencia de ETV en los pacientes con un episodio de trombosis venosa profunda entre los 30 días y el año después suspendida la anticoagulación.

La lógica que se aplica en el enfoque cuantitativo es la lógica deductiva, de lo general a lo particular (de las leyes y teoría a los datos) de esta investigación (14). Para contrastar la hipótesis se utilizara un método hipotético deductivo (11, 15).

La hipótesis se someterá a prueba mediante el empleo de diseño de investigación con enfoque cuantitativo, “si los resultados confirman la hipótesis o son congruente con estas, se aporta evidencia a su favor. Si se refutan, se descarta en búsqueda de mejores explicaciones y nuevas hipótesis”(14). Se aceptan o se rechazan dependiendo del grado de certeza (probabilidad).

OBJETO DE ESTUDIO

Factores clínicos asociados a la recurrencia de ETV entre los 30 días y el año después de la suspensión de la anticoagulación en aquellos pacientes con un episodio de TVP.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la asociación entre los factores clínicos y la recurrencia de ETV entre los 30 días y el año después suspendida la anticoagulación en los pacientes con un episodio de TVP incluidos en el Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica (RIET) en el periodo 2013 a 2014.

Objetivos específicos:

- Describir la incidencia de recurrencia entre los 30 días y el año después suspendida la anticoagulación en pacientes con antecedentes de un episodio de TVP incluidos en el Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica (RIET) en el periodo 2013 a 2014.
- Describir los factores clínicos de los pacientes con un episodio de TVP incluidos en el Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica (RIET) en el periodo 2013 a 2014.

CAPITULO II

En el presente segundo capítulo se desarrolla los antecedentes del tema y el marco teórico donde se constituye el objeto teórico, para luego pasar al objeto empírico a través de las matrices de datos y la implementación operativa, produciendo datos para dar respuesta al problema. La interfaz entre ambos objetos (el teórico y el empírico) está dada por la hipótesis.

Para construir el objeto teórico se revisará la enfermedad tromboembólica venosa, con su epidemiología, factores de riesgo, diagnóstico y la recurrencia de ETV como complicación.

MARCO TEORICO

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Definición y epidemiología de la ETV

La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es la causa más frecuente de mortalidad prevenible en pacientes hospitalizados (1), representando del 5-10% de las todas las muertes intrahospitalarias (16, 17) El Tromboembolismo de Pulmón (TEP) y la Trombosis Venosa Profunda (TVP) (18) de los miembros inferiores son dos manifestaciones de la misma enfermedad, la ETV.

La incidencia acumulada de un primer episodio entre 0,71 y 1,17 casos por cada 1000 personas según diferentes series (18-24). En Argentina, se hay dos estudios que han relevado la frecuencia de esta enfermedad: Mazzei y Vázquez y col. Mazzei reportó una frecuencia de ETV de 0,92 y una incidencia de TEP de 0,40 (25) en todos los ámbitos de

desarrollo. Vázquez y col. en un sistema de atención médica prepaga cerrada del Hospital Italiano de Buenos Aires señaló una incidencia cruda de ETV fue de 1,65 (IC 95%: 1,56 a 1,75) por 1000 personas-año (26, 27) (28). A continuación, en la figura se muestra la densidad de incidencia cruda cada mil personas año (ver Figura 1 dibujo adaptado de (28)). Se puede observar como la misma aumenta con la edad, siendo 0,1 casos de ETV cada mil personas año para la década de los veinte años para llegar a 5,9 casos de ETV cada mil personas año después de los 80 años. Guardando la misma relación de aumento de la incidencia de eventos para la TVP, de 0,1 a 4,6 respectivamente para cada la década de los 80.

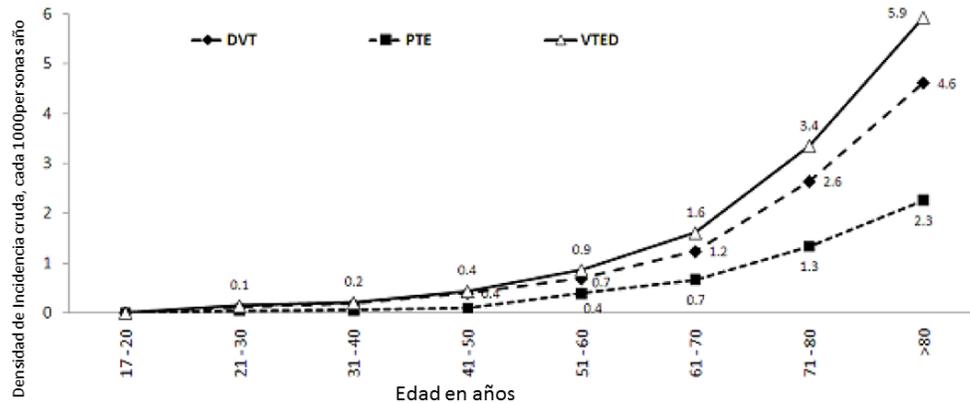


Figura 1 – Densidad de incidencia de enfermedad tromboembólica venosa, trombosis venosa profunda y tromboembolismo de pulmón por grupo etario expresada cada 1000 personas año en pacientes pertenecientes al plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires periodo 2006-2012 (28).

Al calcular la densidad de incidencia ajustada a la población de la ciudad de Buenos Aires es de 0,90 (IC del 95% acciones: 0,84 a 0,95) para la ETV, 0,71 (IC 95%: 0,66 a 0,76) para la TVP, y 0,34 (IC 95%: 0,31 a 0,37) para el TEP (28). Este descenso entre las tasas de incidencias crudas y las ajustadas, se debe a que la estructura de la población de la prepaga es más añosa que la de CABA, y a que la ETV una enfermedad más frecuente en la vejez.

En la siguiente en la Tabla 1, se muestran las comparaciones de las densidades de incidencia crudas y ajustadas por distintas poblaciones (adaptado de (28)).

Tabla 1 - Densidad de incidencia de enfermedad tromboembólica venosa y trombosis venosa profunda cruda de pacientes pertenecientes al plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires periodo 2006-2012 y ajustadas, expresada cada 1000 personas año (adaptado de (28)).

	DI cruda	Ajustada por Argentina (censo 2010)	Ajusta por Ciudad de Buenos Aires (censo 2010)	Ajustada por Europa	Ajustada por standard mundial de Segi
ETV	1,65	0,60	0,9	0,65	0,45
TVP	1,3	0,48	0,71	0,52	0,36

Factores asociados al desarrollo de ETV

La ETV se desarrolla por alteración de al menos 1 de los 3 factores subyacentes (triada de Virchow) (29): daño vascular endotelial, estasis sanguínea, y la hipercoagulabilidad de la sangre. Los factores de riesgo de ETV reflejan estos mecanismos fisiopatológicos subyacente. Existen pruebas convincentes de que el riesgo de desarrollar ETV aumenta en proporción al número de factores de riesgo.

Los factores de riesgo (30, 31) incluyen: aumento de la edad, la inmovilidad prolongada, malignidad, cirugía mayor, trauma múltiple, antecedentes de ETV previo, enfermedades médicas importantes (como infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria aguda), la utilización de hormonoterapia (píldoras anticonceptivas orales, terapia de reemplazo hormonal), cáncer - especialmente los adenocarcinomas metastásicos: estados de hipercoagulabilidad adquiridos (lupus anticoagulante y anticuerpos antifosfolípidos, hiperhomocisteinemia, disfibrinogenemia, trastornos mieloproliferativos como policitemia vera) o estados de hipercoagulabilidad heredados (resistencia a la proteína C (mutación del

factor V Leiden), deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, la deficiencia de antitrombina , mutación del gen de la protrombina).

Los factores de riesgo tienen distinto riesgo y fuerza para el desarrollo de un episodio de ETV. Anderson y col (30), muestran a modo de ejemplo una lista de factores con sus respectivos OR (odds ratio) a medida que el OR aumenta mayor es el riesgo y la fuerza de asociación con el evento de ETV. A continuación se muestra una lista con los factores de riesgo categorizados con sus OR (adaptación (30)).

Factores de riesgo fuertes (OR>10)

- Fractura de cadera o de pierna
- Reemplazo de cadera o de rodilla
- Cirugía mayor
- Trauma mayor

Factores de riesgo moderado (OR 2-10)

- Cirugía artroscópica de rodilla
- Catéter central venosa
- Quimioterapia
- Insuficiencia cardíaca o insuficiencia respiratoria
- Terapia de reemplazo hormonal
- Cáncer
- Antecedentes de ETV previa
- Trombofilia
- Postparto/embarazo

Factores de riesgo débiles (OR<2)

- Inmovilidad
- Edad
- Cirugía menor
- Obesidad

Los factores de riesgo para ETV pueden ser provocados o no provocados cuando no hay causa identificable o evento que provoque la ETV. A su vez, los factores de riesgo provocados se pueden clasificar según las condiciones temporales o permanentes que favorecen al desarrollo del evento de ETV (ejemplo: temporales: cirugía mayor, trauma y permanentes: cáncer, parálisis de un miembro por ACV). También, pueden clasificarse en hereditarias o no hereditarias. Las trombofilias hereditarias son aquellas que presentan una tendencia genética a desarrollar evento de ETV siendo las más frecuentes el factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina 20210A, deficiencia de proteína C y S, deficiencia de antitrombina.

Muchos pacientes al momento del episodio de ETV presentan más de un factor de riesgo, solo el 11% en esta cohorte de Worcester presentaba solo un factor de riesgo al momento de la ETV y el 89% presentaba más de 2 factores de riesgo (32). Además, la coexistencia de factores hereditarios y provocados se asocia a menudo en un mismo paciente.

Una aclaración importante, es que la terminología con respecto a los factores de riesgo es variable dependiendo de la literatura. Algunos autores, clasifican de factores de riesgo como idiopática cuando no existen factores de riesgo clínicamente presentes, factores de riesgo transitorio y permanente. Mientras que otros en provocadas (ya sea por un factor de riesgo transitorio o permanente) y no provocadas (o idiopáticas).

Con respecto a la TVP, en particular, su localización está asociada con algunos factores de riesgo en particular y con distinto pronóstico. La TVP de la extremidad inferior se subdivide según su localización en distal (venas de la pantorrilla) o proximal (venas poplítea, femorales o ilíaca). La TVP proximal es de mayor importancia clínica, ya que se asocia más frecuentemente con factores de riesgo (FR) más graves (por ejemplo, cáncer activo, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, edad > 75), mientras que la TVP distal se asocia más a menudo con factores de riesgo transitorios (por ejemplo, cirugía reciente de rodilla, la inmovilidad, viajes prolongados, etc.). Más del 90% de los casos de TEP agudo se deben a émbolos del extremo proximal de las venas de las extremidades inferiores, y la tasa de mortalidad de TVP proximal es mayor que de la TVP distal (33).

ANTECEDENTES DEL TEMA

RECURRENCIA DE ETV

Epidemiología de la recurrencia como complicación de la ETV

La ETV recurrente es una complicación severa, y puede ser fatal entre el 3.6% y el 10% de los pacientes.

Prandoni y col (34) en una cohorte prospectiva de pacientes con TVP encontró una recurrencia de 8,6% a los 6 meses y 30,3% a los 8 años. Cushman y col (35) encontraron que la recurrencia global fue de 7,7% y 7,8% en pacientes con ETV idiopática, y los pacientes con cáncer subía a 14% por año. Adicionalmente, Hansson y col (36) encontraron recurrencia de 7 y 22% al año y 5 años respectivamente. Heit y col (37) encontraron una recurrencia de 10,1%, 13% y 30% a los 6 meses, año y 10 años respectivamente. Adicionalmente, varios estudios han demostrado que el riesgo aumenta inmediatamente con el diagnóstico de TVP en un 85% y 66% para el TEP (36-38). La recurrencia es más frecuente en pacientes con ETV idiopática (6). Un paciente con ETV idiopática tiene un riesgo del 5-15% de recurrencia de ETV durante el primer año después de la interrupción de la anticoagulación, y un riesgo del 30- 50% de recurrencia en los siguientes 5 a 10 años (7-9) En los pacientes con un evento ETV con un FR transitorio, tienen un riesgo de recurrencia a los 24 meses del 3,3 por ciento / paciente-año(10).

Factores clínicos asociados a la recurrencia de enfermedad tromboembólica

Actualmente, se reconocen FR clínicos asociados con mayor riesgo de recurrencia de ETV. Los pacientes con FR transitorios como la cirugía, trauma o embarazo presentan bajo riesgo de recurrencia y no se benefician con una duración prolongada de la anticoagulación (39). Al ser transitorios, una vez que se suspende la anticoagulación y desaparece el factor transitorio, el riesgo es bajo dado que pasa a ser el mismo que el resto de la población de

esa edad y ese sexo. Los FR asociados a mayor recurrencia son la ausencia de un factor de un FR temporal, más de dos eventos trombóticos, sexo masculino, TVP residual, filtro de vena cava (FVCI) , uso de estrógeno, enfermedad neurológica con déficit motor , cáncer activo, enfermedad inflamatoria intestinal, Insuficiencia renal crónica (37, 40-42). Así mismo, el sitio del primer episodio de ETV parece influir en la tasa de recurrencia siendo de menor a mayor frecuencia TVP, TEP, y TEP combinado con TVP. Además, la recurrencia suele ser en el mismo lugar que la primera manifestación en el 80% de los casos.

La mayoría de los datos corresponden a estudios realizados en Europa o Estados Unidos. La originalidad de la propuesta es que actualmente es limitado el conocimiento sobre las características asociadas a la recurrencia de ETV a nivel local y dado que es una enfermedad frecuente con alta morbilidad y mortalidad es de gran importancia clínica determinar aquellos pacientes con mayor riesgo de recurrencia de ETV entre los 30 días y el año después suspendida la anticoagulación en aquellos pacientes con un evento de TVP incluidos en el RIET en el periodo 2013 a 2014.

CAPITULO III

A continuación, se desarrolla el marco metodológico general del proceso de investigación a nivel micro y las características del enfoque cuantitativo de la investigación de esta tesis.

Para comprender el marco de la investigación, es importante contextualizar este trabajo de investigación dentro de la clasificación de las ciencias, para luego poder entender la lógica y el esquema metodológico-epistemológico. Nos basaremos en la bibliografía aportada por el Dr Andrés Mombrú. (43).

En la medicina, puntualmente en esta pregunta de investigación, es considerada por su objeto que repara en aspectos naturales como ciencia natural. Según el enunciado es semántica porque su contenido no se reduce a las relaciones entre los signos, tienen una vinculación con lo real, en el sentido de aquello que el signo designa. Según el método hipotético-deductivo encuentra en la hipótesis la manera se encuentra en la empírea la forma de contrastar la hipótesis mediante el experimento y establece si la hipótesis queda confirmada o refutada. El experimento remite a un objeto que existe en la realidad, de modo que este objeto sirva de árbitro en la decisión acerca de la verdad de las representaciones. Es así como la observación y/o experimentación confirma o refutan hipótesis de manera incompleta y por ello temporaria, según Bunge. (43)

La lógica de esta tesis es deductiva, de lo general a lo particular (14) o sea con el siguiente esquema lógico: Regla + caso = resultado

Con respecto al esquema metodológico-epistemológico, el método hipotético deductivo, el que se usa generalmente en medicina, comienza con un problema, o sea, a las dificultades que se le producen a la ciencia en su interés por conocer. La solución a estos problemas del conocimiento, se dan a través de supuestos de posibles soluciones llamados hipótesis.

Las hipótesis científicas deben ser contrastables y tienen que introducidas en la teoría donde pueden ser consideradas como hipótesis de diferentes niveles, que se complementan con un esquema lógico y experimental.

En las hipótesis científicas la contrastación puede ser directa o indirecta según si el objeto es medible o inmedible. Este método permite la derivación deductiva, esto quiere decir que parto de una hipótesis inmedibles para llegar a una medible con el fin de que pueda ser contrastada. En el proceso de derivación deductiva, la lógica es la que me aporta el control de la derivación. De tal manera que si la forma de razonamiento fue válido a través de la lógica proposicional la hipótesis derivada al final, implica que el razonamiento es correcto, independientemente de la verdad de las premisas y las conclusiones. La garantía de premisas verdaderas se basa en los supuestos teóricos de los que partimos.

La hipótesis con implicación contrastadora, consta de un supuesto (teórico) con consecuencias observacionales (empíricas). La implicación contrastadora busca comprobar si lo que sucede en la realidad satisface la hipótesis esperada para resolver el problema y si no ocurre, entonces esta evidencia empírica refuta la hipótesis.

Existen nuevas formas de entender este método hipotético-deductivista dentro de la filosofía tradicional de la ciencia el aporte de Hempel con el confirmacionismo y el de Popper con el refutacionismo o falsacionismo hipotético que se distinguen en cuáles son las condiciones que permiten confirmar, corroborar o refutar según uno y otro las hipótesis. En esta tesis el camino para confirmar o rechazar la hipótesis se utilizara un método predominantemente cuantitativo en donde usa la recolección de datos para probar la hipótesis, con base en la medición numérica y el análisis estadístico para probar teorías. Este método implica el confirmacionismo. Donde el resultado del experimento me permite confirmar o rechazar la hipótesis. Tanto para la confirmación como para la refutación se necesita la evidencia de muchos casos, o sea, necesita mucha evidencia empírica basada en un alto índice de probabilidad.

METODOLOGÍA DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN

A continuación se detallará el proceso de investigación a nivel de la ejecución de proyecto (micro). El mismo consta de un curso de acción: plan, proceso y resultado detallados en la introducción y capítulos 1 a 3, en el cuarto capítulo (métodos) y en los capítulos 5 a 7, respectivamente.

En esta tesis, el proceso de investigación se entiende como un ciclo que consta de 3 fases (44): la fase sincrética (que pasa de intuiciones a tradiciones y de esta a conceptualizaciones), la fase analítica (de conceptualizaciones a operacionalizaciones) y la sintética (de la producción a interpretación de datos). Las tres íntimamente relacionadas.

El objetivo de la fase sincrética es definir conceptualmente el problema y la hipótesis que se traducen en los objetivos. Las hipótesis de trabajo constituyen la interfaz entre la fase sincrética y Fase analítica.

En la FA, está el relevamiento del dato que implica la construcción del dato lo que se construye es el objeto empírico a través de las matrices de datos y la implementación operativa, produciendo datos para dar respuesta al problema. El objeto empírico es una entidad que puede ser definido espacio temporalmente, tiene una delimitación que la toma abordable empíricamente pero esa entidad tiene que ser relevante a los fines con las definiciones conceptuales de la fase sincrética.

El punto de partida de la recopilación del dato es la operacionalización del objeto de investigación que consta de tres procesos: 1-identificación de las entidades abordables empíricamente para evaluar aspectos considerados potencialmente relevantes según las hipótesis; 2 clasificación mediante la identificación del “asunto” de la variable y la definición de las categorías en que se clasificarán las entidades (dimensiones de análisis y valores); y 3 operacionalización que permite la estimación de procedimientos para evaluar los estados a que pertenecen las entidades, conforme a los criterios de clasificación elegidos. Los contenidos de estas operaciones invariantes dependen del objeto investigado y de las concepciones enmarcadas en el conocimiento de la disciplina: tradiciones, concepciones, modelos desde los que se lo abordan. En la génesis del dato, también está

un componente que es el indicador que son las operaciones que se aplican sobre algún aspecto de la unidad de análisis para determinar el valor de la variable. I= dimensión (que)/procedimiento (como) íntimamente relacionado con la validez y confiabilidad.

A su vez, el objeto conceptual y el objeto empírico están relacionados con modelos que permiten sintetizar e interpretar los datos (Fase sintética) dando lugar a un nuevo objeto (45). En esta última fase se está en condiciones de volver a unir, integrar el material (luego de la disección, Fase analítica) a través de la estrategia cuantitativa y cualitativamente. Para interpretar saco información de los modelos teóricos: validación conceptual, operacional y conclusional.

En esta fase Sint, desde la perspectiva lógico metodológico el tratamiento o análisis de datos en esta tesis se considera desde el análisis centrado en las variables (análisis bivariado y multivariado). Las operaciones implicadas en el tratamiento de datos son computar y combinar.

La incidencia de la hipótesis contrastadora en el relevamiento del dato es que actúa como nexo entre el objeto conceptual y el empírico. A su vez, el tipo de hipótesis es la que va a incidir en las características del relevamiento y el análisis de datos, según el centramientos lógico metodológico.

A continuación, se presenta un resumen de cada fase (45) y su relación con el desarrollo de los capítulos de esta tesis:

- **Fase sincrética:** En esta fase donde se idea el objeto o asunto de estudio, se acumula y concentra las intuiciones, tradiciones para poder conceptualizar y delimitar el problema de investigación. Definido en los dos capítulos previos (introducción y capítulo 1 de marco teórico).
- **Fase analítica:** Se dividen, se separan los componentes del objeto, las relaciones que se postulan entre los componentes, y las estrategias para su abordaje empírico partiendo de conceptualizaciones a las operacionalizaciones. Señalados en los próximos capítulos de materiales y métodos.
- **Fase sintética:** Se reconstruye el objeto, se recopila los datos de la Fase analítica, se trata los datos y se resume la información (interpretación de datos) para dar lugar a un nuevo objeto. Se manipula la información y su tratamiento, distinto que la

interpretación donde hay una significación de segundo nivel, hay un nuevo objeto. Expuesto en los capítulos de resultados, reflexiones y conclusiones.

La matriz de datos, según Samaja (1993), va a funcionar tanto en el análisis como en el tratamiento de los datos (Fase analítica y Fase sintética), cuando se pasa de la hipótesis a la operacionalización se va de la unidad de síntesis a las unidades de análisis y en el tratamiento de los dato a la inversa (de unidad de análisis a unidad de síntesis). Se clasifican los tratamientos de los datos en relación a los direccionamientos en la “compactación” de la información que forma la “matriz de datos” de la investigación. Se pueden considerar distintos centramientos para sintetizar o compactar la información y cada uno de los centramientos tiene una función. En esta tesis, el centramiento es vertical: en dirección a la variable; los valores se computan por agregación; su función es describir el comportamiento de las variables estimado el efecto que unas variables producen sobre otras, está involucrada la estadística descriptiva e inferencial.

ENFOQUE CUANTITATIVO DE LA INVESTIGACIÓN

Si bien, entendemos que el enfoque entre cuantitativo y cualitativo es una falsa dicotomía dado que es un continuo porque “los métodos cuantitativos, más allá de una pretendida objetividad, nunca pueden separarse de la perspectiva subjetiva que les da origen”(46). Adicionalmente, entendemos que este esquema supone una simplificación, una reducción de las complejidades de la práctica concreta (43). A fines, de establecer una postura en esta tesis se dará un enfoque predominantemente cuantitativo. El enfoque cuantitativo se basa en un conjunto de procesos secuenciales y probatorio, en donde usa la recolección de datos para probar la hipótesis, con base en la medición numérica y el análisis estadístico para poder establecer patrones de comportamiento y probar teorías (14).

El proceso parte de la idea y planteamiento del problema, elaboración de la pregunta de investigación, establecimiento la hipótesis y las variables, diseño de un método apropiado, definición y selección la muestra, recolección de los datos, análisis los datos, y finalmente la elaboración el reporte de resultados (14, 47).

A continuación se enumerara las principales características del enfoque cuantitativo(14).

- **Marcos generales de referencia básicos:** positivismo, neopositivismo y pos positivismo.
- **Punto de partida:** hay una realidad que se puede conocer, y existe una realidad objetiva única.
- **Meta de la investigación:** describir, explicar y predecir fenómenos (causalidad).
- **Lógica:** se aplica la lógica deductiva: de lo general a lo particular.
- **Planteamiento del problema:** delimitado, acotado, específico.
- **Hipótesis:** se prueban hipótesis. Estas se establecen para aceptarlas o rechazarlas dependiendo del grado de certeza.
- **Diseño:** estructurado, predeterminado.
- **Población/muestra:** el objetivo es generalizar los datos de la muestra a una población mayor.
- **Composición de la muestra:** casos que son estadísticamente representativos.

- **Naturaleza de los datos:** cuantitativos (numéricos), datos confiables y duros.
- **Recolección de datos:** instrumentos estandarizados, es uniforme para todos los casos. Instrumentos válidos y confiables.
- **Finalidad del análisis de los datos:** describir las variables y explicar sus cambios.
- **Forma de datos para analizar:** los datos son representados en forma de números que son analizados estadísticamente.
- **Proceso de análisis de datos:** se inicia con ideas basadas en las hipótesis. Se analizan mediante métodos estadísticos.
- **Principales criterios de evaluación en la recolección y análisis de datos:** objetividad, rigor, confiabilidad y validez.
- **Presentación de resultados:** Tablas, diagramas y modelos estadísticos. El formato de presentación es estándar.
- **Reporte de resultados:** Tono objetivo, impersonal, no emotivo.

CAPITULO IV

Este capítulo expone el diseño metodológico como plan para probar la hipótesis. Primariamente, se diseña un estudio observacional de cohorte retrospectivo. Posteriormente, se señala la recolección de datos que se fundamenta en la operacionalización de las variables y la estandarización de los procedimientos para recolectarlas para que la investigación sea válida y confiable. Al ser los datos producto de las mediciones se representan mediante números y se establecerá el plan de análisis a través de métodos estadísticos para poder contrastar la hipótesis (método-hipotético deductivo). Finalmente, se establece el marco ético y se presenta los recursos necesarios para el desarrollo de la misma: materiales y humano, tiempo (cronograma).

MATERIALES Y MÉTODOS

A continuación, se separan los componentes del objeto, se postulan las relaciones entre los componentes, y las estrategias para su abordaje empírico partiendo de conceptualizaciones a las operacionalizaciones.

Diseño

Se utilizó un diseño con esquema descriptivo (se busca determinar el comportamiento de las variables de modo de correlaciones), con muestra extensiva (en cuanto al abordaje de unidades de análisis), longitudinal retrospectiva (en cuanto al tratamiento de la temporalidad) (12).

Unidad de análisis

Entendiendo la unidad de análisis como el ente o el evento sobre el que voy a medir la variable (48), en un espacio y un tiempo que permita abordarlo empíricamente. Está delimitado por un espacio y un tiempo, de tal manera que es factible abordarlo empíricamente. Está en íntimo contacto con las definiciones conceptuales, o sea que depende de cómo pienso al objeto de estudio. Se detalla en población (con criterios de selección) y en el ámbito como se abordara empíricamente el objeto de estudio. La unidad de análisis en este estudio es individual.

Población

Se incluyeron a todos los pacientes de Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) mayores de 17 años que presentaron un episodio de TVP y fueran seguidos por hematólogos que atendían en la sede central del HIBA. El enrolamiento estuvo basado en la solicitud de un estudio diagnóstico por parte del médico tratante para confirmar el diagnóstico. Se consideró caso de TVP a aquellas confirmadas a través de eco-doppler de las venas de los miembros inferiores. Se incluyeron aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 17 años;
- Residentes en Buenos Aires;
- Pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires;
- Incluidos en el RIET por un episodio de TVP;
- y Seguidos por Hematólogos del HIBA central.

Criterios de exclusión:

- Negativa a participar;

- Incapacidad para otorgar el consentimiento informado;
- Filtro de vena cava inferior (FVCI) permanente al momento del evento de TVP
- Sospecha de Tromboembolismo de Pulmón sin TVP

Ámbito

El HIBA es un sistema de salud que incluye dos hospitales universitarios de alta complejidad, con un total de 679 camas de internación, uno de ellos de tercer nivel de atención (se ubica a nivel del ámbito nacional y constituye el centro de referencia de mayor complejidad nacional y regional: hay especialistas para la atención de problemas complejos, que necesitan equipos e instalaciones especializadas) y ubicado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con aproximadamente 42.300 egresos anuales. Toda la atención médica de los pacientes está registrada en forma centralizada en un repositorio de datos informatizado que incluye una historia clínica electrónica (HCE) única por persona (49). Las instalaciones del Hospital Italiano central cubren 7,8 ha y el Anexo Hospital Italiano de Buenos Aires Centro Agustín Rocca en San Justo (La Matanza) 1,2 ha.

Desde 2006 el HIBA ha recogido casos de ETV en un registro prospectivo (RIET) que incluye a todos los pacientes consecutivos mayores de 17 años con sospecha de TEP y/o confirmación de TEP y TVP que fueron diagnosticados en todos los ámbitos del hospital, consultorios de atención ambulatoria e internación en sala general de todas las especialidades (clínicas y quirúrgicas) y áreas de cuidados críticos. El RIET se encuentra registrado como Institutional Registry of Thromboembolic (IRTD) en la página de ClinicalTrials.gov, NCT01372514 (50).

En el RIET los posibles casos de ETV son elegidos a partir de una alerta informática que se genera cada vez que el médico tratante solicita a un paciente adulto los siguientes estudios: angio tomografía computada de pulmón, centellograma de ventilación/perfusión, ecodoppler venoso de los miembros inferiores y/o superiores, o angiografía pulmonar y/o de las venas de miembros inferiores y/o superiores..

El RIET funciona como un sistema integrado de procesos de detección de pacientes, captura y recolección de datos estandarizados en un manual de procedimientos con el objetivo de maximizar la calidad de los datos recolectados. El registro cuenta con el

consentimiento informado oral del paciente y este estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética independiente del HIBA.

Fuentes de datos

Se obtendrán los datos a partir de las bases de datos del Registro de enfermedad tromboembólica venosa del Hospital Italiano de Buenos Aires. La información del RIET proviene del interrogatorio al paciente y al médico, evaluación clínica del paciente y revisión de la historia clínica electrónica, se plasma en un formulario electrónico en Access. La información se almacena en el área de investigación de medicina interna del Hospital Italiano de Buenos Aires, con clave de seguridad y acceso restringido.

Variables a evaluar

El investigar los factores clínicos de los pacientes asociados con recurrencia entre los 30 días y el año después suspendida la anticoagulación es un fenómeno muy complejo. El objeto de estudio se recorta a través de la elaboración y selección de atributos basados en la hipótesis y el marco teórico de la investigación.

Se define variable o dimensión de análisis como el atributo o la característica correspondiente a una unidad de análisis en particular (el individuo con un episodio de TVP) (48). Las características del criterio clasificatorio implican la exhaustividad, la exclusividad y la existencia de un fundamento común. Es un sistema de clasificación que define un sistema de diferencias sobre un eje de semejanzas.

Se definen la variable de resultado y variables predictoras.

- **Variable resultado:** Recurrencia de TEP y/o TVP: nuevo evento sintomático entre los 30 días y el año después suspendida la anticoagulación en pacientes con TVP incluidos en el RIET en el periodo 2013 a 2014.
- **Variables predictoras:** Edad, sexo, hormonas (embarazo/hormonoterapia/anticonceptivos), fumador, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Score

Charlson, enfermedad coronaria, insuficiencia renal crónica, Antecedente de cirugía mayor, antecedente de traumatismo mayor, cáncer, insuficiencia cardiaca, antecedentes de ETV, accidente cerebrovascular, inmovilidad, , trombofilaxia (uso de medidas mecánicas de profilaxis: medias de compresión graduada o medias de compresión graduada intermitente- o profilaxis farmacológica), internación reciente en los últimos 3 meses, factores de riesgo mayor, numero de factores de riesgo. Ver Tabla 2.

-

Operacionalización de las variables

La operacionalización es el proceso que permite definir nuestros conceptos con el objetivo de ser confirmados o no por las observaciones. La operacionalización es un conjunto de operaciones secuenciales para la conversión de términos abstractos a datos empíricos observables. Este proceso implica el recorte de los conceptos y la pérdida de matices de significado, sin embargo es lo que permite que se ajuste el contenido para un relevamiento riguroso y sistemático de información. Para la operacionalización de las mismas se hará una adaptación de los propuesto en las catedras del Dr Barrere, de la catedra de Dra Ynoub y de libros de diseños de investigación para médicos (46-48, 51).

Las variables elegidas fueron operacionalizadas, en la Tabla 2 se presentan cada variable, las definiciones teóricas y operativas, tipo de variable estadística y en la base, y los valores de las variables. Entendiendo como variables los atributos que se han seleccionado para examinar o estudiar a las unidades de análisis; definiciones operacionales: constituyen las maneras de medir o evaluar las variables: qué se medirá y cómo se medirá y los valores como los estados particulares que pueden asumir las variables.

Además, se identifica el tipo de variable estadística a usar en el software (categórica dicotómica, ordinal, nominal; cuantitativa: continua o discreta, fecha) y tipo de variable para la base de datos (numérica, texto, fecha, identificador único). Para los valores de las variables cuantitativas se determina en rango y la unidad y para las cualitativas se establece la codificación utilizada.

Tabla 2 - Operacionalización de variables utilizadas

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores
Recurrencia Enfermedad Tromboembólica				
Recurrencia	Recurrencia de TEP y/o TVP: nuevo evento sintomático entre los 30 días y el año después suspendida la anticoagulación según figure en la historia clínica o en el seguimiento por llamado telefónico.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
TVP	TVP: confirmación de trombosis venosa profunda en miembros inferiores o superiores (TVP) por ecografía doppler venoso (falta de compresibilidad de la vena con el ecografía de la vena (52) o flujo anormal con la ecografía Doppler color (53)) o angiografía de venas de miembros inferiores o superiores con flujo anormal(54). Según se encuentre consignado en el RIET (registro institucional de enfermedad tromboembólica venosa).	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
TEP	TEP: confirmación de tromboembolia pulmonar (TEP) a través de tomografía computada con contraste, centello V/Q con probabilidad alta o intermedia, o angiografía. Según se encuentre consignado en el RIET (registro institucional de enfermedad tromboembólica).	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Características demográficas				

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores
Edad	Edad según figure en la Historia clínica electrónica (HCE) al momento del evento de ETV expresado en años.	Continua	Numérico	>17 a 110 años
Sexo	Sexo fenotípico. Sexo según HCE, femenino o masculino.	Categórica dicotómica	Numérico	1: femenino 0: masculino
Signos vitales				
Frecuencia cardiaca	Frecuencia cardiaca al momento del episodio de TVP. Medida en latidos por minutos	Discreta	Numérico	0 a 150 lat/m
Tensión arterial sistólica	Tensión arterial sistólica al momento del episodio de TVP. Medida en milímetros de mercurio.	Discreta	Numérico	40 a 250 mmHg
Saturación a de oxígeno aire ambiente	Saturación a aire ambiente al momento del episodio de TVP. Medida en porcentaje	Discreta	Numérico	0 a 100%
Comorbilidades				
Dislipemia	Dislipemia, según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Hipertensión	Hipertensión arterial. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Charlson	Puntaje de Comorbilidad de Charlson: método para categorizar pacientes según sus antecedentes para predecir la mortalidad al año y a los 10 años, desarrollado para estudios longitudinales.	Categórica ordinal	Numérico	0-32

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores
Fumador	Se considera fumador al hábito de fumar: actual o ex fumador. Caso contrario no fumador. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Enfermedad Coronaria	Presencia de enfermedad coronaria definida como angina o infarto de miocardio. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica	Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica, definida como efisema o bronquitis crónica. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Accidente cerebro vascular	Accidente cerebrovascular, ACV: Definido como ACV hemorrágico o isquémico previo con internación o evaluación por el episodio. Quedan excluidas hemorragias subaracnoidea, hematoma subdural, hematoma extradural o cualquier hematoma postraumático. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores
Insuficiencia cardiaca	Insuficiencia cardiaca. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Demencia	Demencia: Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Cirrosis	Cirrosis: Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Insuficiencia Renal Crónica	Insuficiencia Renal Crónica. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores																				
Puntaje de Wells para TVP	<p>Puntaje de Wells para TVP</p> <table border="1" data-bbox="558 440 1146 1214"> <thead> <tr> <th data-bbox="558 440 989 477">Característica clínica</th> <th data-bbox="993 440 1146 477">Puntos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="558 480 989 591">Cáncer activo (tratamiento dentro de los 6 meses, o en tratamiento paliativo)</td> <td data-bbox="993 480 1146 591">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="558 594 989 667">Parálisis, paresia, o inmovilización de miembros inferiores</td> <td data-bbox="993 594 1146 667">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="558 670 989 781">Postración en cama por más de 3 días por una cirugía (dentro de las 4 semanas)</td> <td data-bbox="993 670 1146 781">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="558 784 989 894">Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución de las venas profundas</td> <td data-bbox="993 784 1146 894">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="558 898 989 935">Hinchazón completa del miembro</td> <td data-bbox="993 898 1146 935">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="558 938 989 1049">Hinchazón unilateral de la pantorrilla mayor de 3 cm (debajo de la tuberosidad tibial)</td> <td data-bbox="993 938 1146 1049">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="558 1052 989 1089">Edema unilateral</td> <td data-bbox="993 1052 1146 1089">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="558 1092 989 1130">Venas superficiales colaterales</td> <td data-bbox="993 1092 1146 1130">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="558 1133 989 1214">Diagnóstico alternativo tan o más probable que TVP</td> <td data-bbox="993 1133 1146 1214">-2</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="558 1252 1222 1404">Interpretación de la puntuación de riesgo (probabilidad de TVP): ≥ 3 puntos: riesgo elevado (75%); 1 a 2 puntos: riesgo moderado (17%); < 1 punto: riesgo bajo (3%).</p>	Característica clínica	Puntos	Cáncer activo (tratamiento dentro de los 6 meses, o en tratamiento paliativo)	1	Parálisis, paresia, o inmovilización de miembros inferiores	1	Postración en cama por más de 3 días por una cirugía (dentro de las 4 semanas)	1	Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución de las venas profundas	1	Hinchazón completa del miembro	1	Hinchazón unilateral de la pantorrilla mayor de 3 cm (debajo de la tuberosidad tibial)	1	Edema unilateral	1	Venas superficiales colaterales	1	Diagnóstico alternativo tan o más probable que TVP	-2	Categorica ordinal	Numérico	-2 a 8
Característica clínica	Puntos																							
Cáncer activo (tratamiento dentro de los 6 meses, o en tratamiento paliativo)	1																							
Parálisis, paresia, o inmovilización de miembros inferiores	1																							
Postración en cama por más de 3 días por una cirugía (dentro de las 4 semanas)	1																							
Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución de las venas profundas	1																							
Hinchazón completa del miembro	1																							
Hinchazón unilateral de la pantorrilla mayor de 3 cm (debajo de la tuberosidad tibial)	1																							
Edema unilateral	1																							
Venas superficiales colaterales	1																							
Diagnóstico alternativo tan o más probable que TVP	-2																							

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores
Factores de riesgo para ETV (según definiciones del RIET)				
Cirugía mayor	<p>Cirugía mayor de más de 60 min de duración en el último mes. Entendida como aquella Cirugía General Mayor (abdominal o torácica), Neurocirugía y Cirugía Traumatológica mayor (cadera, rodilla) que requiera anestesia general de más de 60 min de duración en el último mes.</p> <p>Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.</p>	Categoría dicotómica	Numérico	1: si 0: no

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores
Trauma mayor	<p>Traumatismo mayor en el último mes. Definido como: paciente post trauma sin respuesta al llamado, TA sistólica <90mmHg, FR <10 o >30, lesión penetrante que compromete cabeza, cuello o extremidad proximal, tórax inestable, trauma asociado a quemaduras >15% SCT, abdomen distendido o rígido con signos de shock, 2 o más fracturas de huesos largos, fractura de cráneo expuesta o con hundimiento craneano, fractura pelviana inestable, amputación a nivel de la muñeca o nivel tobillo, presencia de parálisis nueva. En el último mes.</p> <p>Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.</p>	Categoría dicotómica	Numérico	1: si 0: no

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores
Cancer	Cáncer activo. Definido por enfermedad oncológica activa en seguimiento, tratamiento, cuidados paliativos o menos de 5 años de seguimiento sin evidencia de enfermedad. No incluye tumores espinocelular sin metástasis tumores basocelular, tumores benignos, enfermedad de Bowen ni CIN. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Hormonas	Embarazo / anticonceptivos / puerperio / tratamiento de reemplazo hormonal. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Episodio previo de enfermedad tromboembólica venosa	Episodio previo de enfermedad tromboembólica venosa: TEP, TVP, trombosis en sitios inusuales (cerebrales, esplácnicas). Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica venosa	Antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica venosa. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores
Trombofilia	Antecedente de trombofilia. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Profilaxis durante la internación	Profilaxis durante la internación: profilaxis antitrombotica mecánica y/o farmacológica durante la internación donde desarrollo el episodio de TVP. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Internación reciente en últimos 3meses	Internación reciente en últimos 3meses: Antecedentes de Internación previa en los últimos 3 meses previos al episodio de TVP. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Recibió profilaxis durante la Internación reciente	Recibió profilaxis durante la Internación reciente (últimos 3 meses): profilaxis antitrombotica mecánica y/o farmacológica durante la internación reciente en últimos 3 meses previos al episodio de TVP.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Catéter venoso central	Catéter venoso central al momento de la TVP. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores
Viaje reciente	Viaje reciente mayor de 3 horas en el último mes. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no
Inmovilidad	Inmovilidad > 3 días. Compromiso de la movilidad incluido episodios agudos (por ejemplo por cirugía reciente) y crónicos. Postrado crónico (pacientes con inmovilidad prolongada por enfermedades crónicas, ACV, demencia avanzada). Paciente confinado a cama o silla de ruedas con o sin posibilidad de uso del baño hasta el momento de la sospecha. Según se encuentre consignado en Historia clínica electrónica o según médico tratante o entrevista al paciente.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no

Variable	Definición teórica y operativa	Tipo de variable estadística	Tipo de variable en base de datos	Valores
Provocado	Provocado como la presencia de factores de Riesgo : Cirugía con anestesia general de más de 60 minutos de duración en las últimas 4 semanas, politrauma, fractura de cadera, inmovilización > de 3 días, parálisis aguda de miembros, antecedente de ETV, trombofilia, internación por infecciones, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, EPOC reagudizado, embarazo, puerperio, tratamientos hormonales, obesidad, catéter venoso central) y no provocado (ausencia de FR)	Categórica	Numérico	0:provocado 1:no provocado
Tipo de factor de riesgo	Tipo de factor de riesgo: enfermedad oncológica activa, provocado (la presencia de factores de Riesgo Mayores distinto que cáncer), no provocado (ausencia de FR)	Categórica	Numérico	0:provocado 1:no provocado 2: cáncer
Cantidad de factores de riesgo	Cantidad de factores de riesgo, numero de factores de riesgo al momento del episodio de TVP.	Discreta	Numérico	0-10
Ámbito de desarrollo de la TVP				
Internación	Desarrollo de la TVP durante la internación: 48hs dentro de internación clínica o 24hs luego de cirugía. Se considerara ambulatorio caso contrario.	Categórica dicotómica	Numérico	1: si 0: no

El ítem de definición operativa en la mayoría de las variables corresponde en gran medida a la misma definición operativa del RIET.

Gestión de datos

El dato actúa como interfaz entre la teoría y la observación del mundo real, es parte fundamental del quehacer de la investigación científica. En este proceso de gestión de datos se continúa construyendo el objeto empírico a través de las matrices de datos y la implementación operativa, a fin de producir datos para contrastar la hipótesis. Luego la evidencia empírica lo refuta o lo confirma.

Para asegurar la calidad de los datos, se tuvieron en cuenta las distintas etapas de la gestión de los mismos (ver Figura 2) (51):

A) **Captura y recolección de datos:** Para relevar la información se utilizó un instrumento de recolección con el propósito de la recolección de datos es que nos suministre información que nos permita confirmar nuestra hipótesis teniendo en cuenta que evidencia empírica. El mismo constaba de las variables de interés con sus definiciones y las posibles respuestas. Para que los datos fueran confiables y validos el instrumento es estructurado y estandarizado. La recolección se llevó a cabo siguiendo un procedimiento estandarizado por estudiantes de medicina avanzados que realizaron entrevistas al médico tratante y al paciente, y también revisión de la historia clínica electrónica.

B) **Cargado:** Se diseñó un formulario de ingreso de datos específico para minimizar los errores. Para ello se usó de base de datos de MS Access.

C) **Almacenamiento:** Se generó un archivo de datos donde se realizó doble comprobación de datos cargados en formulario por dos estudiantes de medicina avanzados.

D) **Validación:** Se realizó limpieza de datos a través de revisión de frecuencias, búsqueda y corroboración de valores inverosímiles, búsqueda de datos faltantes, revisión de dispersión de datos. Se revisó la HCE (historia clínica electrónica) y ficha para corregir datos y completar datos faltantes. La validación de los datos relevantes para la contrastación.

E) **Procesamiento:** Se recodificó y derivó las variables en los softwares MS Access y/o IBM SPSS para poder realizar el análisis.

F) **Análisis:** Para el tratamiento de los datos se utilizó la estadística descriptiva y la bivariada acorde al enfoque predominantemente cuantitativo de esta tesis. Se utilizó para el análisis el software IBM SPSS.

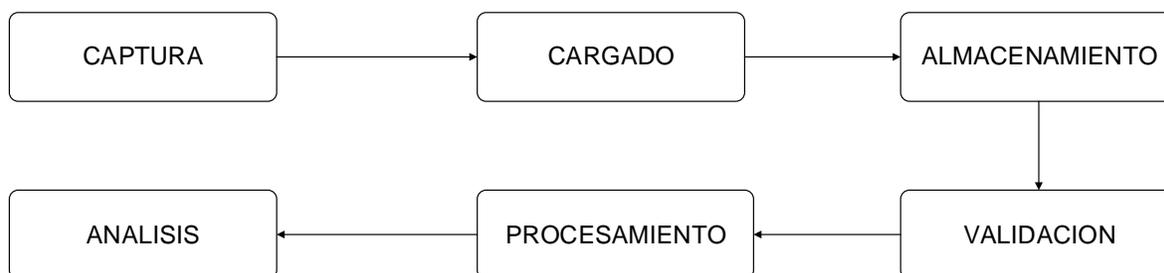


Figura 2 - Gestión de datos

Recolección de datos

En el RIET, la solicitud de cualquiera de los estudios descritos a través de la historia clínica electrónica (HCE) genera una lista de pacientes potencialmente incluibles. Una vez que el paciente acepta participar, se completa un formulario específico para los pacientes con sospecha de enfermedad tromboembólica y trombosis venosa profunda.

La obtención de los datos del episodio de ETV fue realizado por estudiantes de medicina formados específicamente para este estudio, los cuales se entrevistaron con el paciente y el médico tratante mediante un formulario de recolección de datos.

Las variables correspondientes a las características basales del paciente y del evento se recogieron de forma prospectiva a través de la extracción directa de los registros médicos de los pacientes o a través de la entrevista de ambos, el paciente y/o el médico tratante.

El seguimiento se realizó cada doce meses de manera estandarizada a través de revisión retrospectiva de la historia clínica y llamadas telefónicas. El resultado primario fue la recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa. Las variables correspondientes al seguimiento se recogieron de forma prospectiva a través de la extracción directa de los

registros médicos de los pacientes o a través de la entrevista al paciente, con una fuerte atención al control de calidad (55).

Muestra y Técnica de muestreo

Una muestra es un subconjunto de una población o universo delimitado y adecuadamente definido; un micro-universo que permite brindar información sobre toda la población. La muestra tiene que ser representativa, o sea, los valores de las variables se comportan de la misma manera que se comportarían en el universo y asegurar la variabilidad para que permita hacer inferencia a través de los estimadores de lo que ocurriría en los parámetros (población).(43) Las estrategias de muestreo permiten la selección de una muestra a partir de una población, existen distintos tipos de muestras según estrategias de investigación. Las muestras se pueden clasificar “aleatorias o probabilísticas” y “no aleatorias o no probabilísticas”. Las muestras probabilistas se basan en procedimientos matemáticos y estadísticos: teoría de las probabilidades, permiten asegurar representatividad a partir de asignarle un probabilidad de selección a cada unidad de la población. Es necesario crear unas reglas de selección aleatorias para las unidades de la población. Las ventajas que tiene es que eliminan sesgos de selección, permiten hacer inferencia estadística para proyectar y analizar los resultados y cuantificar la incertidumbre, el riesgo y la validez que podemos poner en los resultados.

Para esta tesis, la muestra es considerada probabilística dado que se utilizó un muestreo aleatorio sistemático consecutivo, incluyendo a todos los pacientes con TVP incluidos en el RIET en el período 2013 a 2014 (el recorte del periodo es debido a la estabilidad de definiciones y formas de recolección de los datos correspondientes al seguimiento). Se considera probabilística, porque al ser consecutiva se comporta como un muestreo sistemático aleatorio donde el primer paciente es elegido al azar y el resto de la muestra es determinada sistemáticamente tomando cada 1 paciente hasta llegar al final de la lista.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas se presentaron como media con su rango o mediana con el intervalo intercuartil de acuerdo a distribución observada; las variables categóricas como proporciones, se chequearon normalidad para las variables continuas y se revisó si había valores extremos para las variables categóricas ordinales y cuantitativas.

Estadística bivariada

Para los pacientes con TVP se evaluó la asociación entre los factores clínicos con el riesgo de recurrencia. Para las variables continuas se utilizó el t -test y para las variables categóricas se utilizó la prueba X^2 o Fisher según la distribución de la variable. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. El p valor es la probabilidad (va de 0 a 1) de obtener un resultado tan extremo como el que realmente se ha obtenido suponiendo que la hipótesis nula es cierta.

El contraste con la hipótesis nula no permite aceptar una hipótesis; simplemente la rechaza o no la rechaza, es decir que la tacha de verosímil (lo que no significa obligatoriamente que sea cierta, simplemente que es más probable de serlo) o inverosímil (56).

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con las normativas nacionales e internacionales vigentes: la Declaración de Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (y enmiendas posteriores), las guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización ICH y las leyes regulatorias locales Disposición ANMAT N° 5330/97 (con las modificaciones de las Disposición ANMAT N° 690/2005, 1067/2008 y 6550/2008) y Disposición ANMAT N° 1310/09.

Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima y con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente: Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26. 529/09 (57).

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética Independiente (CEPI) del Hospital Italiano de Buenos Aires, liderado por Karin Kopitosky. Ver Anexos A: Aprobación de protocolo y Consentimiento informado del RIET

Equipamiento y recursos necesarios.

Un listado abreviado del equipo y las tareas realizadas para este estudio incluyeron las siguientes actividades:

- Recolección de datos basales al momento del evento de TVP
- Seguimiento telefónico y por revisión de historia clínica a cargo de monitores.
- Carga de datos en la base.
- Validación de la base de datos.
- Análisis de datos.
- Documentación.

Por lo tanto para el desarrollo de las tareas mencionadas fue necesario contar con los siguientes recursos:

- Recursos humanos: recolección de datos, carga de datos, validación de la base, especialista en estadística.
- Recursos materiales: computadoras, conectividad para búsquedas bibliográficas, software para análisis de datos.

El Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica es financiado por el Servicio de Clínica Médica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Cronograma

Se confecciono un cronograma para organizar y estipular el tiempo dedicado a cada una de las actividades. Véase Tabla 3.

Tabla 3 - Cronograma de tesis

Actividades/Período, en meses	0-5	6-18	19-23	24-28	29-33	34-38	39-43
Plan de tesis	X						
Presentación al CEPI	X						
Operacionalización de datos	X	X	X	X			
Diseño de instrumentos de recolección: Formulario	X	X	X				
Recolección de datos	X	X	X	X	X	X	
Cargado de datos	X	X	X	X	X	X	
Procesamiento de datos					X	X	
Análisis de la Información					X	X	
Escritura			X	X	X	X	
Revisión				X	X	X	
Avance 1					X		
Informe final						X	
Presentación para defensa						X	X

CAPITULO V

RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados del trabajo de campo. Para responder el objetivo de evaluar la asociación entre los factores clínicos y la recurrencia de ETV en los pacientes con un episodio de TVP se estructuró los resultados en varios apartados. Se inicia con el detalle el proceso de selección describiendo desde la cantidad de pacientes elegibles, aquellos que se excluyeron y los que se incluyeron finalmente para el análisis. A continuación, se describirán las características generales del paciente, del evento de trombosis venosa profunda. Se describirá la incidencia del evento de interés: la recurrencia. Para terminar con la respuesta a la pregunta de investigación, comparando los factores clínicos entre los pacientes que presentaron un episodio de recurrencia y aquellos que no lo presentaron.

En este capítulo de resultados y posteriormente en la discusión y conclusión, a través del tratamiento de los datos y luego el resumen de la información se reconstruye el objeto, para dar lugar a un nuevo objeto. Se manipula la información y su tratamiento, distinto que la interpretación donde hay una significación de segundo nivel, hay un nuevo objeto.

Pacientes con ETV del estudio

El Registro Institucional de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) del Hospital Italiano de Buenos Aires (RIET) incluyó 1405 pacientes que fueron potencialmente elegibles para esta tesis en el periodo de 24 meses (comprendido entre el 1 de enero 2013 y el 31 de diciembre 2014). Se excluyeron los pacientes que presentaban sospecha de trombo

embolismo de pulmón (confirmado o descartado), quedando incluidos para el análisis 504 pacientes clínicos que desarrollaron TVP .

1.1. Características basales de todos los pacientes con trombosis venosa profunda

Se midieron las características basales (al momento de la TVP) demográficas, factores de riesgo de ETV y comorbilidades (no identificadas como factores de riesgo para ETV). A continuación se especifican las mismas en la Tabla 4.

1.1.1. Características demográficas

La media de edad de los pacientes con ETV fue de 67 años (rango 17-97), y el 54% (272) eran de sexo femenino.

1.1.2. Signos Vitales

Al momento de episodio de TVP, la mediana de frecuencia cardiaca fue de 86 (RIC 77-100) latidos por minuto, tensión arterial de 124 (RIC 110-140) MmHg y menos del 1% (4) saturaban a menos del 92% en aire ambiente.

1.1.3. Factores de riesgos para ETV

Los factores de riesgo para ETV más frecuentes fueron cáncer 42% (210), cirugía mayor 42% (210) e inmovilidad 35% (178).

1.1.4. Comorbilidades (no identificadas como factores de riesgo para ETV)

La mediana del puntaje de comorbilidades de Charlson fue de 2. Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA 58% (294) e insuficiencia renal 29% (147). EL 43% (217) de los pacientes presentaban antecedentes de internación previa.

Tabla 4 - Características basales de los pacientes con trombosis venosa profunda incluidos en el RIET, en el periodo 2013 a 2014 (n=504)

CARACTERISTICA	Porcentaje %	Número absoluto
COMORBILIDADES		
Fumador	9,7	(49)
Hipertensión	58,3	(294)
Dislipemia	44,2	(223)
Enfermedad obstructiva crónica	9,5	(48)
Accidente cerebro vascular	11,9	(60)
Demencia	1,8	(9)
Insuficiencia Renal	29,2	(147)
Enfermedad Coronaria	10,7	(54)
Insuficiencia cardiaca	10,7	(54)
FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA		
Cáncer	41,7	(210)
Inmovilidad	35,3	(178)
Antecedentes Familiares de Trombosis	9,1	(46)
Viaje reciente	16,9	(85)
Episodio previo de enfermedad trombótica	4,6	(23)
Trombofilia	4,2	(21)
Cirugía mayor	41,7	(210)
Traumatismo mayor	4,2	(21)
Catéter venoso central	20,4	(103)
Embarazo / anticonceptivos / puerperio / tratamiento de reemplazo hormonal	1,4	(7)
Profilaxis durante la internación	37,5	(189)
Internación reciente en últimos 3 meses*	43,1	(217)
Recibió profilaxis durante la Internación reciente**	52,0	(111/217)
Mediana de factores de riesgo mayores	2	(1-3)

*Internación reciente en últimos 3 meses previos al episodio de TVP

**Profilaxis durante la internación reciente (en últimos 3 meses previos al episodio de TVP)

1.1.5. Distribución de factores de riesgo de los pacientes con trombosis venosa profunda

Los factores clínicos para la recurrencia de ETV se agrupan según el riesgo en provocados (provocado por otro factor de riesgo conocido para ETV distinta que cáncer), no provocados y cáncer. Ver Figura 3.

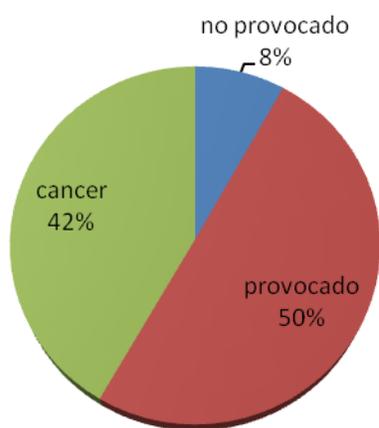


Figura 3 - Factores de riesgo para TVP (n=504), RIET 2013 a 2014

1.1.6. Características del evento de TVP

Al momento del evento la mediana de puntaje del score de Wells para TVP fue de 4,5 (RIC 4-6). En el 23% (116) de los pacientes con TVP presentaron concomitantemente TEP. El 46,5% (234) desarrollo el evento durante la internación y el 37,5% (189) tenían tromboprofilaxis farmacológica al momento del evento.

La mayoría de los eventos se desarrollaron en el ámbito de internación. En la siguiente figura se muestran la distribución de eventos según lugar de desarrollo ambulatorio e internación. (Ver Figura 4).

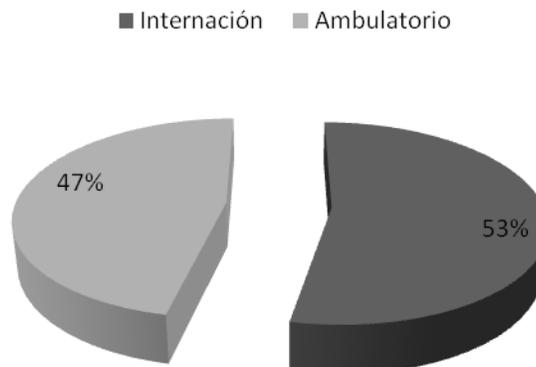


Figura 4 -Ámbito de desarrollo de la TVP (n=504), RIET 2013 a 2014

1.2. Incidencia de recurrencia

El 9% (45/504) de los pacientes con TVP presentaron durante el seguimiento un nuevo episodio de enfermedad tromboembólica venosa. Véase (Figura 5).



Figura 5- Recurrencia de TVP (n=504), RIET 2013 a 2014

1.3. Comparación de los factores clínicos por pacientes con recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y sin ella

Se compararon las características basales (al momento de la TVP) demográficas, factores de riesgo de ETV y comorbilidades (no identificadas como factores de riesgo para ETV) los pacientes que desarrollaron recurrencia y los que no. A continuación se muestra la asociación entre los factores clínicos y recurrencia tabla 5.

Tabla 5 - Comparación de los factores clínicos de pacientes con trombosis venosa profunda incluidos en el RIET con recurrencia de ETV y sin ella (n=504), en el periodo 2013 a 2014

CARACTERÍSTICA	RECURRENCIA		NO RECURRENCIA		
	(N=45)		(N=459)		p
	%	N	%	N	
COMORBILIDADES					
Fumador	15,6	(7)	9,2	(42)	0,18
Hipertensión	46,7	(21)	59,5	(273)	0,11
Dislipemia	35,6	(16)	45,1	(207)	0,27
Enfermedad obstructiva crónica	20,0	(9)	8,5	(39)	0,2
Accidente cerebro vascular	11,1	(5)	12,0	(55)	1
Insuficiencia renal	33,3	(15)	28,8	(132)	0,60
Enfermedad coronaria	13,3	(6)	10,5	(48)	0,61
Insuficiencia cardiaca	6,7	(3)	11,1	(51)	0,45
FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA					
Cáncer	44,4	(20)	41,4	(190)	0,75
Profilaxis durante internación	40,0	(18)	37,3	(171)	0,75
Inmovilidad	37,8	(17)	35,1	(161)	0,75
Antecedentes familiares de ETV	6,7	(3)	9,4	(43)	0,61
Viaje reciente	8,9	(4)	17,6	(81)	0,15
Episodio previo de enfermedad trombótica	11,1	(5)	3,9	(18)	0,04
Trombofilia	8,9	(4)	3,7	(17)	0,11
Internación reciente en últimos 3 meses*	60,0	(27)	41,4	(190)	0,02
Recibió profilaxis durante la Internación reciente**	28,9	(13)	21,4	(98)	0,23
Cirugía mayor	60,0	(27)	39,9	(183)	0,01
Traumatismo mayor	6,7	(3)	3,9	(18)	0,42
Catéter venoso central	20,0	(9)	20,5	(94)	1

*Se compararon las variables categóricas con chi cuadrado o Fisher según corresponda

*Internación reciente en últimos 3 meses previos al episodio de TVP

**Profilaxis durante la internación reciente (en últimos 3 meses previos al episodio de TVP)

1.3.1. Comparación de factores de riesgos para ETV de los pacientes con TVP con recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y sin ella

Las características de las personas que recurrieron se caracterizaron por presentar con mayor frecuencia antecedente de ETV (11% vs 3,9%, p 0,05), antecedente de internación en los últimos 3 meses (60% vs 41%, 0,02) y cirugía mayor al momento del evento (60% vs 39,9%, p 0,01). El resto de los factores no evidenciaron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de recurrencia. Véase tabla 5.

1.3.2. Comparación de comorbilidades (no identificadas como factores de riesgo para ETV) de los pacientes con TVP con recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y sin ella

Al comparar la presencia de comorbilidades por si hubo recurrencia de ETV no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En la tabla 4 se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes con TVP discriminados por la presencia o ausencia de recurrencia.

1.3.3. Comparación de la distribución de factores de riesgo de los pacientes con TVP con recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y sin ella

Al comparar los factores clínicos para la recurrencia de ETV, según el riesgo, en provocados, no provocados y cáncer, no se observaron diferencias estadísticamente significativa (p 0,26), siendo para cáncer: 41% vs 44%, provocado 50% vs 51% y no provocado 9% vs 4% para no recurrencia y recurrencia respectivamente.

CAPITULO VI

DISCUSION

En esta tesis, a partir de un problema, se delimito el objeto de investigación y se intentó contrastar empíricamente la hipótesis para lo cual se diseñaron los procedimientos para responder la pregunta de interés con una metodología cuantitativa. Esto permitió a través del tratamiento y análisis de los datos dar como resultado establecer la asociación de los factores clínicos a la recurrencia en una cohorte de pacientes con un episodio de TVP registrado en el RIET en un hospital de tercer nivel de Buenos Aires.

Ahora, en la discusión, se intenta interpretar los resultados de tal manera que se pueda consumir en ella todas las actividades de vincular los elementos teórico (fase 1, descripta en el marco teórico metodológico) con los componentes empíricos (de la fase 2). Este proceso de interpretación se estructuro con cuatro apartados a fin de poder integrar los datos obtenidos con la teoría (hipótesis, objetivos, marco conceptual (45)): incidencia de recurrencia, características de los pacientes con TVP; recurrencia y factores clínicos; y limitaciones metodológicas.

Incidencia de recurrencia

La respuesta al primer objetivo específico, estimar la incidencia de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en este estudio se encontró una frecuencia del 9% (45/504) de los pacientes con TVP.

Este hallazgo demuestra que la recurrencia en los pacientes con un episodio de TVP incluidos en el registro de enfermedad tromboembólica venosa es frecuente una vez suspendida la anticoagulación.

Este dato es similar, a otros estudios realizados en otros países, en los cuales la frecuencia de recurrencia varía entre 7% y 15% de recurrencia. En un estudio de cohorte prospectivo (58) de 319 pacientes con un primer episodio de ETV (TEP y/o TVP) no provocado, la tasa de recurrencia fue del 6,7% (4,8% a 9,0%) al año. Este estudio a diferencia de este, incluyó sólo pacientes con TEP y solo no provocados, que habitualmente presentan una tasa ligeramente superior de recurrencia con respecto a TVP. Un ensayo clínico aleatorizado (59) encontró una incidencia de recurrencia del 15% de ETV luego de discontinuar anticoagulación. Esto implicaría una tasa mayor a la encontrada en este trabajo, sin embargo incluyó pacientes con ambos eventos.

Características de los pacientes con TVP

La respuesta al segundo objetivo específico de describir a los pacientes con TVP, el rango de edad de la población fue amplio y la TVP se desarrolló con frecuencia similar en ambos sexos. La población estudiada presentaba una carga de comorbilidades importante (con una mediana de puntaje de comorbilidades de Charlson de 2), así mismo el cáncer y la cirugía fueron los factores de riesgo para ETV más frecuentes, representando un 42% cada uno.

Esta población presentó mayor comorbilidad, a diferencia de otros estudios, que difieren en cuanto al lugar de desarrollo del evento (ambulatorio e internados), en el tipo de paciente (clínico y quirúrgico (25)). Las características del diseño de estudio y de la población del RIET podrían explicar porque la recurrencia encontrada en los pacientes con TVP, puede diferir de otros estudios donde incluyen TEP y/o TVP donde la recurrencia suele ser mayor que en los pacientes con TVP (60).

Recurrencia y factores clínicos

Para responder al objetivo general de evaluar la asociación entre los factores clínicos y la recurrencia los datos evidenciaron que las personas que tuvieron episodios de recurrencia presentaron con más frecuencia antecedente de enfermedad trombótica venosa, antecedente de internación en los últimos 3 meses y cirugía mayor al momento del evento. Estas asociaciones no solo son estadísticamente significativas sino también clínicamente relevantes.

Por un lado, conocer las características de esta población permiten al médico tomar decisiones al detectarlas y por otro lado, entender el mayor riesgo de recurrencia por ser portador de las mismas. Si bien no fue el propósito de este trabajo, otros estudios han demostrado que la recurrencias es una complicación severa y potencialmente fatal (61, 62).

Al evaluar la presencia de asociación entre las comorbilidades y recurrencia de ETV, no se encontraron diferencias estadísticamente. La falta de la misma no implica que no exista esta asociación real, sino que puede ser por falta de poder del estudio (relacionada con el tamaño muestral).

A continuación, se ilustra y contrasta los datos clínicos de este trabajo con los hallazgos de otros estudios que han evaluado la asociación entre determinados factores clínicos y la recurrencia.

Al evaluar el sexo y su asociación con recurrencia de ETV, en este trabajo no se encontraron diferencias estadísticamente. Sin embargo, varios trabajos han encontrado mayor recurrencia en hombres. En una cohorte prospectiva (63) encontró una incidencia para mujeres de 4,6% y para hombres de 7,5 % por año con un HR 1,6; (IC 95% 1,0-2,6). En otra (64) el hombre estuvo asociado a recurrencia con un RR 1,7 (IC 95% 1,0-2,8).

La ocurrencia de la recurrencia depende de los factores que desencadenaron el primer evento (idiopática/no provocada-sin factor de riesgo-, provocada con factor de riesgo permanente o transitorio, cáncer) (6, 10)(39). Sin embargo los datos en este trabajo no demostraron diferencia en la recurrencia entre cáncer, provocado y no provocado. Una posible explicación es el corto tiempo de seguimiento, dado que los pacientes incluidos tuvieron el evento posterior al 2013 (30 a 365 días post suspensión de anticoagulación), y esto hace que haya menos eventos. Quizás con un mayor seguimiento, uno encontraría más eventos para poder encontrar una diferencia, varios estudios, han demostrado que a medida que pasa el tiempo el riesgo de recurrencia aumenta (7-9).

Con respecto al antecedente de cáncer, no demostró estar asociado a mayor riesgo de recurrencia. Sin embargo, se ha reportado que la recurrencia en pacientes con cáncer es de 21% y 27% a los 6 y 12 meses respectivamente (65). La diferencia con este resultado, podría deberse a que en la población del RIET tiene distinta distribución de factores de riesgo, destacándose la mayor proporción de pacientes con cáncer activo a diferencia de otras cohortes de ETV(25, 60, 66, 67). Esta característica de la cohorte del RIET podría haber diluido el efecto del cáncer en la recurrencia. Otra explicación es que los pacientes con cáncer tienen mayor mortalidad que los pacientes con otros factores clínicos distintos que cáncer, esto podría haber hecho que al morir no hubieran tenido tiempo para desarrollar la recurrencia y además en caso de que un TEP fatal habitualmente no hay confirmación objetiva y no se registra como un evento.

Con respecto a la terapia hormonal, en este trabajo no encontramos asociación con la recurrencia. Sin embargo, otros estudios (68-70) si han encontrado asociación de la recurrencia con las hormonas. Un estudio de cohorte en mujeres, (70) para evaluar recurrencias asociada al uso de estrógenos como factor asociado al evento índice encontró un 7% en pacientes que usaban estrógenos y 17% en las que no consumían, OR 0,4 (IC 95% 0,2-0,8). La tasa de recurrencia aumento a los 1, 2, y 5 años en ambos grupos, siendo mayor la recurrencia en las que no consumían estrógenos (1%, 1% y 6% vs 5%, 9% y 17% respectivamente). En otra cohorte (69) de 974 mujeres para evaluar el riesgo de recurrencia según la terapia hormonal (anticonceptivos o terapia de reemplazo hormonal en

menopausia) comparado con la cirugía o ETV idiopática. Los HR ajustados para recurrencia fueron de 0,35 (IC 95% 0,20-0,61) en ETV provocada por cirugía, 0,70 (IC 95% 0,43-1,20) para hormonas comparado con ETV no provocada.

Los antecedentes familiares han demostrado estar relacionados con la recurrencia. Zoller y col. (71) demostraron en una cohorte sueca con bases secundarias que el antecedente familiar de ETV aumenta riesgo de recurrencia a 1,20 (IC 95% 1,10-1,32) para individuos con padres afectados y 1,30 (IC 95% 1,14-1,49) para hermanos afectados. El riesgo aumenta a 1,92 (IC 95% 1,44-2,58) con 2 parientes afectados. En esta tesis no encontré diferencias en la recurrencia entre los pacientes con antecedentes de ETV en la familia.

Eischer y col.(72) reportaron un estudio de cohorte de 694 con ETV no provocada y encontró una recurrencia del 22%. EL HR ajustado a recurrencia a los 10 años aumento con la edad 0,94 (IC 95% 0,82-1,08; p 0,4). Encontraron que en pacientes con primera TVP no provocada y / o TEP, el riesgo de recurrencia no está relacionado con la edad al primer ETV sino con que no sea provocado.

Andresen y col. (73) describió en 323 pacientes una recurrencia a 5 años fue del 9.0%, el riesgo a recurrencia estuvo asociado al tipo de factor de riesgo. La presencia de un factor de riesgo persistente o ETV espontanea comparado con factor de riesgo transitorio aumenta el riesgo de recurrencia con un HR 2,39 (IC 95% 1,44-3,95). Factores asociados a un aumento del riesgo de recurrencia fueron dímero D elevado e inmovilización.

Similar a los resultados encontrados en esta tesis, un estudio (74) encontró mayor riesgo de recurrencia en los pacientes con antecedentes de ETV OR ajustado fue de 1,71 (IC 95% 1,32 a 2,16) o neoplasia OR ajustada 1,64 (IC 95% 1,26 a 1,99), y cirugía mayor OR ajustada 4,57 (IC 95% 1,72-12,50), entre otros factores clínicos.

El sitio del primer episodio de ETV parece influir en la tasa de recurrencia siendo de menor a mayor frecuencia TVP, TEP, y TEP combinado con TVP. Este trabajo por haber incluido solo TVP la recurrencia puede haber sido menos. Un estudio de cohorte prospectivo(61) de

2052 pacientes la densidad de incidencia de ETV luego de suspender la anticoagulación fue del 0,49 casos (IC 95% 0,36 a 0,64) cada 100 personas año y 0,19 casos (IC 95% 0,12 a 0,30) cada 100 personas año, para TEP y TVP respectivamente. La tasa de mortalidad de recurrencia fue también mayor para TEP que para TVP, siendo para TEP del 9,0% (IC 95% 6,8% a 11,8%). Otro estudio donde solo evaluaron pacientes con TEP (75) evidenció que el riesgo de recurrencia a los 3 meses fue de 2,8%.

CAPITULO VII

CONCLUSIONES E IMPLICANCIAS

En conclusión, en esta tesis se ha desarrollado la caracterización de pacientes con TVP y el riesgo de recurrencia en una cohorte de pacientes con un episodio de TVP registrado en el RIET en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Buenos Aires.

Para contrastar la hipótesis se utilizó un método hipotético deductivo en donde se buscó la “corroboración empírica (11, 15)”. Dentro de la filosofía tradicional de la ciencia para confirmar o rechazar la hipótesis se adhirió al confirmacionismo porque se optó por un método predominantemente cuantitativo. La elección del método cuantitativo se basó en que el médico necesita a la hora de tomar decisiones con respecto a un pacientes con TVP determinar la probabilidad de recurrencia en base a la evaluación de los factores clínicos para modificar el curso de acción (43, 46).

Al comienzo, se definió conceptualmente el problema de la recurrencia en los pacientes con TVP y la hipótesis se tradujo en los objetivos. Se delimito el objeto de investigación en base a la literatura. Se intentó contrastar empíricamente la hipótesis para lo cual se diseñaron los procedimientos para responder la pregunta de interés. El relevamiento del dato, que implico la construcción del dato, permitió la construcción del objeto empírico a través de las matrices de datos y la implementación operativa, produciendo datos para dar respuesta al problema.

Se tomaron decisiones en cuanto a la elección y operacionalización de los factores clínicos basados en la literatura y en la experiencia clínica. Estas decisiones implican recortes y distintos alcances del trabajo de investigación.

El operacionalizar el objeto empírico –que nos permitió abordarlo empíricamente- a través de tres procesos: 1-identificación de los pacientes con TVP del HIBA en el periodo 2013 a 2014 para evaluar aspectos considerados potencialmente relevantes; 2 identificación de la variable y la definición de las categorías (dimensiones de análisis y valores); y 3 operacionalización que permitió la estimación de procedimientos para evaluar los estados a que pertenecen las entidades, conforme a los criterios de clasificación elegidos. (45).

Posteriormente, se consideró desde el análisis centrado en las variables donde los tratamientos de los datos los valores se computaron por agregación; con el fin de describir el comportamiento de las variables estimando el efecto que unas variables (variables clínicas) producen sobre la recurrencia de ETV. Aquí estuvo involucrada la estadística descriptiva e inferencial (análisis bivariado).

Esto permitió a través del tratamiento y análisis de los datos dar como resultado la caracterización de pacientes con TVP y permitió establecer el riesgo de recurrencia en una cohorte de pacientes con un episodio de TVP registrado en el RIET en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Buenos Aires y probar teoría de estos factores de riesgo asociados a la recurrencia de ETV.

Este estudio corrobora con datos locales que la recurrencia de ETV (9%) en pacientes con TVP es un fenómeno frecuente. Además, al ser potencialmente fatal requiere que la comunidad médica y científica siga aportando conocimientos para el mayor entendimiento de esta enfermedad. Adicionalmente, se encontró que las variables asociadas a recurrencia fueron antecedentes de ETV, antecedentes de internación reciente y cirugía .

Adicionalmente, HIBA atiende a una amplia población de pacientes en CABA y zonas periféricas. Esta característica es importante para la generalización de estos resultados a otros hospitales con población similar (pacientes de ciudad de Buenos Aires y de Gran Buenos Aires, con prepaga, atendidos en hospital universitario de tercer nivel de atención).

Este estudio tiene algunas potenciales limitaciones. En primer lugar, si bien se obtuvo una determinación completa de los datos, hay covariables adicionales probables que no fueron recogidas y que podrían haber estado asociados con el desarrollo de recurrencia.

En segundo lugar, los resultados arrojados tienen que tomarse con prudencia. Se necesitan estudios con diseños que tengan en cuenta todos los factores en su conjunto y su relación con recurrencia.

En tercer lugar, con respecto a la generalización de los resultados, a pesar de que el HIBA atiende a una población amplia, podría no ser representativa de otros centros médicos en Argentina o en otros países.

Si bien, los estudios de ETV están en pleno desarrollo sobre todo en poblaciones distintas a la nuestra como Europa y Estados Unidos. La importancia de los resultados en esta tesis es que actualmente el conocimiento es escaso sobre las características asociadas a la recurrencia de ETV a nivel local y de gran importancia clínica para determinar aquellos pacientes con mayor eventos de recurrencia. Este conocimiento tiene implicaciones para los médicos, que pueden generar acciones específicas para grupos diferenciales y para informar en las discusiones sobre el riesgo de recurrencia.

Sus usos posibles son: Informar mejor a los pacientes y su familia sobre el pronóstico, dirigir recursos a pacientes con mayor riesgo de recurrencia y dirigir intervenciones basadas en el riesgo del paciente. Puede ayudar a informar a los futuros estudios de investigación para estratificar a los pacientes a través de las categorías de riesgo de recurrencia.

Contribuciones y financiamiento

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética Independiente (CEPI) del Hospital Italiano de Buenos Aires siendo liderado por Karin Kopitosky. Los datos de esta investigación pertenecen al Registro institucional de Enfermedad Tromboembólica Venosa del Hospital Italiano que es financiado por el departamento de Medicina Interna del Hospital Italiano. Todo el resto del trabajo para la disertación del magister fue realizado de manera independiente por la tesista.

Agradecimientos

Quiero expresar mi especial aprecio y agradecimiento a mi director de tesis que fue un excelente mentor en el proceso de candidatura al magister. Sus consejos me han sido invaluable para crecer como investigadora.

También quisiera agradecer a Diego Giunta el coordinador del Área de Investigación en Medicina Interna por su apoyo incondicional, y a los docentes de la maestría, en especial a Cristina A. y Andrés M. por el constante estímulo y guía para la tesis.

ANEXOS

ANEXO 1 – APROBACION DEL COMITE DE ETICA

 **HOSPITAL ITALIANO**
de Buenos Aires

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN DEL PROTOCOLO N° 2542

Buenos Aires, 25 de junio de 2015.

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación* del Hospital Italiano de Buenos Aires ha evaluado y aprobado el protocolo "CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA POST SUSPENSIÓN DE ANTICOAGULACIÓN: ESTUDIO DE COHORTE". Se aprueba la realización del estudio en este Hospital a cargo de la Dra. María Lourdes Posadas, no requiere la aprobación de ANMAT.

[APROBADO EN REUNIÓN DEL 25 DE JUNIO DE 2015, SEGÚN CONSTA EN LIBRO DE ACTAS N° 7, FOLIO 101]

*Este Comité funciona de acuerdo con las normativas establecidas por el I.C.H. (F.D.A., -EEUU, Comunidad Europea, Agda)

IRB00010193

"El Consentimiento que se adjunta, con firma y sello de este Comité, es el que corresponderá fotocopiar para entregar a los pacientes enrolados en el Hospital Italiano.

MIEMBROS DEL COMITE

Coordinadora:
DRA. KAREN KOPIŦOWSKI
Médica

DR. CARLOS BURGER
Abogado

DR. ARTURO CAGIDE
Médico

DRA. PAULA CAMBIASO
Bióquímica

DR. LUIS CATOGGIO
Doctor en Medicina

DR. LEONARDO GARFI
Médico

DR. GUSTAVO IZBIZKY
Médico

DR. AUGUSTO PÉREZ
Médico

DR. OSCAR MAZZA
Médico

DRA. LUCRECIA PIÑEIRO
Dra. en Química

MARIA E. SAHORES
Legista

IMPORTANTE¹:
Los Investigadores deberán presentar a este Comité los formularios adjuntos, en el caso que corresponda:
1- Copia de la aprobación del protocolo por la ANMAT
2- Comunicación de inicio de la investigación (reclutamiento del 1° paciente)
3- Informe sobre la marcha del protocolo dentro del año de inicio del mismo:
✓ El progreso del protocolo con los pacientes reclutados y datos parciales si los hubiera, una vez por año, (bajo que este Comité decida que el informe deba ser más frecuente).
✓ Los eventos adversos informados por el patrocinante o detectados por Uda. Inmanes.
✓ Otras modificaciones al protocolo no se podrán aplicar sin ser antes evaluadas por este Comité, salvo en casos de riesgo de vida para el paciente.
✓ En caso de suspensión del protocolo, la comunicación deberá ser inmediata.
4- Comunicación de finalización de la investigación.

De este documento se emiten tres copias: una para el archivo del Comité otra para el investigador y otra para el patrocinante (en el caso que corresponda).

¹ Ver Plan de seguimiento de protocolo en página 3 de este documento.



Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACIÓN PROTOCOLO N° 2542

Fecha: 25 de junio de 2015.

SIN OBJECIONES ÉTICAS.

Desde ya, muchas gracias.

CEPI
Comité de Ética de Protocolos de Investigación



PLAN DE SEGUIMIENTO

El Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires, de acuerdo con la disposición 6877/10 de ANMAT, vigente desde el 1 día hábil del año 2011, realizará un seguimiento de este protocolo de investigación, a través de dos mecanismos:

1. El centro deberá remitir, siempre y en el caso que corresponda, completando los formularios adjuntos a la aprobación
 - a. El formulario de aprobación de ANMAT, con la fotocopia de la disposición correspondiente en el caso del protocolo y del centro, emendas y consentimientos informados.
 - b. Informe de inicio de la investigación, completando correctamente el formulario de incorporación del Primer paciente
 - c. El formulario de Remite de droga o dispositivo, debidamente acompañado del remite de la droga / dispositivo
 - d. Informes periódicos (cada 6 meses) e informe final, completando el formulario de este comité correctamente.
 - e. Informando sobre las inspecciones a realizarse en el centro a este comité, con el formulario correspondiente
 - f. Informe de desviaciones, en el formulario de este comité.
 - g. Informe final con el formulario de este comité debidamente completo
 - h. Informes de eventos adversos enviados al investigador en formato electrónico de acuerdo a normativa del mismo.

En caso de que de la documentación arriba mencionada se desprenda un alto reclutamiento de pacientes, un alto número de eventos adversos, y numerosas desviaciones, se procederá a realizar monitoreo y/o al menos una vez mientras este dure revisando, además de la documentación arriba mencionada, las historias clínicas de los pacientes, los consentimientos informados y toda otra documentación pertinente.

2. Y, acorde con la Disposición de ANMAT 650/05, (Guía de Inspecciones a Investigadores Clínicos)
 - a. Por involucrar el estudio Población vulnerable,
 - b. Por la Fase de investigación,
 - c. Por ser la Investigación con riesgo mayor,
 - d. Criterios de Selección de Centro,
 - e. Alto reclutamiento,
 - f. Por bajo/alto número de reportes de seguridad,
 - g. Antecedentes del investigador,
 - h. Elevado número de estudios por parte del investigador,
 - i. Cualquier información relevante recibida en los reportes de seguridad, y/o en los informes de avances, que a criterio de este Comité amerite un monitoreo

Este Comité, por cumplir con las normas de GCP para actuar como Comité Independiente, no acepta ingerencia de otro comité independiente para este protocolo.

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

APROBACION DEL PROTOCOLO N° 2542

MIEMBROS DEL COMITÉ

NOMBRE Y APELLIDO	CARGO	SEXO	FIRMA
Dr. Carlos BURGER	Abogado Doctor en Ciencias Jurídicas y Sociales Prof. Jefe de Trabajos Prácticos Fac. Medicina UBA Prof. en Bioética Universidad Nacional Jauretche Director Maestría en Bioética UMSA Ex Prof. Adjunto Fac. de Derecho UBA	Masculino	Ausente para la firma
Dr. Arturo CAGIDE	Jefe del Servicio de Cardiología Médico de Planta del Servicio de Cardiología	Masculino	AC
Bioq. Paula CAMBIASO	Investigadora Supervisora Laboratorios ICIME Profesora Asistente de Inmunología Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires	Femenino	e
Dr. Luis CATOGGIO	Médico de planta del Servicio de Clínica Médica Sección Reumatología Doctor en Medicina Profesor Asociado de Medicina Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires	Masculino	S
Dr. Leonardo GARFI	Médico de planta del Servicio de Clínica Médica Sección Farmacología Clínica Prof. Adjunto del Depto. de Salud Pública Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires	Masculino	[Firma]
Dr. Gustavo IZBIKY	Subjefe del Servicio de Obstetricia Médico de planta del Servicio de Obstetricia Profesor Adjunto de Obstetricia - Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires	Masculino	[Firma]
Dra. Karin KOPITOWSKI	Jefa del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria Profesora Titular de Medicina Familiar - Instituto Universitario Escuela de Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires	Femenino	Ausente para la firma
Dr. Oscar MAZZA	Médico de Planta del Servicio de Cirugía General - Cirugía de Hígado, vía biliar y páncreas	Masculino	Ausente para la firma
Dr. Augusto PÉREZ	Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Médico de Planta Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	Masculino	[Firma]
Dra. Lucrecia PIÑEIRO	Dra. en Ciencias Químicas	Femenino	Ausente para la firma
Maria Elena SANORES	Lego	Femenino	[Firma]

CONSENTIMIENTO DEL REGISTRO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

9951

1122

Registro de Enfermedad Tromboembólica. Versión 28/02/2012

Registro de Enfermedad Tromboembólica: Información General

La Enfermedad Tromboembólica es una situación clínica muy frecuente que requiere especial cuidado. Los registros son sistemas organizados que obtienen y almacenan información sobre enfermedades. El objetivo del Registro es avanzar en el conocimiento de las enfermedades para optimizar la evaluación, seguimiento y tratamiento de los pacientes.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires estamos trabajando para optimizar su salud. Lo invitamos a que nos ayude con el Registro de Enfermedad Tromboembólica.

Participación en el Registro

Si usted acepta a participar en el Registro, nos pondremos en contacto telefónico en tiempos determinados, principalmente para evaluar su evolución.

La participación del Registro es voluntaria. La decisión de participar o no, no modificará en ninguna medida el tratamiento recibido, ni el seguimiento clínico. La pertenencia o no al Registro no implica en ningún caso trato diferencial alguno.

Todos los datos correspondientes a su historia clínica incluidos en el Registro son secretos y no es posible conocer su identidad.

Usted puede decidir en cualquier momento retirar sus datos del Registro con sólo comunicarlo a los teléfonos de contacto indicados a continuación o personalmente. La decisión de retiro del Registro no modifica en ninguna medida el seguimiento médico ni el tratamiento efectuado o a efectuarse.

Ud. tiene el derecho de acceder (cada 6 meses salvo una razón especial justificada que podrá hacerlo antes de ese tiempo) y rectificar sus datos en cualquier momento, sin costo alguno y con solo solicitarlo ante el responsable del Registro, en cumplimiento con la Disposición N° 10/08 Ley N° 25.326 establecida por la Dirección Nacional de Protección de Datos Personales.

Contactos y Dudas

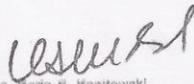
Ante cualquier duda con respecto al Registro de Enfermedad Tromboembólica usted puede comunicarse con el Dr. Diego Giunta del Hospital Italiano de Buenos Aires en el teléfono 4959 0200 internos 8827 o 4525 de 8 a 12 hs.

Si usted tiene alguna duda acerca de sus derechos como sujeto de investigación, o quejas respecto de este estudio, deberá llamar al Comité de Ética de Protocolos de Investigación, Coordinadora: Dra. Karin Kopitowski al teléfono 4959 0348. Estos comités fueron establecidos para ayudar a proteger los derechos de los sujetos de investigación.

Le agradecemos mucho su participación y quedamos a su disposición para sugerencias o comentarios.



Este libro de Consentimiento Informado de...
fue leído y aprobado por el Comité de Ética de
Protocolos de Investigación del Hospital Italiano
de Bs. As. en reunión del / /
17 MAY 2012


Dra. Karin S. Kopitowski
Coordinadora
Comité de Ética de Protocolos de Investigación
Hospital Italiano de Bs. As.

ANEXO-2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PUB MED

= 146

((("Thrombosis"[Mesh] AND "Thromboembolism"[Mesh]) AND "Risk Factors"[Mesh])
AND "Recurrence"[Mesh] AND (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND
English[lang] AND "adult"[MeSH Terms:noexp])

BIBLIOGRAFIA

1. Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2010;363(3):266-74. Epub 2010/07/02.
2. Heit J a LB, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani A a, Melton LJ. . Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. . *Blood*. 2011;118(18):4992–9.
3. Kearon C. Duration of therapy for acute venous thromboembolism. *Clinics in chest medicine*. 2003;24(1):63-72. Epub 2003/04/11.
4. Hirsh J LA. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. . *Blood* 2002;99(9):3102–10. .
5. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):454S-545S. Epub 2008/07/24.
6. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(3):298-310. Epub 2009/02/21.
7. Kearon C, Iorio A, Palareti G. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(10):2313-5. Epub 2010/08/27.
8. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006;4(4):734-42. Epub 2006/04/26.
9. 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*. 2007;92(2):199-205. Epub 2007/02/14.

10. 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. *Archives of internal medicine*. 2010;170(19):1710-6. Epub 2010/10/27.
11. Ynoub. DR. III. Sobre modelos, conjeturas y predicciones en el proceso de la investigación. Material de cátedra UBA/UNMdP/UNNE2014.
12. Ynoub. DR. El diseño de la investigación una cuestión de estrategia. Material de cátedra UNLA.2014.
13. Ynoub. DR. Parte II Fase 1 Marco conceptual y objetivos (revisado) Material de cátedra Material de cátedra UBA/UNMdP/UNNE2014.
14. Sampieri R FCC, Baptista Lucio P. Metodología de la Investigación. 5ta ed. Mexico: Mc Graw Hill; 2010. 613 p.
15. Momburu A. MIC Lógica Aplicada Apartado I 14 Andres Momburu. Material cátedra Lógica Aplicada. UNLA2014.
16. Maestre A, Sanchez R, Rosa V, Aujesky D, Lorenzo A, Barillari G, et al. Clinical characteristics and outcome of inpatients versus outpatients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *European journal of internal medicine*. 2010;21(5):377-82. Epub 2010/09/08.
17. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
18. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8. Epub 2003/06/20.
19. 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. *Archives of internal medicine*. 1998;158(6):585-93. Epub 1998/04/01.
20. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Archives of internal medicine*. 1991;151(5):933-8. Epub 1991/05/01.
21. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98(4):756-64. Epub 2007/10/17.

22. Heit JA, Melton LJ, 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(11):1102-10. Epub 2001/11/13.
23. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2003;25(1):1-5. Epub 2003/01/15.
24. Klatsky AL, Armstrong MA, Poggi J. Risk of pulmonary embolism and/or deep venous thrombosis in Asian-Americans. *The American journal of cardiology.* 2000;85(11):1334-7. Epub 2000/06/01.
25. Mazzei JA, Campos AL, Melero MJ. [Frequency and incidence of venous thromboembolism in a general hospital]. *Medicina.* 2005;65(4):289-94. Epub 2005/10/01. Frecuencia e incidencia de la tromboembolia venosa en un hospital general.
26. Diego G. RIET, Institutional Registry of Thromboembolic. - Home - [ClinicalTrials.gov, NCT01372514](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01372514)
2012.
27. Vazquez F. Utilidad del dímero D en el algoritmo diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa. Revisión de la evidencia. *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires.* 2011;31(2):55-9.
28. Vazquez FJ, Posadas-Martinez ML, Vicens J, Gonzalez Bernaldo de Quiros F, Giunta DH. Incidence rate of symptomatic venous thromboembolic disease in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Thrombosis journal.* 2013;11(1):16. Epub 2013/09/26.
29. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology.* 2008;143(2):180-90. Epub 2008/09/12.
30. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I9-16. Epub 2003/06/20.
31. Turpie AG, Chin BS, Lip GY. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features, and prevention. *BMJ.* 2002;325(7369):887-90. Epub 2002/10/19.
32. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2006;21(7):722-7. Epub 2006/07/01.

33. Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thrombosis and haemostasis*. 2009;102(3):493-500. Epub 2009/09/01.
34. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of internal medicine*. 1996;125(1):1-7. Epub 1996/07/01.
35. Cushman M TA, Heckbert SR, et al. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolus: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Thromb Haemost*. 2001;86(suppl 1):OC2349. Abstract.
36. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Archives of internal medicine*. 2000;160(6):769-74.
37. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(6):761-8. Epub 2000/03/29.
38. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;88(3):407-14. Epub 2002/09/28.
39. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010;376(9757):2032-9. Epub 2010/12/07.
40. Parikh AM, Spencer FA, Lessard D, Emery C, Baylin A, Linkletter C, et al. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;58(5):746-55. Epub 2011/08/30.
41. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *The American journal of medicine*. 2012;125(7):709-16. Epub 2012/05/09.
42. Kyrle PA, Eischer L. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism. The Austrian study on recurrent venous thromboembolism (AUREC). *Hamostaseologie*. 2013;33(3):201-9. Epub 2013/05/29.
43. Mombrú A. Paralelaje, Los giros y las controversias en el campo de la epistemología y sus consecuencias metodológicas en la investigación científica. ediciones L, editor. Avellaneda, Buenos Aires: 1a edición, Avellaneda, L.J.C. Ediciones, 2012.; 2015.

44. Ynoub. DR. II. Problematizar: el nudo argumental del proceso de investigación. Material de cátedra UBA/UNMdP.2014.
45. Ynoub. DR. Parte VI. De la disección a la revitalización: el tratamiento y el análisis de datos. Material de cátedra UBA/UNMdP.2014.
46. Rodolfo B, editor. Procesamiento y análisis de datos en la catedra de Procesamiento de datos. 2012.
47. Cummings H. Designing clinical research. Oxford: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
48. Ynoub. DR. Estructura, génesis y dialéctica en la construcción de datos científicos. Material de cátedra UNLA.2014.
49. Gonzalez Bernaldo de Quirós F. LDyc. Incorporación de tecnologías de la información y de las comunidades en el Hospital Italiano de BUenos Aires. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Coleccion Documento de Proyectos. Naciones Unidas. 2012.
50. Institutional Registry of Thromboembolic Disease IAahcgcsN.
51. Katz MH. Study Design and statistical Anaysis. A Practical Guide for Clinicians Press CU, editor2006.
52. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. The New England journal of medicine. 1989;320(6):342-5. Epub 1989/02/09.
53. Mattos MA, Londrey GL, Leutz DW, Hodgson KJ, Ramsey DE, Barkmeier LD, et al. Color-flow duplex scanning for the surveillance and diagnosis of acute deep venous thrombosis. Journal of vascular surgery. 1992;15(2):366-75; discussion 75-6. Epub 1992/02/01.
54. Monreal M, Montserrat E, Salvador R, Bechini J, Donoso L, MaCallejas J, et al. Real-time ultrasound for diagnosis of symptomatic venous thrombosis and for screening of patients at risk: correlation with ascending conventional venography. Angiology. 1989;40(6):527-33. Epub 1989/06/01.
55. ML Posadas-Martínez FV, J Arbelbide, GD Waisman, F González Bernaldo De Quirós, DH Giunta. Institutional registry of venous thromboembolic disease in a tertiary level hospital through the performance of quality control charts In: MLTH, editor. 23 rd Biennial International Congress on Thrombosis 2014 – Valencia; Valencia2014.
56. Wikipedia Cd. Valor p. 15 de julio del 2015, 14:47 UTC.

57. Ley Nacional 25 326: Ley de Protección de los Datos Personales, (Octubre 4 de 2000).
58. Kearon C, Spencer FA, O'Keefe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2015;162(1):27-34. Epub 2015/01/07.
59. 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*. 2014;130(13):1062-71. Epub 2014/08/27.
60. Maestre A, Sanchez R, Rosa V, Aujesky D, Lorenzo A, Barillari G, et al. Clinical characteristics and outcome of inpatients versus outpatients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *European journal of internal medicine*. 21(5):377-82.
61. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 2007;147(11):766-74. Epub 2007/12/07.
62. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 2010;152(9):578-89. Epub 2010/05/05.
63. Olie V, Zhu T, Martinez I, Scarabin PY, Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2012;130(1):16-20. Epub 2011/11/22.
64. Mello TB, Orsi FL, Montalvao SA, Ozelo MC, de Paula EV, Annichinno-Bizzachi JM. Long-term prospective study of recurrent venous thromboembolism in a Hispanic population. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*. 2010;21(7):660-5. Epub 2010/09/11.
65. Yhim HY, Jang MJ, Kwak JY, Yim CY, Choi WI, Lee YC, et al. The incidence, risk factors, and prognosis of recurrent venous thromboembolism (VTE) in patients with advanced solid cancers receiving anticoagulation therapy after the diagnosis of index VTE. *Thrombosis research*. 2013;131(4):e133-40. Epub 2013/02/13.
66. Jones AE, Fordham Z, Yiannibas V, Johnson CL, Kline JA. Frequency of thromboprophylaxis and incidence of in-hospital venous thromboembolism in a cohort of emergency department patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2008;25(2):160-4. Epub 2007/06/20.
67. Zotz RB, Kauschat-Bruning D, Bramlage P. [Thromboembolic risk and prophylaxis in hospitalized surgical and internal medicine patients. German results of the international

ENDORSE study]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946). 2009;134(43):2163-9. Epub 2009/10/15. Thromboembolierisiko und -prophylaxe internistischer und chirurgischer Patienten im Krankenhaus. Deutsche Ergebnisse der internationalen ENDORSE-Studie (ENDORSE Deutschland).

68. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, Do K, Kahn SR, Wells PS, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. Thrombosis and haemostasis. 2010;104(3):498-503. Epub 2010/06/12.

69. Ljungqvist M, Sonnevli K, Bergendal A, Holmstrom M, Kieler H, Larfars G. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in young and middle-aged women. Thrombosis research. 2014;133(5):762-7. Epub 2014/03/13.

70. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. The risk of recurrence in women with venous thromboembolism while using estrogens: a prospective cohort study. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2014;12(5):635-40. Epub 2014/02/20.

71. Zoller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism (VTE) and risk of recurrent hospitalization for VTE: a nationwide family study in Sweden. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2014;12(3):306-12. Epub 2014/01/03.

72. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. Medicine. 2009;88(6):366-70. Epub 2009/11/17.

73. Andresen MS, Sandven I, Brunborg C, Njaastad AM, Strekerud F, Abdelnoor M, et al. Mortality and recurrence after treatment of VTE: long term follow-up of patients with good life-expectancy. Thrombosis research. 2011;127(6):540-6. Epub 2011/03/26.

74. Lee CH, Lin LJ, Cheng CL, Kao Yang YH, Chen JY, Tsai LM. Incidence and cumulative recurrence rates of venous thromboembolism in the Taiwanese population. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2010;8(7):1515-23. Epub 2010/03/30.

75. Conget F, Otero R, Jimenez D, Marti D, Escobar C, Rodriguez C, et al. Short-term clinical outcome after acute symptomatic pulmonary embolism. Thrombosis and haemostasis. 2008;100(5):937-42. Epub 2008/11/08.