

# THROMBOSIS

## M E D I C I N E

Número 14 - 2021

Revisión

Registro RIETE: 20 años y más de  
100.000 pacientes con enfermedad  
tromboembólica venosa de experiencia

Dr. A. Javier Trujillo Santos  
Dr. Antoni Riera Mestre

SANOFI 



### **Dr. A. Javier Trujillo Santos**

Licenciado y doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna. Ejerce su actividad profesional asistencial en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena, Murcia) en el que forma parte de la Unidad de Tromboembolismo. Es miembro activo del registro RIETE y del Grupo de Tromboembolismo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La actividad investigadora la ha desarrollado principalmente en el campo de la enfermedad tromboembólica venosa y la anticoagulación. Ha participado como investigador principal en varios ensayos clínicos internacionales así como ha obtenido varias becas de investigación relacionadas con el tema. Ha publicado más de 100 artículos indexados en PubMed, capítulos de libros, monografías, guías clínicas, comunicaciones y ponencias invitadas a congresos y reuniones. Forma parte del personal docente e investigador de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM) y es profesor en los grados de Medicina y Odontología, así como en algunos Másteres Universitarios relacionados, habiendo dirigido varias tesis doctorales (fundamentalmente relacionadas con el tromboembolismo venoso), trabajos de fin de grado y de fin de Máster y ha formado parte de tribunales de valoración de tesis y de dichos trabajos. Actualmente es miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Murciana de Medicina Interna (SOMIMUR) en calidad de vicepresidente.



### **Dr. Antoni Riera-Mestre**

Especialista en Medicina Interna, doctor en Medicina por la Universitat de Barcelona y Máster en Gestión Sanitaria por la UIC-Barcelona. Ejerce su actividad asistencial como Jefe de Sección de Medicina Interna del Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona), formando parte de la Unidad de ETV y de la Unidad de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. Es miembro activo del Grupo de Tromboembolismo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y del Registro RIETE, y actualmente es Coordinador del Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias de la SEMI. Ha participado como investigador principal de dos Fondos de Investigación Sanitaria (FIS) 2018-2020 y 2021-2023 y en varios ensayos clínicos. Ha publicado más de 100 artículos indexados en PubMed, capítulos de libros, monografías, comunicaciones y ponencias invitadas a congresos. Es profesor asociado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universitat de Barcelona, donde ha dirigido diversos trabajos de fin de grado, de fin de máster y formado parte de diversos tribunales de valoración de tesis doctorales. Ha dirigido una tesis doctoral y actualmente está dirigiendo otras dos.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN 978-84-17394-86-8

DL B 10508-2017

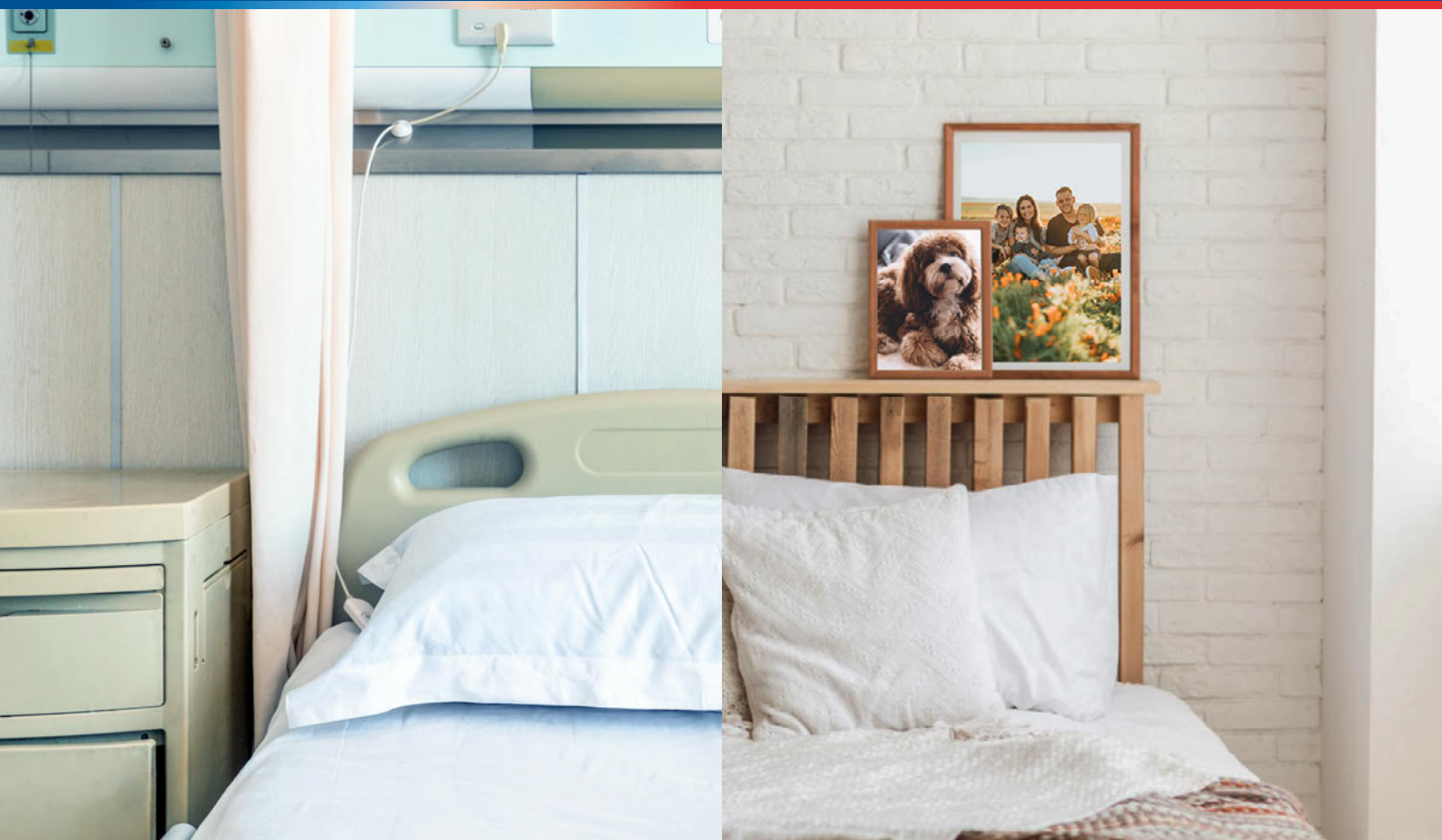
Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Thrombosis Medicine no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

# ¿Encuentras las diferencias?

*Pista:*

**El riesgo de ETV no es una de ellas.**



**La inmovilización es un factor de riesgo de ETV, independientemente del lugar donde se haga. Al alta, muchos pacientes continuarán el reposo en casa.**

**Utilizando Clexane® reduces un 63% el riesgo de ETV a los 14 días y un 59% a los 110 días.<sup>1</sup>**

Los pacientes recién inmovilizados tienen el doble de riesgo de morir de embolia pulmonar, tanto si están en el hospital o en casa, e independientemente de la duración del reposo.<sup>2</sup>

Clexane® es la HBPM original con más ensayos clínicos y publicaciones científicas sobre ETV, también en poblaciones especiales\* y COVID.<sup>3</sup>

\*Pacientes con cáncer, insuficiencia renal, ictus, obesidad, de edad avanzada, embarazadas, y en cuidados intensivos. (Referencia poblaciones especiales: Búsqueda en PubMed.gov [Base de datos en línea] acotada a: "nombre HBPM" AND (thrombosis OR postthrombotic OR thromboembolism OR embolism) AND "nombre de población especial" Poblaciones especiales: Cáncer: cáncer; Pregnancy: embarazo; Elderly: anciano; Children: niños; Renal failure: insuficiencia renal; Obesity: obesidad; Stroke: ictus; Intensive care: cuidados intensivos o UCI. Nombre HBPM: Enoxaparin NOT biosimilar; Tinzaparin; Bemiparin: US National Library of Medicine, National Institutes of Health, [2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> [Consulta: 25 de febrero de 2021].

1. Turpie AG. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin (MEDENOX) trial. *Am J Cardiol.* 2000 Dec 28;86(12B):48M-52M. 2. Nauffal D, et al. Influence of recent immobilization and recent surgery on mortality in patients with pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2012 10: 1752-1760. 3. Búsqueda en el registro Clinicaltrials.gov incluyendo los términos siguientes: heparin, LMWH, enoxaparin, enoxaparin biosimilar, tinzaparin, dalteparin, bemiparin, fondaparinux, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Búsqueda hecha el 23 de diciembre de 2020. No se han incluido los estudios cancelados o retirados.)

# Valoración del riesgo tromboembólico y profilaxis en paciente hospitalizado no quirúrgico

La escala de Padua permite evaluar el riesgo de tromboembolismo venoso en paciente hospitalizado no quirúrgico.<sup>1</sup>

Factores de riesgo para ETV en pacientes médicos hospitalizados <sup>2</sup>	
Factor de riesgo	Puntos
Cáncer activo	3
ETV previa (excluyendo trombosis superficial venosa)	3
Disminución de la movilidad	3
Condición trombofílica conocida	3
Trauma o cirugía reciente ≤ 1 mes	2
Mayor 70 años	1
Insuficiencia cardíaca o respiratoria	1
Infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico	1
Infección aguda o enfermedad reumática	1
Obesidad (IMC ≥ 30)	1
Tratamiento hormonal actual	1

**Riesgo tromboembólico alto: ≥ 4 puntos**

Dosificación de Clexane®		
Riesgo alto	4.000 UI (40 mg) SC una vez al día	Durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (movilidad).

En pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda la dosis de 2.000 UI (20 mg) SC una vez al día.



La enoxaparina es el fármaco anticoagulante con mayor número de estudios en paciente COVID<sup>3</sup>, tanto en profilaxis como tratamiento de la ETV.

Fármaco	HBPM			ACODs		
	Enoxaparina	Bemiparina	Tinzaparina o Dalteparina	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Estudios COVID-19</b>	24	2	3	7	3	2

HBPM: Heparinas de bajo peso molecular; ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa.

1. Lopez Alfaro R, et al. Escalas de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y su aplicabilidad en pacientes ambulatorios con sospecha de trombosis venosa profunda. Actual Med. 2019;104:25; 2. Barbar S, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients; 3. Búsqueda en el registro Clinicaltrials.gov incluyendo los términos siguientes: heparin, LMWH, enoxaparin, enoxaparin biosimilar, tinzaparin, dalteparin, bemiparin, fondaparinux, rivaroxaban, apixaban, edoxaban. Búsqueda hecha el 23 de diciembre de 2020. No se han incluido los estudios cancelados o retirados.

# THROMBOSIS

# M E D I C I N E

Número 14 - 2021

Monografías coordinadas por:

**Dr. Antoni Riera-Mestre**

*Unidad Funcional de ETV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge -IDIBELL.  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.*

**Dr. A. Javier Trujillo Santos**

*Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario  
Santa Lucía (Cartagena, Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM).*

Revisión

## **Registro RIETE: 20 años y más de 100.000 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa de experiencia**

Dr. A. Javier Trujillo Santos

Dr. Antoni Riera Mestre

## **Índice**

Prólogo .....	6
<b>Registro RIETE: 20 años y más de 100.000 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa de experiencia.....</b>	<b>7</b>
Introducción.....	8
RIETE y el paciente con embolia pulmonar .....	8
RIETE y el paciente con trombosis venosa profunda .....	11
RIETE y el paciente con cáncer.....	12
RIETE y riesgo de sangrado.....	15
RIETE y el paciente anciano .....	17
RIETE y cirugía.....	17
RIETE y embarazo o terapia estrogénica hormonal.....	18
RIETE y trombofilia .....	19
RIETE y el paciente con COVID-19 .....	20
Puntos clave .....	21
Bibliografía .....	22

# Prólogo



## Dr. Manuel Monreal Bosch

*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España.  
Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM).  
Murcia, España.*

*Coordinador del Registro RIETE.*

---

Mis amigos Toni y Javier me piden que les escriba un prólogo para este número de la revista, que está dedicado al Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica (RIETE). ¡Cómo me voy a negar a ello!

RIETE nació en marzo de 2001, cuando un grupo de amigos, especialistas en enfermedad tromboembólica venosa (ETV) de diversos hospitales españoles, nos convencimos de las ventajas de compartir una base de datos única en la que introducir la información de todos nuestros pacientes consecutivos con ETV. Sus características clínicas, los factores de riesgo, las enfermedades concomitantes, las pruebas diagnósticas y de laboratorio, sus tratamientos y su evolución durante, por lo menos, los primeros tres meses. Sin reglas, sin recomendaciones sobre la manera de realizar el diagnóstico ni cómo se trataban. Queríamos solamente reflejar lo que estábamos haciendo, según el criterio de cada uno de nosotros, con un objetivo: aprender cuál es la historia natural de los pacientes con ETV que habitualmente no aparecen en los ensayos clínicos. Y es que los pacientes excluidos de los ensayos clínicos no aparecen luego en las guías de práctica clínica.

En pocos años, empezamos a publicar artículos sobre nuestros pacientes con antecedente de hemorragia grave reciente, insuficiencia renal, en ancianos, en mujeres embarazadas, en pacientes con cáncer, y a día de hoy tenemos ya 227 artículos publicados en revistas indexadas. Y con ello, hemos conseguido convencer a más y más médicos, de manera que actualmente tenemos hospitales activos en 26 países de los cinco continentes, disponemos de datos de más de 100.000 pacientes y más de 1.000 variables por cada uno de ellos.

Pero lo más importante: hemos aprendido a conocer más a nuestros enfermos, a prevenir y a tratar mejor la ETV. Ahora sabemos que uno de cada cuatro pacientes con ETV en la vida real tiene contraindicaciones para ser reclutado en los ensayos clínicos de tratamiento de dicha enfermedad, y que estos pacientes tienen unas tasas de muerte por embolia pulmonar y de muerte por hemorragia más de cuatro veces mayores que las de los pacientes sin contraindicaciones.

En el momento actual, estamos en fase de intentar dar el máximo de difusión a la información que tenemos disponible. Queremos que llegue a nuestros colegas (miembros y no miembros de RIETE) pero también a nuestros pacientes y a toda la comunidad. A cada uno de ellos de manera individualizada, puesto que no es lo mismo lo que le interesa a un médico que lo que le interesa a un paciente. Para ello usamos páginas web especializadas ([www.trombo.info](http://www.trombo.info), [www.rieteregistry.com](http://www.rieteregistry.com)), pero además estamos trabajando en aplicaciones telefónicas que permitirán acceder a los datos de RIETE a cualquier médico y también a cualquier paciente o interesado.

La coordinación y los controles de calidad de RIETE los lleva la empresa S&H Medical Science Service, que ha resultado (y resulta) vital para el buen funcionamiento del registro. Y el patrocinio nos lo dio inicialmente el grupo Aventis. Posteriormente Sanofi compró Aventis y siguió patrocinándonos. Más tarde se añadió Bayer durante unos años, y finalmente son Rovi y Leo Pharma quienes nos patrocinan. Siempre teniendo muy claro las partes que la esponsorización no da derecho a influir, revisar ni opinar sobre la marcha del registro ni sobre las publicaciones.

# Registro RIETE: 20 años y más de 100.000 pacientes con enfermedad tromboembólica venosa de experiencia

Dr. A. Javier Trujillo Santos<sup>1</sup>, Dr. Antoni Riera Mestre<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena, Región de Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM). <sup>2</sup>Unidad Funcional de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge-Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge - IDIBELL. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.

## Correspondencia:

A. Javier Trujillo Santos

E-mail: javier.trujillosantos@gmail.com

Antoni Riera Mestre

E-mail: ariera@bellvitgehospital.cat

## Resumen

El Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE) se creó en marzo de 2001 con el fin de dar respuesta a preguntas sobre el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Tras 20 años, son más de 100.000 pacientes incluidos y más de 200 artículos publicados en revistas indexadas. Todo ello es fruto de la implicación de numerosos investigadores que comparten experiencias a través de este registro.

Con motivo del 20º aniversario, presentamos una representación de los trabajos publicados en los principales temas tratados. Todo ello ha contribuido a ampliar el conocimiento de la ETV, especialmente en escenarios que a menudo son excluidos de los ensayos clínicos, y a mejorar así el manejo de estos pacientes.

## Introducción

El Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE) se creó en marzo de 2001. Desde entonces, el registro se ha mantenido activo con un creciente número, no solo de pacientes incluidos, sino de centros participantes.

A pesar de la presión asistencial de la actividad médica y que la inclusión de pacientes nunca ha sido remunerada, el esfuerzo de los investigadores para incrementar el número de pacientes diagnosticados de forma consecutiva de ETV en sus respectivos centros hospitalarios se ve respaldado por los valores del registro: solidez, rigurosidad, actualización y multidisciplinariedad. Estos valores y el trabajo realizado por su coordinador, el Dr. Manuel Monreal, han hecho que después de 20 años sean más de 100.000 los pacientes reclutados, con un seguimiento mínimo de tres meses, y casi 200 artículos publicados en revistas internacionales de reconocido prestigio.

Sin embargo, lo más relevante es su impacto en la práctica clínica habitual de todo el abanico de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Desde la trombo-sis venosa profunda (TVP) en extremidades superiores a la TVP en extremidades inferiores, a los pacientes con embolia pulmonar (EP) en distintas situaciones clínicas, pasando por el paciente anciano o con cáncer, hasta el paciente con enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19). También ha definido diversas escalas clínicas, de fácil aplicación y de enorme utilidad para los pacientes con ETV (Tabla 1). Además de estos diferentes aspectos, el registro RIETE ha permitido conocer la evidencia ante situaciones clínicas infrecuentes, tanto diagnósticas como terapéuticas, habitualmente excluidas de los ensayos clínicos (como los pacientes con insuficiencia renal o la mujer embarazada), en los que de este modo se obtiene una información con una buena calidad metodológica.

Este capítulo de *Thrombosis Medicine* intenta reflejar esa gran aportación en la mejora del abordaje del paciente con ETV del registro RIETE en su 20º aniversario. Para ello, se han seleccionado diversos aspectos destacables entre la voluminosa aportación científica que el registro RIETE nos ha ofrecido.

## RIETE y el paciente con embolia pulmonar

La convencida multidisciplinariedad del registro RIETE ha permitido que distintas especialidades sumen el conocimiento del paciente con EP. Ello ha permitido que las aportaciones del registro en este aspecto hayan sido de gran relevancia, y auguran que este siga siendo el camino. Cabe remarcar que dichas aportaciones son imprescindibles, considerando que la ETV representa la tercera causa de mortalidad cardiovascular, siendo los pacientes con EP los principales responsables.

En uno de los primeros trabajos del registro, con 15.520 pacientes con ETV, se objetivó que los pacientes con EP presentan cinco veces mayor riesgo de mortalidad por EP a los tres meses que los pacientes con TVP<sup>1</sup>. En este sentido, el registro RIETE ha aportado una valiosa evidencia en el manejo del paciente con EP, especialmente en situaciones complejas, como es el uso de terapia de reperfusión farmacológica.

Antes de la publicación de los resultados del ensayo clínico PEITHO, datos del registro RIETE permitieron conocer que la fibrinólisis farmacológica no presentaba beneficio en cuanto a reducción de mortalidad a los 15, 30 o 90 días en el paciente de riesgo intermedio (normotenso y con disfunción del ventrículo derecho o positividad de troponinas)<sup>2</sup>. Además, el registro ha permitido definir por primera vez una escala específica para predecir el sangrado en relación con el tratamiento de reperfusión farmacológico en el paciente con EP. Se trata de la escala BACS (del inglés, *major Bleeding, Age, Cancer, Syncope*), que utilizando cuatro variables en 1.172 pacientes (sangrado mayor reciente, edad >75 años, cáncer activo y síncope), diferenciaba correctamente a los pacientes de bajo o alto riesgo de sangrado mayor a los 30 días<sup>3</sup>. La identificación de pacientes con bajo riesgo de sangrado por fibrinólisis farmacológica quizás pueda contribuir a mejorar el uso de esta terapia, que tan solo se utilizó en una quinta parte de 1.207 pacientes con EP de alto riesgo<sup>4</sup>.

Con el objetivo siempre de contribuir a definir el manejo óptimo para los pacientes con EP, el registro describió una escala pronóstica para detectar los pacientes con bajo riesgo de mortalidad, EP recurrente o



**Tabla 1. Escalas de manejo de la ETV derivadas del registro RIETE.**

Escala	Variables (+1 punto, salvo especificación)	Riesgo de
Bajo riesgo en pacientes con EP <sup>5</sup> <i>Ann Am Thorac Soc</i> , 2015	Insuficiencia cardíaca Inmovilización reciente Sangrado mayor reciente (+2 puntos) Cáncer sin metástasis Cáncer con metástasis (+2 puntos) Hipotensión (<100 mmHg) Taquicardia (≥110/min) Hipoxemia (saturación de oxígeno <90%) Filtrado glomerular 30-60 mL/min Filtrado glomerular <30 mL/min (+3 puntos) Plaquetopenia (<100.000/μL)	Mortalidad, EP recurrente o sangrado mayor a los 10 días: Bajo (0) → 0,59% Alto (≥ 1) → 4,6%
Riesgo de sangrado con fármacos fibrinolíticos (escala BACS) <sup>3</sup> <i>Eur Resp J</i> , 2020	Sangrado mayor previo (+3 puntos) Edad >75 años Cáncer Síncope	Sangrado mayor a los 30 días: Bajo (0) → 2,9% Intermedio (1-3) → 7,3% Alto (>3) → 44%
Escala de riesgo en el paciente anciano con EP <sup>83</sup> <i>Int J Cardiol</i> , 2021	sPESI (sin la variable edad >80 años) Inmovilización TVP residual Creatinina >2,0 mg/dL	Mortalidad a 30 días: Bajo (0) → 1,2% Alto (≥ 1) → 9,3%
Escala de riesgo en pacientes con TVP en EEII a 15 días <sup>22</sup> <i>J Vasc Surg</i> , 2006	Peso <70 kg Cáncer (4 puntos) TVP bilateral (2 puntos) Inmovilización (2 puntos) Filtrado glomerular <30 mL/min (+4 puntos) Filtrado glomerular 30-60 mL/min (+3 puntos) Insuficiencia cardíaca	EP sintomática, TVP recurrente, sangrado mayor o mortalidad a 15 días: Bajo (≤2) → 1,2% Alto (≥3) → 6,8%
Escala de riesgo en pacientes con TVP en EEII a 7 días <sup>23</sup> <i>Am J Med</i> , 2015	Insuficiencia cardíaca Inmovilización reciente Sangrado mayor reciente Cáncer sin metástasis Cáncer con metástasis (+2 puntos) Filtrado glomerular 30-60 mL/min Filtrado glomerular <30 mL/min (+3 puntos) Plaquetas <100.000/μL o >450.000/μL	EP, sangrado mayor o mortalidad a los 7 días: EEII: Bajo (0-1) → 0,37% Alto (≥2) → 3,40% EESS: Bajo (0-1) → 0,26% Alto (≥2) → 1,86%
Escala de riesgo en pacientes con TVP en EEII a 7 días <sup>23</sup> <i>Am J Med</i> , 2015	Insuficiencia cardíaca Inmovilización reciente Sangrado mayor reciente Cáncer sin metástasis Cáncer con metástasis (+2 puntos) Filtrado glomerular 30-60 mL/min Filtrado glomerular <30 mL/min (+3 puntos) Plaquetas <100.000/μL o >450.000/μL	EP, sangrado mayor o mortalidad a los 7 días: EEII: Bajo (0-1) → 0,37% Alto (≥2) → 3,40% EESS: Bajo (0-1) → 0,26% Alto (≥2) → 1,86%
Escala de cáncer oculto <sup>55</sup> <i>Chest</i> , 2017	Varón Edad >70 años (+2 puntos) Enfermedad pulmonar crónica Anemia (+2 puntos) Recuento de plaquetas ≥350 x 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> ETV previa (-1 punto)	Diagnóstico de cáncer en 24 meses: Bajo riesgo (≤2 puntos) → 5,8% Alto riesgo (≥3 puntos) → 12%
Escala RIETE de riesgo hemorrágico <sup>74</sup> <i>Thromb Haemost</i> , 2008	Edad >75 años Creatinina >1,2 mg/dL (+1,5 puntos) Anemia (+1,5 puntos) Cáncer Presentación como EP Sangrado reciente (+2 puntos)	Sangrado mayor a los 3 meses: Bajo (0) → 0,3% Intermedio (1-4) → 2,6% Alto (>4) → 7,3%
Escala RIETE de riesgo de mortalidad por sangrado <sup>78</sup> <i>J Thromb Haemost</i> , 2010	Edad >75 años Sangrado mayor reciente (+1,5 puntos) Inmovilización ≥4 días Cáncer con metástasis (+2 puntos) Anemia Plaquetas <100.000/mL Tiempo de protrombina alterado Filtrado glomerular <30 mL/min TVP distal (-1 punto)	Sangrado fatal a los 3 meses: Bajo (<1,5) → 0,16% Intermedio (1,5-4) → 1,06% Alto (>4) → 4,24%

BACS: del inglés, *major Bleeding, Age, Cancer, Syncope*; EEII: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores; EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; PESI: índice de severidad del embolismo pulmonar; RIETE: Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica; sPESI: PESI simplificada; TVP: trombosis venosa profunda

“ RIETE es el mayor registro mundial de ETV con más de 100.000 pacientes incluidos ”

sangrado mayor a los diez días mediante el uso de unas sencillas variables clínicas: insuficiencia cardiaca, inmovilización reciente, sangrado mayor reciente, cáncer, hipotensión, taquicardia, hipoxemia, insuficiencia renal o plaquetopenia. Esta escala presentó mejor área bajo la curva (ROC, *receiver operating characteristic curve*) que las escalas de índice de severidad del embolismo pulmonar (PESI; del inglés, *Pulmonary Embolism Severity Index*) y su versión simplificada<sup>5</sup>.

Respecto a estos pacientes con bajo riesgo de mortalidad, destaca que en 3.391 pacientes con EP sin enfermedad cardiopulmonar previa, aquellos con infarto pulmonar (50% de los pacientes) presentaron una significativa menor mortalidad que los pacientes con disnea aislada (32% de los pacientes) o con colapso hemodinámico (18% de los pacientes) a los 15 y 90 días<sup>6</sup>. En sentido inverso, el registro ha permitido responder a una pregunta sobre los pacientes con EP masivo (definido por una tensión arterial sistólica <90 mmHg) que no disponía de una clara respuesta. Estos pacientes presentan similar riesgo de recurrencia, sangrado o mortalidad que los pacientes con EP no masivo después de retirar el tratamiento anticoagulante, pero sin embargo presentan una mayor tasa de letalidad por EP recurrente (11,1% frente a 2,4%)<sup>7</sup>.

Los valores elevados de dímero D al diagnóstico también se han relacionado con un peor pronóstico en los pacientes con EP, tanto de mortalidad global como por EP a 90 días (valores >5.000 ng/mL), así como también de mortalidad global, mortalidad por EP o sangrado mayor a los 15 días (valores >4.200 ng/mL) en dos trabajos del registro RIETE<sup>8,9</sup>.

El registro también ha permitido mejorar el manejo de los pacientes con EP en situaciones infrecuentes, que de otra manera carecían de suficiente evidencia. Así, utilizando datos de 4.148 pacientes con EP, se objetivó que la presencia de foramen oval permeable presentaba más

de nueve veces mayor riesgo de ictus isquémico posterior al episodio de EP (cociente de riesgo o *hazard ratio* [HR]: 9,28; 95% de intervalo de confianza [IC]: 1,83-69,1)<sup>10</sup>.

En un estudio con 557 pacientes con EP con información de la presión arterial pulmonar sistólica en la ecocardiografía transtorácica, se detectó que las mujeres  $\geq 70$  años, la enfermedad cardiopulmonar previa, la fibrilación auricular al diagnóstico de EP o las varices en extremidades inferiores (EII) se relacionaron de forma significativa con valores elevados de la presión arterial pulmonar sistólica ( $\geq 50$  mmHg)<sup>11</sup>. A pesar de que cada vez es más utilizada la realización de una ecocardiografía transtorácica precoz (<72 horas), se practicó en menos de la mitad de 35.935 pacientes con EP en un estudio que pretendía valorar su aportación en la predicción de la mortalidad por EP a 30 días. Es necesario incrementar su uso, pues en este estudio, la presencia de dilatación de la aurícula derecha, la disfunción del ventrículo derecho o la presencia de trombo en el corazón derecho, se relacionó con más del triple de riesgo de mortalidad por EP<sup>12</sup>.

También ha aportado una valiosa información sobre la presencia de comorbilidades específicas en los pacientes con EP aguda. Así, hemos aprendido con datos de 4.153 pacientes con EP, que aquellos con síndrome de apnea obstructiva del sueño (5,8%) respecto a los pacientes sin este síndrome, presentaban una mayor mortalidad por EP a los 30, 90 y 365 días<sup>13</sup>.

En un estudio que incluyó 4.036 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aquellos que presentaron una EP como evento índice tenían un mayor riesgo de EP recurrente (*odds ratio* [OR] o razón de posibilidades: 2,04; 95% de IC: 1,11-3,72) y mortalidad por EP (OR: 7,77; 95% de IC: 2,92-15,7) que los pacientes con TVP aislada<sup>14</sup>. Los pacientes con EP y trastorno psiquiátrico presentan mayor riesgo de mortalidad global, y específicamente por EP, que aquellos sin estos trastornos<sup>15</sup>. Por el contrario, la presencia de diabetes en los pacientes con EP no resultó un factor predictor independiente de mortalidad durante la anticoagulación<sup>16</sup>.

El registro RIETE también ha sido de gran utilidad para la validación de estudios realizados en un único centro. Así, el registro se utilizó para validar diversos trabajos liderados por el Dr. David Jiménez en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid: el valor pronóstico de la PESI simplificada, la implicación del doble de mortalidad que comporta la presencia de TVP

residual en los pacientes con EP o que la no adherencia a las guías clínicas se relaciona con mayor mortalidad (global y por EP), ETV recurrente y sangrado mayor<sup>17-19</sup>.

Finalmente, y como muestra de la actualidad del registro, recientemente se ha publicado un artículo que utiliza el aprendizaje automático (*machine learning*) para predecir la recurrencia de ETV o el EP mortal en pacientes que habían detenido el tratamiento anticoagulante precozmente (antes de 90 días) después de un evento de EP. El estudio incluyó datos de 34.447 pacientes con EP, de los cuales 1.348 (3,9%) habían detenido precozmente el tratamiento anticoagulante y 75 (5,6%) de estos habían presentado ETV recurrente o EP. El uso de redes neuronales (*neural network*) como modelo de aprendizaje automático, utilizando tanto un modelo completo con 73 variables como un modelo simplificado de 23 variables, permitió predecir de forma robusta el riesgo de EP mortal o ETV recurrente con un área ROC de 0,96 y mejor que la tradicional regresión logística<sup>20</sup>.

Con certeza, el registro RIETE ha contribuido considerablemente en las mejoras objetivadas en los últimos años en el tratamiento, la estancia media y la mortalidad a corto plazo de los pacientes con EP<sup>21</sup>.

## RIETE y el paciente con trombosis venosa profunda

La forma de presentación como TVP es más frecuente que como EP, especialmente en las EEII. Por ello, es fundamental mejorar el conocimiento, el manejo y el pronóstico de estos pacientes. En uno de los primeros trabajos del registro RIETE, Trujillo-Santos *et al.* definieron una escala predictiva de desarrollo de eventos adversos (EP sintomática, TVP recurrente, sangrado mayor o mortalidad) a 15 días en 4.405 pacientes con TVP aislada en EEII. Las variables identificadas (TVP bilateral, insuficiencia renal, peso <70 kg, inmovilización reciente, insuficiencia cardíaca crónica y cáncer) permitieron diferenciar los pacientes de alto riesgo (puntuación  $\geq 3$  puntos) de eventos adversos (6,8% de incidencia) de aquellos de bajo riesgo (1,2% de incidencia)<sup>22</sup>.

Años después se optimizó esta escala con datos de 15.280 pacientes con TVP en EEII para identificar aquellos de bajo riesgo de EP, sangrado mayor o mortalidad a los siete días. Se definió una escala con seis variables (insuficiencia cardíaca crónica, filtrado glomerular,

sangrado reciente, cifra anormal de plaquetas, inmovilización reciente o cáncer), que discriminaba pacientes de bajo y alto riesgo (0,37 y 3,4%, respectivamente) de esa variable combinada a los siete días<sup>23</sup>.

La forma de la presentación de la TVP en EEII (proximal o distal) también es relevante en cuanto a factores de riesgo asociados y al pronóstico, como lo demostró un estudio del registro con inclusión de 11.086 pacientes con TVP aislada en EEII. Un 17,3% de estos pacientes presentaron TVP distal, que se relacionaba con factores de riesgo transitorio con mayor frecuencia que los pacientes con TVP proximal. A los tres meses, los pacientes con TVP distal, respecto a aquellos con TVP proximal, presentaron significativamente menor incidencia de sangrado mayor (1,0% frente a 2,2%) y mortalidad (2,7% frente a 7,5%), con similar incidencia de ETV recurrente (2,0% frente a 2,7%)<sup>24</sup>.

En la actualidad, el tratamiento ambulatorio de los pacientes con TVP constituye la práctica clínica habitual y el registro RIETE demostró que estos pacientes presentan menor incidencia de sangrado mayor y mortalidad que los pacientes tratados en el hospital<sup>25</sup>. También evidenció que el manejo de los pacientes con TVP mejoró durante el periodo de 2001 a 2014, con una menor mortalidad global y por sangrado a los 30 días<sup>26</sup>.

Estos trabajos son de gran utilidad, pues permiten detectar puntos de mejora en la práctica clínica habitual o confirmar, como en este caso, un manejo más adecuado. En este sentido, un reciente estudio ha permitido conocer que la mayoría (56%) de pacientes con TVP distal son tratados con anticoagulantes orales de acción directa y que la mayoría (> 75%) de pacientes tratados con apixabán no recibían la pauta recomendada en ficha técnica, mientras que más del 85% de los tratados con edoxabán o rivaroxabán sí que lo hacían<sup>27</sup>.

Curiosamente, otro trabajo permitió conocer la influencia del lado afecto de la TVP en EEII con datos de 30.445 pacientes. Las conclusiones fueron que la TVP en el lado izquierdo es más frecuente que en el lado derecho y que la TVP bilateral (53,9, 41,5 y 4,6%, respectivamente), que esta última presenta peor pronóstico (durante el tratamiento anticoagulante y una vez retirado) y que los pacientes con TVP en el lado derecho presentan EP con mayor frecuencia que los pacientes con TVP en el lado izquierdo (26% frente a 23%, respectivamente)<sup>28</sup>.

Como en otros escenarios, el registro RIETE ha permitido conocer la epidemiología, el manejo y el pro-

nóstico de la TVP en situaciones singulares. Así, hemos aprendido que un 4,9% de los pacientes con TVP presentan fiebre al diagnóstico y que estos pacientes sufren el doble de mortalidad a los 30 días que los pacientes sin fiebre (HR: 2,00; 95% de IC: 1,44-2,77)<sup>29</sup>.

Una de las complicaciones de la TVP es el síndrome postrombótico. Gracias al registro, se han identificado cuatro variables que incrementan el riesgo de este síndrome a un año: ETV previa, diabetes, varices en EEII y el género masculino<sup>30</sup>.

En un reciente estudio, la agenesia de la vena cava inferior (VCI) también resultó un factor de riesgo para desarrollar un síndrome postrombótico. La TVP proximal, no provocada, y bilateral, sobre todo en pacientes jóvenes (<30 años), son características que deben hacer sospechar esta malformación<sup>31</sup>. Gracias al registro RIETE, se ha podido conocer la influencia de la trombosis venosa superficial en 8.743 pacientes con TVP. Aquellos con trombosis venosa superficial presentaron el doble de riesgo de desarrollar EP durante la anticoagulación y durante el periodo de seguimiento<sup>32</sup>.

El registro RIETE ha aportado también gran conocimiento en el infrecuente escenario de la TVP en extremidades superiores (EESS). Así, en un estudio que incluyó 11.564 pacientes con TVP, de los cuales 512 (4,4%) se produjeron en EESS, estos pacientes presentaron EP con menor frecuencia que los pacientes con TVP en EEII (9% frente a 29%), aunque el pronóstico a los tres meses fue similar. Un 38% de los pacientes con TVP en EESS presentaba cáncer, lo cual se relacionó de forma estadísticamente significativa con mayor incidencia de ETV recurrente, sangrado mayor y mortalidad que los pacientes sin cáncer<sup>33</sup>.

Posteriormente, el registro confirmó este similar pronóstico entre pacientes con TVP en EESS y EEII con datos de 35.094 (94%) pacientes con TVP en EEII, 1.334 (3,6%) pacientes con TVP en EESS no relacionada con catéter y 938 (2,5%) pacientes con TVP en EESS relacionada con catéter.

Este trabajo también permitió conocer que el pronóstico es similar entre los pacientes con TVP en EESS, ya sea provocada por catéter, no provocada o provocada por otra causa distinta<sup>34</sup>. Concretamente, el registro permitió conocer la historia natural de 1.100 pacientes con TVP en EESS no relacionada con catéter. Evidenció que el cáncer se asociaba con ETV recurrente y que la edad, el cáncer y la propia ETV recurrente estaban

asociadas con el sangrado<sup>35</sup>. El registro RIETE validó la escala pronóstica definida por Trujillo-Santos *et al.* en pacientes con TVP en EEII, ahora para identificar pacientes con TVP en EESS de bajo riesgo de EP, sangrado mayor o mortalidad a los siete días<sup>23</sup>. Con datos de 1.135 pacientes con TVP en EESS, se definió una escala con seis variables (insuficiencia cardíaca crónica, filtrado glomerular, sangrado reciente, cifra anormal de plaquetas, inmovilización reciente o cáncer), que discriminaba pacientes de bajo riesgo (0,26%; 95% de IC: 0,004-0,87) y alto riesgo (1,86%; 95% de IC: 0,81-3,68) de esa variable combinada a los siete días<sup>36</sup>.

## RIETE y el paciente con cáncer

Una de las áreas de la ETV que más ha sido explorada por el registro RIETE ha sido la relacionada con el cáncer. En el primer estudio sobre trombosis asociada a cáncer (TAC), ya con 14.391 pacientes incluidos en dicho registro, de los que 2.945 (20%) tenían cáncer, se realizó una comparación de los eventos a tres meses de estos pacientes con el resto de pacientes con ETV sin cáncer<sup>37</sup>. Se demostró que los pacientes con TAC tenían una mayor incidencia de EP fatal (el doble) y hemorragia fatal (el triple) a los tres meses que los pacientes sin cáncer. Además, se pudo determinar que aquellos pacientes con TAC que tenían una función renal anormal, una enfermedad metastásica, una hemorragia mayor reciente o una inmovilización reciente, tenían más riesgo de padecer ambos eventos.

En un estudio posterior, ya incluyendo 3.805 pacientes con TAC, Trujillo-Santos *et al.* demostraron que había una serie de variables basales en el momento del diagnóstico de la TAC, que se asociaban de forma independiente con una mayor incidencia de recidivas de EP (como forma de presentación inicial y diagnóstico de cáncer en los tres meses previos al episodio índice), de recidivas de TVP (los pacientes con edad inferior a 65 años y los que tenían un diagnóstico de cáncer en los tres meses previos al episodio índice) y con hemorragias mayores (inmovilización reciente, metástasis, hemorragia mayor previa al episodio índice y aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min)<sup>38</sup>.

Farge *et al.* demostraron que los pacientes con TAC tenían una mayor incidencia de EP y hemorragias fatales durante los tres primeros meses de tratamiento anti-

coagulante que posteriormente, lo que podría ayudar en la duración o intensidad de la estrategia terapéutica a largo plazo de estos pacientes<sup>39</sup>. Además, en un análisis de 10.962 pacientes con TAC, se demostró que los pacientes con una presentación inicial en forma de EP tenían cuatro veces más riesgo de morir de la EP que de hemorragia en el primer mes de tratamiento, mientras que aquellos que se presentaban en forma de TVP solo tenían tres veces más riesgo, si bien esta proporción se mantenía tras suspender la anticoagulación solo en estos pacientes con TVP inicial<sup>40</sup>.

Se evaluó la evolución de los pacientes con TAC que padecían una trombosis del miembro superior<sup>41</sup>. En un análisis de 196 pacientes con TVP de miembro superior (104 relacionada con catéter) se halló una incidencia de EP sintomática del 10%, así como una elevada incidencia de recidivas de ETV (6,1%) y de hemorragias mayores (4,1%) a los tres meses de seguimiento, cifras relativamente elevadas comparadas con las TVP de miembros inferiores.

Prandoni *et al.* valoraron la evolución de los pacientes con trombosis asociada a cánceres sólidos que habían recibido anticoagulación oral<sup>42</sup>. Hallaron que, si bien los episodios de recidivas ETV y de hemorragias mayores en estos pacientes eran superiores a los de los pacientes sin cáncer tratados con anticoagulación oral, en el caso de que no presentaran metástasis, la incidencia de hemorragias era similar que para aquellos pacientes sin cáncer.

Se realizó otra evaluación del tratamiento anticoagulante de los pacientes con TAC, esta vez con heparina de bajo peso molecular (HBPM), de forma que se evidenció que hasta la tercera parte de los pacientes recibía dosis inferiores a las recomendadas, a pesar de lo cual estos pacientes presentaban menos EP fatales y menos hemorragias mayores que los pacientes con dosis superiores<sup>43</sup>. Finalmente, Chai y Adisaksopha demostraron que tras los primeros seis meses de tratamiento anticoagulante con HBPM en los pacientes con TAC, el cambio a antagonistas de la vitamina K era tan eficaz y seguro como continuar con el tratamiento con HBPM<sup>44</sup>.

Soler *et al.* ya había demostrado que en los pacientes con cáncer la frecuencia de EP no sospechada era mayor en los pacientes con cáncer colorrectal y menor en los con cánceres de próstata y hematológicos respecto a la frecuencia de EP sintomática<sup>45</sup>. Más destacable aún era que durante el tratamiento anticoagulante, así como

“

El registro RIETE ha permitido definir escalas clínicas de gran utilidad en la práctica clínica habitual

”

tras la suspensión del mismo, los eventos adversos eran similares en ambos grupos de pacientes.

Peris *et al.* habían mostrado que, durante el tratamiento anticoagulante, la tasa de hemorragias fatales era superior que la de EP fatales, mientras que tras la suspensión del tratamiento era, al contrario, lo que evidenciaba un cociente riesgo/beneficio incierto del tratamiento anticoagulante en los pacientes con EP incidental<sup>46</sup>. Posteriormente, Peris *et al.* comparó la evolución de los pacientes con EP incidental en pacientes con cáncer activo frente a la EP clínicamente sospechada y confirmada y se determinó que los primeros tenían una mortalidad inferior, sin que existieran diferencias en las recidivas de EP ni en la incidencia de hemorragias mayores<sup>47</sup>.

Lecumberri *et al.* valoran los resultados del tratamiento de la ETV asociada a cáncer según los valores de plaquetas en el momento del diagnóstico<sup>48</sup>. Los pacientes con trombocitopenia recibían con mayor frecuencia una dosis inferior a la recomendada de HBPM, práctica que parecía ser segura en los pacientes con trombopenia severa, existiendo además una correlación inversa entre el recuento plaquetario y la mortalidad.

Quezada *et al.* valoran los resultados de la inserción de un filtro de VCI en aquellos pacientes con TAC que tienen una contraindicación a recibir tratamiento anticoagulante<sup>49</sup>. Mediante un análisis de propensión, en el que se compararon 247 pacientes que recibieron un filtro de VCI con otros tantos pacientes que no lo recibieron, se demostró que los primeros tenían una incidencia inferior de embolia pulmonar fatal y un riesgo mayor de recidivas tromboembólicas venosas.

También se evaluaron las consecuencias de las hemorragias mayores durante el tratamiento anticoagulante en los pacientes con TAC y se evidenció que



RIETE ha permitido dar evidencia científica a aspectos de la ETV poco conocidos



la mayoría eran gastrointestinales, genitourinarias y cerebrales, y de ellas, el 55% de los pacientes que morían lo hacían como consecuencia de la propia hemorragia y solo un 1,9% de una EP recidivante<sup>50</sup>.

Los eventos isquémicos se mostraron como una complicación frecuente y precoz durante el tratamiento anticoagulante de los pacientes con TAC, demostrándose que suponían además una causa de muerte tan frecuente como la de la EP recidivante<sup>51</sup>.

El registro RIETE también se ha utilizado para explorar nuevos sistemas predictivos de eventos. Gussoni *et al.* analizaron los predictores de mortalidad a tres meses de 6.075 pacientes con TAC, e identificaron que la neoplasia avanzada, la inmovilización previa, la presentación clínica en forma de EP (en lugar de TVP aislada) y la neumopatía crónica eran predictores independientes de presentar una EP fatal que, por otra parte, era tres veces más frecuente en los pacientes con cáncer que sin cáncer<sup>52</sup>. Fuentes *et al.* realizaron un análisis predictivo en el que dividieron aleatoriamente los datos del registro en una muestra de derivación con la que construyeron un modelo de predicción de riesgo de morir en 30 días tras el diagnóstico de la TAC<sup>53</sup>. Incluyeron seis variables basales (leucocitosis, recuento plaquetario, presencia de metástasis, inmovilización reciente, presentación clínica como EP e índice de masa corporal inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup>) con el que establecieron tres categorías de riesgo. En una muestra de validación interna, comprobaron la fiabilidad del modelo.

En cuanto al cáncer oculto en pacientes con ETV, el registro RIETE ha analizado este tema en dos periodos. En el primero, realizó un análisis predictivo en el que se valoraron qué variables podían predecir la presencia de un cáncer oculto (definido como aquel que era diagnos-

ticado en los tres meses siguientes al diagnóstico de la TAC), independientemente de que se tratara de una ETV idiopática o secundaria. En un análisis multivariante, se determinó que los pacientes con edad entre 60 y 75 años, con ETV idiopática o bilateral, o con anemia, eran los que con mayor frecuencia presentaban posteriormente un cáncer oculto, si bien la incidencia de estos era de solo un 1,2%<sup>54</sup>.

Ya en 2017, Jara *et al.* desarrollaron un sistema de puntuación de riesgo de predicción de cáncer oculto en pacientes con ETV, con siete variables basales, capaces de identificar una neoplasia oculta en los dos años siguientes<sup>55</sup>. La validación de esta escala de predicción se realizó con el propio registro RIETE, confirmándose su utilidad en la predicción de neoplasia oculta a los 12 y 24 meses<sup>56</sup>.

Se valoró la capacidad predictiva de la denominada escala de Khorana en la recidiva ETV de pacientes con TAC, demostrándose una escasa capacidad (estadístico  $c = 0,53$ ), así como tampoco predecía una hemorragia mayor o la mortalidad global<sup>57,58</sup>. Tampoco se mostró útil la denominada escala de Ottawa a la hora de predecir una recidiva en los pacientes con TAC que se les suspendía el tratamiento anticoagulante (estadístico  $c = 0,58$ )<sup>59,60</sup>.

También se han analizado en RIETE los resultados de TAC en cánceres específicos. Así, Majmudar *et al.* analizaron los resultados de los pacientes con cáncer gástrico y demostraron que estos tenían una elevada mortalidad (44% en seis meses), relacionándose con ella la inmovilidad previa, la anemia y la leucocitosis<sup>61</sup>. Portillo *et al.* analizaron los resultados de los 72 pacientes con ETV y glioblastoma multiforme (en ese momento el registro RIETE tenía 53.546 pacientes incluidos)<sup>62</sup>. Determinaron que estos pacientes tenían una incidencia similar de recidivas ETV y hemorragias mayores que los pacientes con otros tumores. La heterogeneidad de la evolución de la TAC, según el tipo de neoplasia, se analizó en el artículo de Mahé *et al.*<sup>63</sup>. Se evidenció que los pacientes con ETV asociada a neoplasias de mama y colorrectales tenían una similar incidencia de recidivas ETV y hemorragias mayores, mientras que la asociada a cáncer de pulmón tenía el doble de recidivas tromboembólicas que hemorragias mayores y la asociada a cáncer de próstata tenían la mitad. La evolución de los pacientes con TAC y cáncer de páncreas se analizó en otro artículo en el que se mostró que la tasa de reci-

divas ETV era el doble que la de hemorragias mayores en estos pacientes, tanto si presentaban una neoplasia con metástasis como más localizada, mientras que esa proporción se igualaba cuando se consideraba el resto de localizaciones de neoplasia de forma general<sup>64</sup>.

Los efectos de la radioterapia en los pacientes con TAC se valoraron en los 1.202 pacientes de los 9.284 con TAC incluidos en el registro RIETE en el momento del análisis<sup>65</sup>. Se evidenció que estos pacientes tenían más frecuentemente una recidiva de EP, con similar riesgo de recidivas TVP y de hemorragias mayores, aunque la incidencia de hemorragias cerebrales era superior a los pacientes con TAC que no recibían radioterapia.

La cronología de la ETV tras la intervención quirúrgica de pacientes con cáncer se definió en el artículo de Bustos *et al.*: los pacientes que presentaban una ETV en la primera semana tras la intervención lo hacían mayoritariamente en forma de EP (70%), pero la mayoría de los casos de ETV (84%) se detectaron tras esa primera semana, e incluso el 38% de los casos se detectó tras el primer mes<sup>66</sup>. Las complicaciones hemorrágicas, de recidivas ETV y la mortalidad fue más frecuente en los pacientes durante su estancia hospitalaria en el postoperatorio inmediato que tras el alta hospitalaria.

Con el registro RIETE también se han identificado algunas variables basales que, en los pacientes con TAC, se relacionaban con un peor pronóstico. Trujillo-Santos *et al.* mostraron que los pacientes con TAC y un recuento de leucocitos superior a 11.000/ $\mu$ L se relacionaban con un mayor riesgo de recidivas ETV, hemorragias mayores y mortalidad en los tres meses siguientes al diagnóstico<sup>67</sup>. En un artículo posterior, Maestre *et al.* identificaron que, si bien los valores de dímero D podían identificar un grupo de pacientes con EP en elevado riesgo de padecer una EP fatal, una hemorragia fatal o fallecer en los tres meses siguientes al diagnóstico de la EP, en los pacientes con cáncer, ese poder discriminativo del dímero D se perdía<sup>68</sup>.

Se han abordado las características de género en los pacientes con TAC en RIETE. En un análisis de 18.883 pacientes incluidos en RIETE, de los que 3.805 tenían cáncer, y de ellos, 1.719 eran mujeres (45%), se valoró la diferencia entre la tasa de recidivas ETV y de hemorragias mayores durante los primeros tres meses de seguimiento<sup>69</sup>. Así, se evidenció que en aquellas mujeres con cánceres gastrointestinales y genitourinarios, estas eran las localizaciones con más frecuencia de hemorra-

gias mayores que recidivas, mientras que la localización en el pulmón o cerebral eran las que presentaban más frecuentemente recidivas que hemorragias.

En cuanto a la mortalidad precoz en mujeres con TAC, se demostró que las EP fatales eran más frecuentes en los cánceres de mama, colorrectales, pulmón y pancreáticos, mientras que las hemorragias fatales eran más frecuentes en los cánceres colorrectales, hematológicos, ováricos y de origen desconocido<sup>70</sup>.

## RIETE y riesgo de sangrado

Los pacientes que han sufrido un sangrado reciente (<30 días) representan una compleja situación y habitualmente son excluidos de los ensayos clínicos. En 2005, un trabajo del registro RIETE objetivó que un 2,7% de 6.361 pacientes con ETV incluidos habían presentado un sangrado mayor en los 30 días previos al diagnóstico de la ETV. Estos pacientes tienen un peor pronóstico, con mayor incidencia de sangrado mayor y EP recurrente, especialmente los pacientes con cáncer<sup>71</sup>.

En un posterior estudio, con 12.294 pacientes, se añadió que los pacientes con sangrado gastrointestinal reciente y aquellos que habían presentado el sangrado mayor de forma muy reciente (a menos de dos semanas del diagnóstico de ETV), presentaban el doble de riesgo de resangrado a los tres meses que los pacientes sin estas características. Todos los pacientes con sangrado mayor reciente presentaban más riesgo de mortalidad a los tres meses, sobre todo aquellos con sangrado mayor de forma muy reciente<sup>72</sup>.

Como en otras ocasiones, el registro RIETE ha sido un modelo perfecto sobre la historia natural de la ETV. Poder sumar tal elevado número de pacientes consecutivos con ETV seguidos durante tantos meses permite conocer aspectos difíciles de conocer en un único centro. Así, un estudio con 41.826 pacientes con ETV aportó un aspecto no conocido previamente: mientras que la tasa de letalidad por ETV recurrente disminuye de los tres primeros meses al periodo posterior (16,1%; 95% de IC: 13,6-18,9 frente al 2,0%; 95% de IC: 0-4,2), la tasa de letalidad por sangrado se mantiene estable en ambos periodos (20,2%; 95% de IC: 17,5-23,1 frente al 18,2%; 95% de IC: 14,0-23,2). Además, la tasa de letalidad por ETV recurrente resultó superior en los pacientes que se presentaron como EP que en los que lo hicieron



## RIETE ha supuesto un avance en el tratamiento de la ETV



como TVP (18,5%; 95% de IC: 15,3-22,1 frente a 6,3%; 95% de IC: 4,5-8,6)<sup>73</sup>.

Con el firme objetivo de contribuir a la mejora del manejo de los pacientes con ETV, el registro RIETE definió en 2008 una escala de riesgo de hemorragia durante el tratamiento anticoagulante. En ese estudio, utilizó 13.057 pacientes para definir la escala y 6.572 como muestra de validación. El análisis multivariante aportó las variables de la escala: edad >75 años, sangrado reciente, cáncer, niveles de creatinina >1,2 mg/dL, anemia y EP. Esta escala permite clasificar los pacientes en riesgo bajo (0 puntos), intermedio (1-4 puntos) y alto (>4 puntos) con unas incidencias de sangrado mayor a los tres meses de tratamiento anticoagulante de 0,3% (95% de IC: 0,1-0,6), 2,6% (95% de IC: 2,3-2,9) y 7,3% (95% de IC: 5,6-9,3), respectivamente (con similares resultados en la muestra de validación)<sup>74</sup>.

En cuanto a la anemia, es importante remarcar que su presencia comporta un mayor riesgo de hemorragia mayor y sangrado mortal, tanto en los pacientes con cáncer como en los que no lo presentan, y que este riesgo es mayor que el de ETV recurrente<sup>75</sup>. En dos trabajos del registro RIETE, se han comparado distintas escalas de riesgo hemorrágico.

En el primero, comparó cuatro escalas (Landefeld, Beyth, Kuijer y la RIETE) con 40.265 pacientes del registro y concluyó que las cuatro escalas tenían una muy baja capacidad para predecir sangrado a los tres meses en estos pacientes con ETV y tratamiento anticoagulante<sup>76</sup>.

En el otro estudio, comparó cinco escalas (Kuijer, RIETE, HEMORR2HAGES, HAS-BLED y ATRIA) para predecir el sangrado a los 30 días concretamente en pacientes con EP. Los resultados fueron similares, demostrando una baja capacidad de estas escalas para predecir sangrado a 30 días<sup>77</sup>. Posteriormente, el registro, con 24.935

pacientes, permitió definir otra escala de riesgo de hemorragia, pero esta vez de sangrado mortal a los tres meses del tratamiento anticoagulante (cuya incidencia fue del 0,55%). Nueve variables fueron incluidas en la escala: edad >75 años, cáncer metastásico, inmovilización ≥4 días, sangrado mayor reciente, tiempo de protrombina alterado, plaquetas <100.000/mL, filtrado glomerular <30 mL/min, anemia y TVP distal. La escala clasificaba a los pacientes en tres categorías y la incidencia de sangrado mortal fue de: 0,16% (95% de IC: 0,11-0,23) en los de bajo riesgo; 1,06% (95% de IC: 0,85-1,30) en los de riesgo intermedio; y 4,24% (95% de IC: 2,76-6,27) en los de alto riesgo<sup>78</sup>.

Respecto a las plaquetas, en un original estudio en que se analizaba la cifra de plaquetas al diagnóstico de ETV en pacientes tratados con fármacos antivitaminas K, se detectó que había una relación en forma de “U” con el desarrollo de sangrado mayor<sup>79</sup>.

El sangrado durante la anticoagulación es la principal causa de limitar la duración de este tratamiento. Los pacientes que desarrollan un sangrado mayor durante el tratamiento anticoagulante representan una complicada situación clínica. Estos pacientes presentan a los 30 días una elevada mortalidad (33%), sangrado mortal (18%) o resangrado (5,9%), pero también una elevada incidencia de ETV recurrente (4,9%) o EP fatal (1,2%). La colocación de un filtro de VCI fue la única medida terapéutica analizada que se asoció con una menor mortalidad<sup>80</sup>.

Respecto al uso de los filtros de VCI, un trabajo del registro con 40.142 pacientes, de los cuales a 371 se les había colocado un filtro de VCI por riesgo de sangrado, permitió aparear 344 pacientes mediante el método de *propensity score*. El riesgo ajustado de mortalidad por EP fue inferior a los pacientes a los que se les había colocado un filtro (1,7% frente a 4,9%;  $p = 0,003$ ), mientras que el riesgo de ETV recurrente fue superior en los pacientes con filtro (6,1% frente a 0,6%;  $p < 0,001$ )<sup>81</sup>. En otro estudio con 1.065 pacientes que habían presentado un sangrado mayor durante los tres primeros meses de tratamiento y utilizando también un análisis de *propensity score*, se pudieron aparear 122 pacientes que habían recibido un filtro de VCI y 429 sin filtro. Los pacientes con filtro de VCI presentaron una menor mortalidad global (HR: 0,49; 95% de IC: 0,31-0,77) o por sangrado (HR: 0,16; 95% de IC: 0,07-0,49) y similar riesgo de resangrado o de EP recurrente<sup>82</sup>.



## RIETE y el paciente anciano

La ETV presenta una mayor prevalencia en el paciente anciano, en el que el diagnóstico y el tratamiento presenta más complejidad. Por todo ello, es muy importante aportar un nuevo conocimiento para mejorar su manejo.

Así, en un estudio reciente con 10.106 pacientes ancianos (>80 años) con EP hemodinámicamente estable, se ha definido una nueva escala de forma específica para estos pacientes y se ha comparado con una versión modificada de la PESI simplificada (sin la variable “edad >80 años”). Esta nueva escala utilizaba cuatro variables que puntuaban 1 punto: la misma PESI simplificada modificada, inmovilización, TVP residual y niveles de creatinina >2 mg/dL. Si ninguna de ellas estaba presente, los pacientes eran considerados de bajo riesgo. Esta nueva escala identificó, de forma significativa, menos pacientes de bajo riesgo que la PESI simplificada modificada (4,0% [401/10.106]; 95% de IC: 3,6-4,4% con la nueva escala, frente a 35% [3.522/10.106]; 95% de IC: 34-36% con la PESI simplificada modificada). Aunque la nueva escala definía a estos pacientes de bajo riesgo con una menor mortalidad a 30 días que la PESI simplificada modificada (1,2%; 95% de IC: 0,4-2,9% frente a 4,7%; 95% de IC: 4,0-5,4%), no obtuvo suficiente poder discriminatorio para predecir la mortalidad a 30 días<sup>83</sup>. A pesar de que esta escala no resultó una buena herramienta para seleccionar pacientes ancianos de bajo riesgo, sí que resalta la importancia de descartar TVP residual en ancianos que no presenten inmovilización o insuficiencia renal antes de decidir un tratamiento ambulatorio.

En otro reciente estudio con 7.830 pacientes mayores de 75 años con ETV no provocada, el registro RIETE puso en evidencia que alargar el tratamiento anticoagulante >3 meses supone el doble de incidencia de sangrado mayor que de EP recurrente. En el análisis multivariante, los pacientes que sangraron durante los tres primeros meses (HR: 4,32; 95% de IC: 1,58-11,8) o aquellos con anemia (HR: 1,87; 95% de IC: 1,24-2,81) presentaban un riesgo incrementado de sangrado mayor, y los que se presentaron como EP tenían mayor riesgo de EP recurrente (HR: 3,60; 95% de IC: 1,28-10,1) más allá de los tres meses de anticoagulación<sup>84</sup>.

Estos datos son muy importantes, pues siempre es difícil decidir el tratamiento óptimo para la ETV en el paciente anciano, especialmente en el frágil. De hecho,

el registro RIETE objetivó que un 42% de 15.079 pacientes con ETV eran frágiles (definido como >75 años, filtrado glomerular  $\leq 50$  mL/min y/o peso  $\leq 50$  kg)<sup>85</sup>. A pesar de la edad, tanto en los pacientes  $\geq 90$  años como en los  $\geq 100$  años, el riesgo de ETV recurrente es mayor que el de sangrado mayor durante el tratamiento anticoagulante, lo que apoya seguir el tratamiento recomendado también en estos pacientes de mayor edad<sup>86,87</sup>.

## RIETE y cirugía

El primer estudio del registro RIETE en pacientes quirúrgicos se basó en la descripción de 57 pacientes con una intervención neuroquirúrgica reciente que habían desarrollado una ETV, incluyéndose en el mismo estudio el resultado de 86 pacientes que habían padecido un accidente cerebrovascular reciente<sup>88</sup>. Los pacientes neuroquirúrgicos con ETV habían recibido tromboprolifaxis en el 31,6% de los casos, y fueron tratados en su mayoría con HBPM. La ETV se relacionó con el 50% de las muertes posteriores a la intervención neuroquirúrgica, aunque su frecuencia fue más elevada en los pacientes con un accidente cerebrovascular previo. Unos años después se volvieron a revisar las ETV asociadas a procedimientos neuroquirúrgicos, seleccionando los 392 pacientes registrados en los 40.663 en total recogidos en RIETE en ese momento<sup>89</sup>. La mayoría de pacientes recibieron HBPM como tratamiento anticoagulante (33% de ellos a dosis infraterapéuticas, según las recomendaciones de las fichas técnicas). En la primera semana de tratamiento, 10 pacientes murieron (8 de EP, ninguno de hemorragia), y en la segunda semana, murieron 20 (solo 2 de hemorragia, ninguno de EP), dibujándose la evolución natural de las muertes de estos pacientes con ETV tras un episodio de intervención neuroquirúrgica.

La comparación de las características de los pacientes con ETV relacionada con un antecedente de cirugía, frente a aquellos que la habían tenido relacionada con una enfermedad médica, se realizó sobre los 884 (14%) y 756 (12%) pacientes, respectivamente, de los 6.160 pacientes incluidos en el registro RIETE en diciembre de 2003<sup>90</sup>. Solo el 28% de los pacientes con ETV y un antecedente de enfermedad médica habían recibido tromboprolifaxis, frente al 67% de los pacientes con antecedente de cirugía reciente. Durante los tres meses posteriores al episodio índice de ETV, la frecuencia

de hemorragias mayores y de EP fatal y hemorragia fatal fue más frecuente en los pacientes con ETV y enfermedad médica que en los que tenían antecedentes quirúrgicos.

Se comparó la evolución de la ETV asociada a diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos<sup>91</sup>. De entre los 1.602 pacientes con ETV asociada a un procedimiento quirúrgico previo incluidos en el registro RIETE, en enero de 2006, se diferenciaron 393 pacientes con cirugía ortopédica mayor, 207 con cirugía oncológica y 1.002 con otros procedimientos. La ETV se presentó en forma de EP en 48, 48 y 50% de los casos, respectivamente, y la media de días transcurridos desde la cirugía a la presentación de la ETV (22, 24 y 21 días, respectivamente) fue similar en los tres grupos de cirugía. También fue similar la incidencia a los tres meses de EP fatal y de hemorragia mayor o fatal. Si embargo, el porcentaje de pacientes que habían recibido tromboprolifaxis (96, 76 y 52%, respectivamente) y la media de la duración de la tromboprolifaxis (17, 13 y 12 días, respectivamente) fue significativamente inferior en los pacientes a los que se había realizado una cirugía oncológica u otros procedimientos.

La historia natural de la ETV asociada a la cirugía no oncológica se describió en un artículo reciente en el que se incluyeron 3.296 pacientes<sup>92</sup>. La mediana de detección de la ETV fue de 16 días tras la cirugía, 77% de ellos durante la primera semana y otro 27% después de las cuatro semanas, y 54% en forma de EP. Solo el 43,9% de los pacientes con ETV habían recibido tromboprolifaxis después de la cirugía, durante una mediana de ocho días, y el 75% de los episodios de ETV ocurrieron en pacientes tras la suspensión de la tromboprolifaxis. Hasta el 15% de los pacientes tuvo un pronóstico desfavorable a los tres meses, falleciendo el 4% de los pacientes.

También se ha analizado la evolución de los pacientes con ETV relacionada con una intervención quirúrgica ortopédica no mayor (233 pacientes, 0,7% de los 30.886 pacientes registrado en RIETE en el momento del análisis) o una inmovilización postraumática de un miembro (578 pacientes, un 1,9%)<sup>93</sup>. El 85% de los pacientes intervenidos habían recibido tromboprolifaxis, mientras que solo un 32% de los que tuvieron un miembro inmovilizado la recibieron, en ambos grupos, con HBPM en la mayoría de las ocasiones. La tasa de recidivas ETV a los tres meses era de 0,8 y 0,7% en ambos grupos de pacientes, respectivamente, la mayoría de las

veces en forma de TVP, con una infrecuente incidencia de hemorragias mayores (0,4 y 1,6%, respectivamente).

En un artículo publicado recientemente, se analizaron las características de la ETV relacionada con una cirugía concreta, como es la artroscopia de rodilla, el procedimiento ortopédico más frecuentemente realizado<sup>94</sup>. Se valoraron los 101 pacientes con ETV asociada a artroscopia de rodilla y se compararon con los pacientes que habían tenido una ETV idiopática (19.218 pacientes) y con aquellos con ETV asociada a una fractura ósea (147 pacientes). Los pacientes con ETV relacionada con la artroscopia de rodilla tenían una duración del tratamiento anticoagulante inferior a los otros dos grupos, sin diferencias en la tasa de recidivas ETV durante el mismo. Sin embargo, tras la suspensión del tratamiento anticoagulante, la tasa de incidencia de recidivas no era estadísticamente distinta de la de los pacientes con ETV idiopática y secundaria a fractura ósea.

Otro tipo de cirugía ortopédica analizada con los datos del registro RIETE fue la del *hallux valgus*, uno de los procedimientos más frecuentemente realizados en pacientes de mayor edad<sup>95</sup>. Se analizaron 54 pacientes con ETV tras una cirugía de *hallux valgus* y se compararon con los 74.111 pacientes con ETV del registro que no habían padecido esta cirugía. En ellos, la edad media era de 64 años y el 85% eran mujeres, habiendo recibido tromboprolifaxis el 63% (frente al 35% del resto de los pacientes del registro). La severidad de la EP valorada mediante la escala PESI simplificada era inferior en los pacientes con antecedentes de *hallux valgus* que en el resto, sin que se registrara ningún caso de EP o hemorragias fatales o no fatales, o muertes de cualquier origen, en los tres meses siguientes al episodio índice, lo que les confería un mejor pronóstico que al resto de pacientes con ETV.

## RIETE y embarazo o terapia estrogénica hormonal

En el primer artículo del registro RIETE, se valoró la evolución de las pacientes que habían tenido una ETV durante el embarazo o el puerperio<sup>96</sup>. Se incluyeron 72 mujeres embarazadas y 64 que habían desarrollado un episodio ETV durante el puerperio, sobre un total de 848 mujeres con edad inferior a 47 años incluidas en el RIETE en mayo de 2005. La distribución de las ETV

era similar en los tres trimestres del embarazo (numéricamente algo menor en el segundo trimestre) y más frecuente durante el puerperio. No se registró ninguna muerte durante estos episodios ni recidivas durante el embarazo, mientras que las hemorragias excedían las recidivas ETV en aquellos casos de ETV asociada al puerperio.

En un estudio posterior, se valoró la historia natural de las recidivas ETV en 607 mujeres que habían padecido una ETV durante el embarazo o el puerperio<sup>97</sup>. Se observó que la tasa de incidencia de recidiva ETV a los dos años del episodio índice era de 3,3% (2,28 recidivas por cada 100 pacientes/año). La mayoría de los episodios de recidiva se registraron durante el tratamiento anticoagulante (el doble que tras la suspensión de la anticoagulación) y se identificaron la utilización de trombolíticos y la inserción de un filtro de VCI como factores predictores de la recidiva. Más recientemente, se estudiaron 596 mujeres con ETV durante el embarazo y 523 que la habían desarrollado durante el puerperio<sup>98</sup>. Se volvió a constatar que las recidivas ETV y la mortalidad eran infrecuentes y que además estas mujeres no solían presentar ningún otro factor de riesgo trombótico asociado a la situación de embarazo/puerperio.

Un estudio posterior se centró en la descripción de las características de las pacientes que utilizan tratamiento anticonceptivo de entre las 1.667 mujeres menores de 50 años incluidas en el registro<sup>99</sup>. El 36% de las pacientes habían utilizado contraceptivos orales, conformándose este como el factor de riesgo de ETV más frecuente en este grupo de mujeres en edad fértil. De entre ellas, el 15% habían presentado una inmovilización reciente y el 7,4% estaban en el periodo postoperatorio, destacando que solo el 25 y el 48% de las usuarias de anticonceptivos, con cada uno de estos factores de riesgo, había recibido trombopprofilaxis.

En un estudio posterior se compararon los resultados del tratamiento de las mujeres embarazadas o en periodo puerperal con ETV (173 y 135 mujeres, respectivamente) y aquellas usuarias de anticonceptivos orales (798 mujeres)<sup>100</sup>. Aunque la incidencia de EP fatal fue baja (solo tres mujeres fallecieron), dos de ellas fallecieron en las primeras horas tras la llegada al servicio de urgencias, lo que enfatizaba la necesidad de realizar un diagnóstico precoz de la EP en estas pacientes jóvenes.

En 2014, se publicó un estudio en el que se comparó la evolución de los pacientes con ETV según el género,

“

**RIETE ha conseguido la unión de diferentes especialidades médicas para el mejor conocimiento de la ETV**

”

momento en el que en RIETE había 47.499 pacientes incluidos, de los que 24.280 (51%) eran mujeres<sup>101</sup>. Se observó que, aunque en las mujeres se producían menos recidivas en forma de TVP y se registraban más hemorragias mayores y embolias pulmonares fatales, en el análisis multivariante, estas diferencias respecto de los varones desaparecían, lo que sugería que la evolución de los episodios de ETV no se relacionaban con el género, sino con otras características de los pacientes y con el tratamiento pautado.

Otro de los aspectos relacionados con los anteriores que se ha abordado con el registro RIETE fue la ETV asociada con técnicas de reproducción asistida, estudiándose 41 episodios de ETV (0,6% de entre las 6.718 mujeres con ETV en edad reproductiva)<sup>102</sup>. El 56% fueron casos de TVP aislada y los casos de ETV se repartieron al 50% entre los casos en que la técnica de reproducción asistida fue exitosa y fallida. No se observaron casos de recidiva ETV en los tres primeros meses de seguimiento desde el episodio inicial. Tras el análisis pormenorizado, se observó que los episodios de EP eran más frecuentes en las mujeres con un índice de masa corporal más elevado y con tratamientos de reproducción asistida fallidos.

## **RIETE y trombofilia**

En un primer estudio, se valoró la adecuación de la solicitud de realización de un estudio de trombofilia en los 21.367 pacientes incluidos en el registro RIETE respecto al documento de consenso internacional publicado en 2005 (*2005-International Consensus Statement-*



**RIETE es más que un Registro, es una gran familia**



*trombophilia*)<sup>103</sup>. Solo el 28% de los pacientes cumplieron alguno de los criterios para la realización de un test de trombofilia y se solicitaba a solo el 10% de los pacientes que no tenían ningún criterio. Las trombofilias más frecuentemente diagnosticadas eran el factor V Leiden, el SAF y la mutación del gen de la protrombina.

En un estudio posterior se realizó una descripción de los pacientes con un primer episodio de ETV que además habían presentado un factor V Leiden o una mutación del gen de la protrombina<sup>104</sup>. De entre 22.428 pacientes con un primer episodio de ETV incluidos en el registro RIETE en mayo de 2009, 345 tenían un factor V Leiden y 261 la mutación G20210A de la protrombina. La mayoría de los episodios de ETV en mujeres con estas mutaciones se asociaban a haber presentado algún otro factor de riesgo (sobre todo embarazo o utilización de anticonceptivos), algo que no sucedía en los varones con estas mutaciones.

La presentación clínica de la ETV también se ha relacionado con la trombofilia en el registro RIETE. En un estudio descriptivo en el que se incluyeron los 4.503 pacientes a los que se había realizado un estudio de trombofilia, se observó que el factor V Leiden y la resistencia a la proteína C activada eran más frecuentemente relacionadas con padecer una TVP de miembros inferiores, la mutación del gen de la protrombina G20210A con una EP asociada a TVP de miembros inferiores, y no se hallaba ninguna relación con la presentación en forma de TVP de miembros superiores, con o sin EP concomitante<sup>105</sup>.

En un artículo de revisión de los autores del registro RIETE se recogieron las aportaciones del análisis del registro en relación con la trombofilia en la ETV, realizándose determinadas consideraciones en cuanto a su utilidad y a las investigaciones futuras<sup>106</sup>.

## **RIETE y el paciente con COVID-19**

En el registro RIETE, también se han incluido los pacientes que han presentado un episodio de ETV asociado a la infección por COVID-19. Se describieron inicialmente las características de los pacientes con COVID-19 que habían ingresado en el hospital y eran recogidos hasta mayo de 2020<sup>107</sup>. De esos 455 pacientes, la mayoría presentaban una EP (83%) durante su estancia hospitalaria, el 71% de ellos eran varones, con una edad media de 65 años. El 68% de estos pacientes había ingresado en planta de hospitalización convencional y el 32% en las unidades de cuidados intensivos. La tasa de mortalidad a los diez días era de 9,1% en las plantas de hospitalización convencionales y el 19% en las unidades de cuidados intensivos. De entre los pacientes que completaron esos diez días de seguimiento, no hubo ninguna recidiva ETV y el 2,9% presentaron una hemorragia mayor.

En un posterior artículo, se analizó el riesgo de sangrado de 1.965 pacientes con ETV relacionada con la COVID-19 que habían recibido dosis terapéuticas (31% de los pacientes) o intermedias (69%) de anticoagulación durante su ingreso hospitalario<sup>108</sup>. Durante su estancia hospitalaria, 112 pacientes (5,7%) presentaron una hemorragia mayor y 132 (6,7%) una hemorragia menor. La tasa de mortalidad para aquellos que habían presentado una hemorragia mayor era de 45% a los 30 días y de 32% para los que tenían una hemorragia menor. El análisis multivariante mostró que el riesgo de hemorragia mayor durante el ingreso se asociaba a haber presentado unos valores de dímero D superiores a diez veces el límite superior de la normalidad, valores de ferritina mayores a 500 ng/mL, una enfermedad crítica y una anticoagulación en un rango de dosis terapéuticas.

## Puntos clave

- El registro RIETE se creó en marzo de 2001.
  - Después de 20 años, son más de 100.000 los pacientes incluidos y más de 200 los artículos publicados en revistas indexadas.
  - Este registro ha permitido dar respuesta a situaciones a menudo excluidas de los ensayos clínicos.
  - Son diversas las escalas derivadas del registro RIETE que contribuyen a mejorar el manejo de los pacientes con ETV.
-

## Bibliografía

### RIETE y el paciente con embolia pulmonar

- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, *et al.* Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6.
- Riera-Mestre A, Jiménez D, Muriel A, Lobo JL, Moores L, Yusen RD, *et al.* Thrombolytic therapy and outcome of patients with an acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):751-9.
- Jara-Palomares L, Jiménez D, Bikdeli B, Muriel A, Rali P, Yamashita Y, *et al.* Derivation and validation of a clinical prediction rule for thrombolysis-associated major bleeding in patients with acute pulmonary embolism: the BACS score. *Eur Respir J*. 23 Jul 2020:2002336. [Online antes de impresión].
- Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Quezada A, Del Toro J, Vidal G, *et al.* Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism. *Int J Cardiol*. 2018;269:327-333.
- Maestre A, Trujillo-Santos J, Riera-Mestre A, Jiménez D, Di Micco P, Bascañana J, *et al.* Identification of Low-Risk Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism for Outpatient Therapy. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(8):1122-9.
- Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, García-Bragado F, Conget F, *et al.* Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest*. 2006;130(6):1817-22.
- Blondon M, Jiménez D, Robert-Ebadi H, Del Toro J, López-Jiménez L, Falga C, *et al.* Comparative clinical prognosis of massive and non-massive pulmonary embolism: A registry-based cohort study. *J Thromb Haemost*. 2021;19(2):408-16.
- Grau E, Tenías JM, Soto MJ, Gutiérrez MR, Lecumberri R, Pérez JL, *et al.* D-dimer levels correlate with mortality in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1937-41.
- Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jiménez D, Palareti G, *et al.* D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost*. 2009;7(11):1795-801.
- Lacut K, Le Moigne E, Couturaud F, Font C, Vázquez FJ, Cañas I, *et al.* Outcomes in patients with acute pulmonary embolism and patent foramen ovale: Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2021;202:59-66.
- Otero R, Elías T, Jara L, Trujillo-Santos J, Bertolletti L, Nauffal D, *et al.* Factors associated with elevated pulmonary arterial pressure levels on the echocardiographic assessment in patients with prior pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2013;131(5):e191-5.
- Bikdeli B, Lobo JL, Jiménez D, Green P, Fernández-Capitán C, Bura-Riviere A, *et al.* Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009042.
- Le Mao R, Jiménez D, Bikdeli B, Porres-Aguilar M, García-Ortega A, Rosa V, *et al.* Prognostic Impact of Obstructive Sleep Apnea in Patients Presenting with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Thromb Haemost*. 2020;121(6):808-15.
- Bertolletti L, Quenet S, Laporte S, Sahuquillo JC, Conget F, Pedrajas JM, *et al.* Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res*. 2013;14(1):75.
- Velasco D, Jiménez D, Bikdeli B, Muriel A, Marchena PJ, Tzoran I, *et al.* Outcome of patients with acute symptomatic pulmonary embolism and psychiatric disorders. *Thromb Res*. 2020;193:90-7.
- De Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Lorenzo A, *et al.* Mortality after pulmonary embolism in patients with diabetes. Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med*. 2019;59:46-52.
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, *et al.* Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383-9.
- Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, *et al.* Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):983-91.
- Jiménez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerasimova I, *et al.* Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2018;51(5):1800445.
- Mora D, Nieto JA, Mateo J, Bikdeli B, Barco S, Trujillo-Santos J, *et al.* Machine Learning to Predict Outcomes in Patients with Acute Pulmonary Embolism Who Prematurely Discontinued Anticoagulant Therapy. *Thromb Haemost*. 9 Jun 2021. [Online antes de impresión].
- Jiménez D, De Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, *et al.* Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-70.

### RIETE y el paciente con trombosis venosa profunda

- Trujillo-Santos J, Herrera S, Page MA, Soto MJ, Raventós A, Sánchez R, *et al.* Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. findings from the RIETE Registry. *J Vasc Surg*. 2006;44(4):789-93.
- Trujillo-Santos J, Lozano F, Lorente MA, Adarraga D, Hirmerova J, Del Toro J, *et al.* A prognostic score to identify low-risk outpatients with acute deep vein thrombosis in the lower limbs. *Am J Med*. 2015;128(1):90.e9-15.
- Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, Quere I, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Tolosa C, *et al.* Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients. *J Thromb Haemost*. 2009;7(12):2028-34.
- Lozano F, Trujillo-Santos J, Barrón M, Gallego P, Babalis D, Santos M, *et al.* Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Vasc Surg*. 2014;59(5):1362-7.e1.

26. Morillo R, Jiménez D, Aibar MÁ, Mastroiacovo D, Wells PS, Sampérez Á, *et al.* DVT Management and Outcome Trends, 2001 to 2014. *Chest*. 2016;150(2):374-83.
27. Galanaud JP, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Di Micco P, Bortoluzzi C, Bertoletti L, *et al.* Management of isolated distal deep-vein thrombosis with direct oral anticoagulants in the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis*. 28 Nov 2020. [Online antes de impresión].
28. Bikdeli B, Sharif-Kashani B, Bikdeli B, Valle R, Falga C, Riera-Mestre A, *et al.* Impact of Thrombus Sidedness on Presentation and Outcomes of Patients with Proximal Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(4):341-347.
29. Barba R, Di Micco P, Blanco-Molina A, Delgado C, Cisneros E, Villalta J, *et al.* Fever and deep venous thrombosis. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32(3):288-92.
30. Galanaud JP, Bertoletti L, Amitrano M, Fernández-Capitán C, Pedrajas JM, Rosa V, *et al.* Predictors of Post-Thrombotic Ulcer after Acute DVT: The RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(2):320-8.
31. Tufano A, López-Jiménez L, Bikdeli B, García-Bragado F, Mazzolai L, Amitrano M, *et al.* Inferior vena cava agenesis in patients with lower limb deep vein thrombosis in the RIETE registry. When and why to suspect. *Int J Cardiol*. 2020;305:115-9.
32. Dubois-Silva Á, Barbagelata-López C, Piñeiro-Parga P, Francisco I, Falgà C, Tirado R, *et al.* Prognostic significance of concomitant superficial vein thrombosis in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost*. 7 Mar 2021. [Online antes de impresión].
33. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, *et al.* Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest*. 2008;133(1):143-8.
34. Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, Tafur A, Choi C, Muñoz FJ, *et al.* Comparisons Between Upper and Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Review of the RIETE Registry. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(7):748-54.
35. Newton DH, Monreal Bosch M, Amendola M, Wolfe L, Pérez Ductor C, Lecumberri R, *et al.* Analysis of noncatheter-associated upper extremity deep venous thrombosis from the RIETE registry. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(1):18-24.e1.
36. Rosa-Salazar V, Trujillo-Santos J, Díaz Peromingo JA, Apollonio A, Sanz O, Malý R, *et al.* A prognostic score to identify low-risk outpatients with acute deep vein thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1274-8.
37. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, *et al.* Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1950-6.
38. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, *et al.* Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100(3):435-9.
39. Farge D, Trujillo-Santos J, Debourdeau P, Bura-Riviere A, Rodríguez-Beltrán EM, Nieto JA, *et al.* Fatal Events in Cancer Patients Receiving Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism. *Medicine*. 2015;94(32):e1235.
40. Trujillo-Santos J, Martos FM, Font C, Farge-Bancel D, Rosa V, Lorenzo A, *et al.* Analysis of clinical factors affecting the rates of fatal pulmonary embolism and bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. *Heliyon*. 2017;3(1):e00229.
41. Monreal M, Muñoz FJ, Rosa V, Romero C, Román P, Di Micco P, *et al.* Upper extremity DVT in oncological patients: analysis of risk factors. Data from the RIETE registry. *Exp Oncol*. 2006;28(3):245-7.
42. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Surico T, Dalla Valle F, Piccioli A, Monreal M, *et al.* Recurrent thromboembolism and major bleeding during oral anticoagulant therapy in patients with solid cancer: findings from the RIETE registry. *Haematologica*. 2008;93(9):1432-4.
43. Marchena PJ, Nieto JA, Guil M, García-Bragado F, Rabuñal R, Boccalon H, *et al.* Long-term therapy with low-molecular-weight heparin in cancer patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2012;107(1):37-43.
44. Chai-Adisaksopha C, Iorio A, Crowther MA, De Miguel J, Salgado E, Zdraveska M, *et al.* Vitamin K Antagonists After 6 Months of Low-Molecular-Weight Heparin in Cancer Patients with Venous Thromboembolism. *Am J Med*. 2018;131(4):430-7.
45. Soler S, Delgado C, Ballaz A, Cisneros E, Malý R, Babalis D, *et al.* Unsuspected pulmonary embolism in patients with cancer. *Thromb Res*. 2012;129 Suppl 1:S16-9.
46. Peris M, Jiménez D, Maestre A, Font C, Tafur AJ, Mazzolai L, *et al.* Outcome during and after anticoagulant therapy in cancer patients with incidentally found pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1360-8.
47. Peris M, López-Núñez JJ, Maestre A, Jiménez D, Muriel A, Bikdeli B, *et al.* Clinical characteristics and 3-month outcomes in cancer patients with incidental versus clinically-suspected and confirmed pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2020;58(1):2002723.
48. Lecumberri R, Ruiz-Artacho P, Trujillo-Santos J, Brenner B, Barillari G, Ruiz-Ruiz J, *et al.* Management and outcomes of cancer patients with venous thromboembolism presenting with thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2020;195:139-45.
49. Quezada A, Jiménez D, Bikdeli B, Muriel A, Aramberri M, López-Jiménez L, *et al.* Outcomes after Vena Cava Filter Use in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism and Contraindications to Anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1035-44.
50. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruiz-Gamietea A, López-Jiménez L, García-Bragado F, Quintavalla R, *et al.* Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res*. 2010;125 Suppl 2:S58-61.
51. Brenner B, Bikdeli B, Tzoran I, Madridano O, López-Reyes R, Suriñach JM, *et al.* Arterial Ischemic Events Are a Major Complication in Cancer Patients with Venous Thromboembolism. *Am J Med*. 2018;131(9):1095-103.
52. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2013;131(1):24-30.

## RIETE y el paciente con cáncer

53. Fuentes HE, Tafur AJ, Caprini JA, Alatri A, Trujillo-Santos J, Farge-Bancel D, *et al.* Prediction of early mortality in patients with cancer-associated thrombosis in the RIETE Database. *Int Angiol.* 2019;38(3):173-84.
54. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Román P, Sánchez R, Tiberio G, *et al.* Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost.* 2008;6(2):251-5.
55. Jara-Palomares L, Otero R, Jiménez D, Carrier M, Tzoran I, Brenner B, *et al.* Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *Chest.* 2017;151(3):564-71.
56. Jara-Palomares L, Otero R, Jiménez D, Praena-Fernández JM, Font C, Falga C, *et al.* Validation of a prognostic score for hidden cancer in unprovoked venous thromboembolism. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194673.
57. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902-7.
58. Tafur AJ, Caprini JA, Cote L, Trujillo-Santos J, Del Toro J, García-Bragado F, *et al.* Predictors of active cancer thromboembolic outcomes. RIETE experience of the Khorana score in cancer-associated thrombosis. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1192-8.
59. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, *et al.* Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;126(4):448-54.
60. Alatri A, Mazzolai L, Font C, Tafur A, Valle R, Marchena PJ, *et al.* Low discriminating power of the modified Ottawa VTE risk score in a cohort of patients with cancer from the RIETE registry. *Thromb Haemost.* 2017;117(8):1630-6.
61. Majmudar K, Golemi I, Tafur AJ, Del Toro JD, Visonà A, Falgá C, *et al.* Outcomes after venous thromboembolism in patients with gastric cancer: Analysis of the RIETE Registry. *Vasc Med.* 2020;25(3):210-7.
62. Portillo J, De la Rocha IV, Font L, Braester A, Madridano O, Díaz Peromingo JA, *et al.* Venous thromboembolism in patients with glioblastoma multiforme: Findings of the RIETE registry. *Thromb Res.* 2015;136(6):1199-203.
63. Mahé I, Chidiac J, Bertolotti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, *et al.* The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. *Am J Med.* 2017;130(3):337-47.
64. Frere C, Trujillo-Santos J, Font C, Sampérez Á, Quintavalla R, González-Martínez J, *et al.* Clinical Course of Venous Thromboembolism in Patients with Pancreatic Cancer: Insights from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2018;118(6):1119-22.
65. Guy JB, Bertolotti L, Magné N, Rancoule C, Mahé I, Font C, *et al.* Venous thromboembolism in radiation therapy cancer patients: Findings from the RIETE registry. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;113:83-89.
66. Bustos Merlo AB, Arcelus Martínez JI, Turiño Luque JD, Valero B, Villalobos A, Aibar MÁ, *et al.* Form of presentation, natural history and course of postoperative venous thromboembolism in patients operated on for pelvic and abdominal cancer. Analysis of the RIETE registry. *Cir Esp.* 2017;95(6):328-34.
67. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Iannuzzo M, Lecumberri R, Guisarro R, Madridano O, *et al.* Elevated white blood cell count and outcome in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):905-11.
68. Maestre A, Trujillo-Santos J, Visoná A, Lobo JL, Grau E, Malý R, *et al.* D-dimer levels and 90-day outcome in patients with acute pulmonary embolism with or without cancer. *Thromb Res.* 2014;133(3):384-9.
69. Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Luque JM, Samperiz AL, García-Bragado F, Todoli JA, *et al.* Predicting recurrences or major bleeding in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Res.* 2009;123 Supl 2:S10-5.
70. Trujillo-Santos J, Casas JM, Casado I, Samperiz AL, Quintavalla R, Sahuquillo JC, *et al.* Thirty-day mortality rate in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Res.* 2011;127 Supl 3:S1-4.

## RIETE y riesgo de sangrado

71. Nieto JA, De Tuesta AD, Marchena PJ, Tiberio G, Todoli JA, Samperiz AL, *et al.* Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and recent major bleeding: findings from a prospective registry (RIETE). *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):703-9.
72. Nieto JA, Bruscas MJ, Ruiz-Ribo D, Trujillo-Santos J, Valle R, Ruiz-Giménez N, *et al.* Acute venous thromboembolism in patients with recent major bleeding. The influence of the site of bleeding and the time elapsed on outcome. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2367-72.
73. Lecumberri R, Alfonso A, Jiménez D, Fernández Capitán C, Prandoni P, *et al.* Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013;110(4):834-43.
74. Ruiz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todoli JA, Samperiz AL, *et al.* Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2008;100(1):26-31.
75. Kuperman A, López-Reyes R, Bosco LJ, Lorenzo A, José B, Farge Bancel D, *et al.* Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;45(3):360-8.
76. Piovela C, Dalla Valle F, Trujillo-Santos J, Pesavento R, López L, Font L, *et al.* Comparison of four scores to predict major bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Intern Emerg Med.* 2014;9(8):847-52.
77. Klok FA, Niemann C, Deltas C, Hasenfuß G, Konstantinides S, Lankeit M. Performance of five different bleeding-prediction scores in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(2):312-20.
78. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, Ruiz-Giménez N, Prandoni P, Kearon C, *et al.* Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1216-22.
79. Giorgi-Pierfranceschi M, Di Micco P, Cattabiani C, Guida A, Pagán B, Morales MDV, *et al.* Platelet Count and Major Bleeding



in Patients Receiving Vitamin K Antagonists for Acute Venous Thromboembolism, Findings From Real World Clinical Practice. *Medicine*. 2015;94(47):e1915.

80. Nieto JA, Camara T, González-Higueras E, Ruiz-Giménez N, Guijarro R, Marchena PJ, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):789-96.
81. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertolletti L, Decousus H, Laporte S, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(16):1675-83.
82. Mellado M, Trujillo-Santos J, Bikdeli B, Jiménez D, Núñez MJ, Ellis M, Marchena PJ, et al. Vena cava filters in patients presenting with major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism. *Intern Emerg Med*. 2019;14(7):1101-12.

## RIETE y el paciente anciano

83. Morillo R, Jiménez D, Bikdeli B, Rodríguez C, Tenes A, Yamashita Y, et al. Refinement of a modified simplified Pulmonary Embolism Severity Index for elderly patients with acute pulmonary embolism. *Int J Cardiol*. 2021;335:111-7.
84. Iñurrieta A, Pedrajas JM, Núñez MJ, López-Jiménez L, Velogarcía A, García JC, et al. Outcomes beyond the Third Month of Anticoagulation in Patients Aged >75 Years with a First Episode of Unprovoked Venous Thromboembolism. *TH Open*. 2018;2(4):e428-e36.
85. Moustafa F, Giorgi Pierfranceschi M, Di Micco P, Bucherini E, Lorenzo A, Villalobos A, et al. Clinical outcomes during anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(2):172-9.
86. Lacruz B, Tiberio G, Núñez MJ, López-Jiménez L, Riera-Mestre A, Tiraferri E, et al. Venous thromboembolism in centenarians: Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med*. 2016;36:62-6.
87. Vasco B, Villalba JC, López-Jiménez L, Falga C, Montes J, Trujillo-Santos J, et al. Venous thromboembolism in nonagenarians. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2009;101(6):1112-8.

## RIETE y cirugía

88. Blanco-Molina A, Palma I, Rubio C, Suárez C, Barba R, Gutiérrez MR, et al. Venous thromboembolism in patients with neurosurgical process or stroke. A prospective analysis from the RIETE registry. *Med Clin*. 2004;123(11):416-8.
89. Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, Stone J, Arcelus JI, López-Jiménez L, et al. Outcomes in neurosurgical patients who develop venous thromboembolism: a review of the RIETE registry. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(8):772-8.
90. Monreal M, Kakkar AK, Caprini JA, Barba R, Uresandi F, Valle R, et al. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost*. 2004;2(11):1892-8.

91. Arcelus JI, Monreal M, Caprini JA, Gutiérrez Guisado JG, Soto MJ, et al. Clinical presentation and time-course of postoperative venous thromboembolism: Results from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2008;99(3):546-51.
92. Expósito-Ruiz M, Arcelus JI, Caprini JA, López-Espada C, Bura-Riviere A, Amado C, et al. Timing and characteristics of venous thromboembolism after non-cancer surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;9(4):859-67.e2.
93. Bertolletti L, Righini M, Bounameaux H, López-Jiménez L, Tiraferri E, Visonà A, et al. Acute venous thromboembolism after non-major orthopaedic surgery or post-traumatic limb immobilisation. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost*. 2011;105(4):739-41.
94. Weinberg I, Giri J, Kolluri R, Arcelus JI, Falgá C, Soler S, et al. Characteristics, treatment patterns and outcomes of patients presenting with venous thromboembolic events after knee arthroscopy in the RIETE Registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46(4):551-8.
95. Bikdeli B, Visvanathan R, Weinberg I, Rivas A, Nieto JA, Sampériz Á, et al. Clinical characteristics and outcomes of venous thromboembolic events after hallux valgus surgery: insights from the RIETE registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):651-8.

## RIETE y embarazo o terapia estrogénica hormonal

96. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, López L, Lecumberri R, Gutiérrez R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2007;97(2):186-90.
97. Barillari G, Londero AP, Brenner B, Nauffal D, Muñoz-Torrero JF, Del Molino F, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with recent gestational deep vein thrombosis or pulmonary embolism: Findings from the RIETE Registry. *Eur J Intern Med*. 2016;32:53-9.
98. Elgendy IY, Fogerty A, Blanco-Molina Á, Rosa V, Schellong S, Skride A, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Women Presenting with Venous Thromboembolism during Pregnancy and Postpartum Period: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2020;120(10):1454-62.
99. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2009;101(3):478-82.
100. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):306-11.
101. Blanco-Molina A, Enea I, Gadelha T, Tufano A, Bura-Riviere A, Di Micco P, et al. Sex differences in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Medicine*. 2014;93(17):309-17.
102. Grandone E, Di Micco PP, Villani M, Colaizzo D, Fernández-Capitán C, Del Toro J, et al. Venous Thromboembolism in Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies: Data from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(11):1962-8.

## RIETE y trombofilia

103. Roldán V, Lecumberri R, Muñoz-Torrero JF, Vicente V, Rocha E, Brenner B, *et al.* Thrombophilia testing in patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2009;124(2):174-7.
104. Gadelha T, Roldán V, Lecumberri R, Trujillo-Santos J, Del Campo R, Poggio R, *et al.* Clinical characteristics of patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and a first episode of venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Res.* 2010;126(4):283-6.
105. Gabriel F, Portolés O, Labiós M, Rodríguez C, Cisneros E, Vela J, *et al.* Usefulness of thrombophilia testing in venous thromboembolic disease: findings from the RIETE registry. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(1):42-7.
106. Monreal M, Del Campo RD, Papadakis E. Thrombophilia and venous thromboembolism: RIETE experience. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25(3):285-94.

## RIETE y el paciente con COVID-19

107. Fernández-Capitán C, Barba R, Díaz-Pedroche MDC, Sigüenza P, Demelo-Rodríguez P, Siniscalchi C, *et al.* Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):351-61.
108. Demelo-Rodríguez P, Farfán-Sedano AI, Pedrajas JM, Llamas P, Sigüenza P, Jaras MJ, *et al.* Bleeding risk in hospitalized patients with COVID-19 receiving intermediate- or therapeutic doses of thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost.* 2021;19(8):1981-9.

