



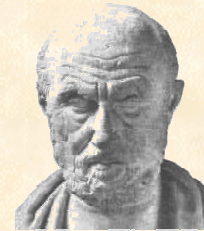
**III Forum Multidisciplinar de la  
Enfermedad Tromboembólica**

# **RITMO ESTACIONAL EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

**Ricardo Guijarro Merino**  
*Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga*  
**Gerona, marzo 2007**

# Patologías con ritmo estacional

**«En todas las estaciones aparecen enfermedades de toda especie, pero hay dolencias que son más frecuentes y graves en unos tiempos que en otros».**

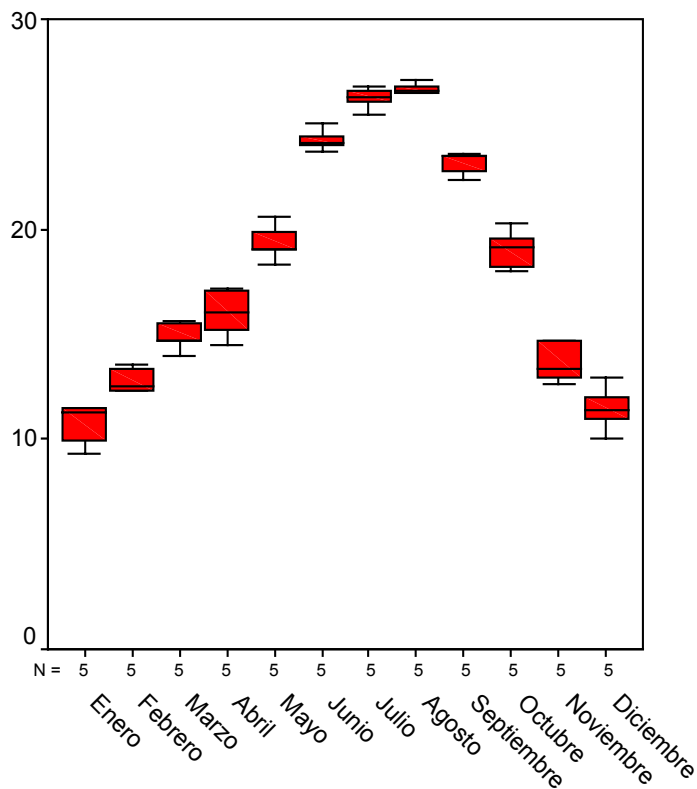


**Hipócrates**  
**(460 – 360 adC)**

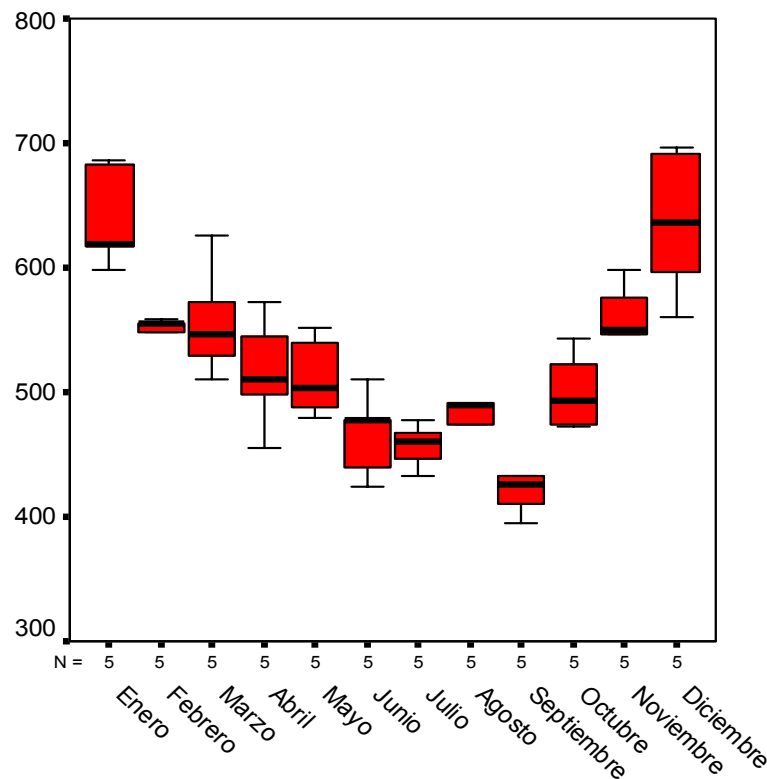
- Patologías psiquiátricas (síndromes depresivos...)
- Patologías digestivas (ulcera péptica...)
- Patologías respiratorias (asma, EPOC, neumonías...)
- Patologías Inmunológicas (alergias...)
- Patologías Infecciosas...
- Patologías Cardiovasculares...

# Episodios de Hospitalización por Infarto Agudo de Miocardio en Andalucía

## Temperatura media (1)



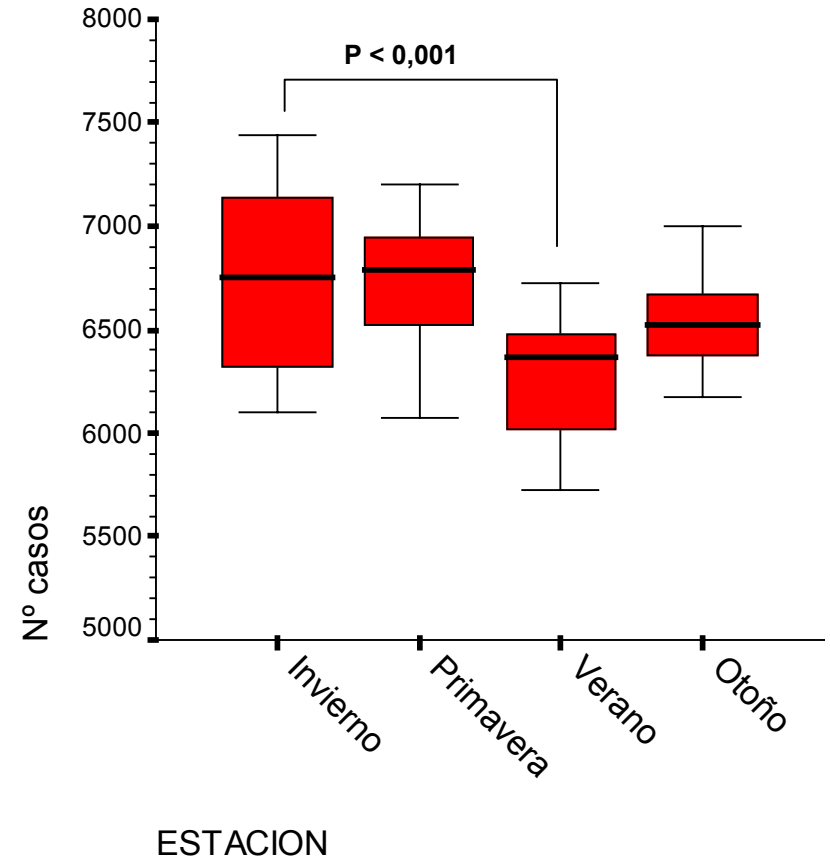
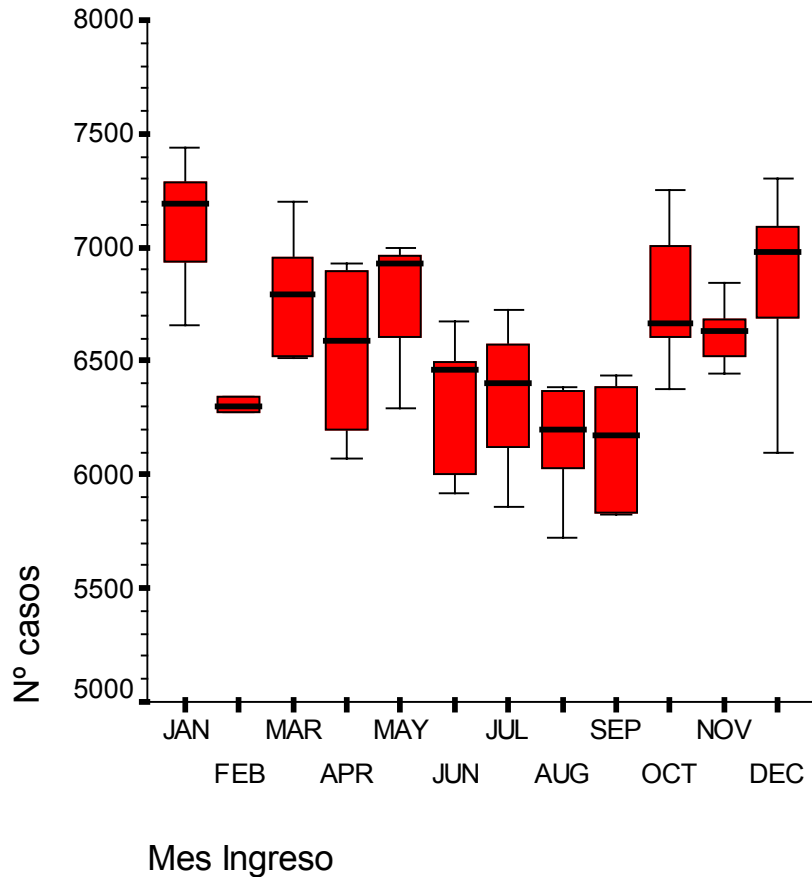
## Ingresos GRDs 121,122 y 123



(1) Diagramas que representan la evolución de las Temperaturas medias de Andalucía (Fuente INE) en el periodo definido 1.998-2.002

Servicio Andaluz de Salud. Años 1998-2002

# EVOLUCIÓN MENSUAL DE LOS INGRESOS POR ICTUS EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD





¿Existe un ritmo estacional en la ETV?

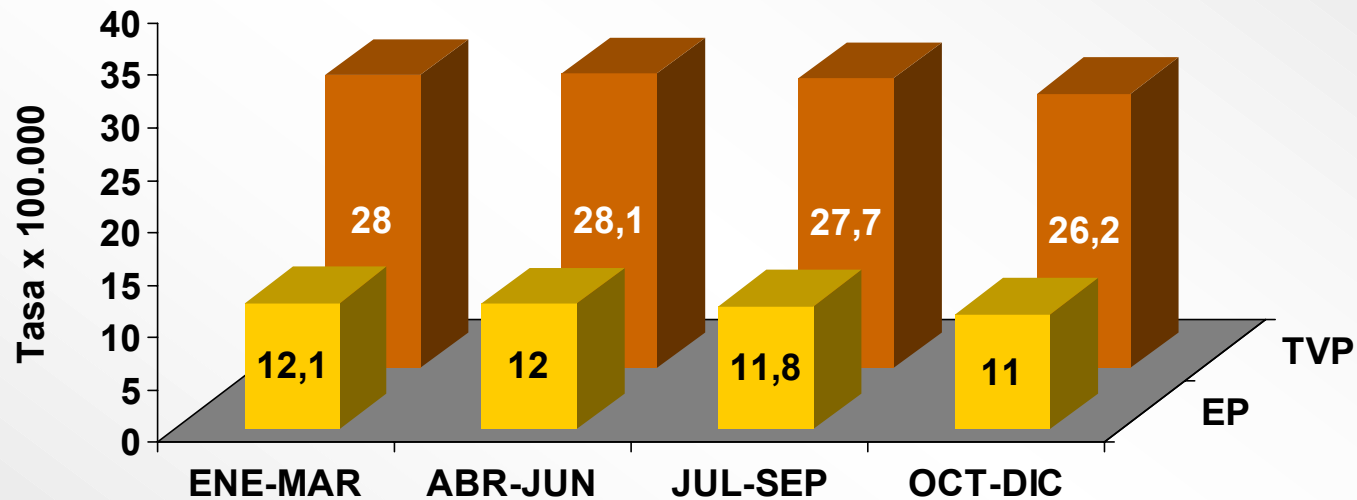


# Estudios sobre la Estacionalidad en la ETV

Autor	Lugar (año)	n	Fuente	Estacionalidad
<b>Meral M et al</b> <i>Chest 2005;128:2190</i>	Turquía 2000-2004	91	Serie casos EP	↑ Primavera
<b>Gallerani et al</b> <i>Med Sci Monit, 2004; 10:CR191</i>	Ferrara (Italia) 1998-2002	1.166	Serie casos TVP	↑ Invierno (diciembre)
<b>Boulay F et al</b> <i>BMJ 2001;323:601</i>	Francia 1995-1998	65.081	BD altas hospitalarias EP/TVP	↑ Invierno
<b>Bounameaux et al</b> <i>BMJ, 1996; 312:284</i>	Ginebra (Suiza) 1989-1994	9.208	Serie casos TVP (sospechada o confirmada)	NO variación
<b>Stein et al</b> <i>Am J Cardiol 2004; 93:511</i>	USA 1979-1999	7.682.000	BD altas hospitalarias EP/TVP	NO variación
<b>Allan et al</b> <i>BMJ 1996; 312:1227</i>	Diferentes series	11.000	Series de casos publicadas	↑ Invierno
<b>Stein et al</b> <i>Chest 2005; 128:3156</i>	USA 1980-1998	184.201	Certificados Defunción Mortalidad EP	NO variación
<b>Fink AM et al</b> <i>Thromb Research 2002;106</i>	Austria 1996-2000	905	Serie casos TVP	↑ Invierno
<b>Smeeth L et al</b> <i>Lancet 2006; 367:1075</i>	Inglaterra 1987-2004	7.728	BD medicina general	NO variación
<b>Manfredini et al</b> <i>Clin Appl Thromb Haemost 2004; 10:39</i>	Ferrara (Italia) 1998-2001	784	Serie casos consecutivos	↑ Invierno (diciembre)

# Estudios sobre variación estacional

Altas Hospitalarias en EEUU 1979-1999; 400 hospitales  
EP: 2.457.000; TVP: 5.767.000

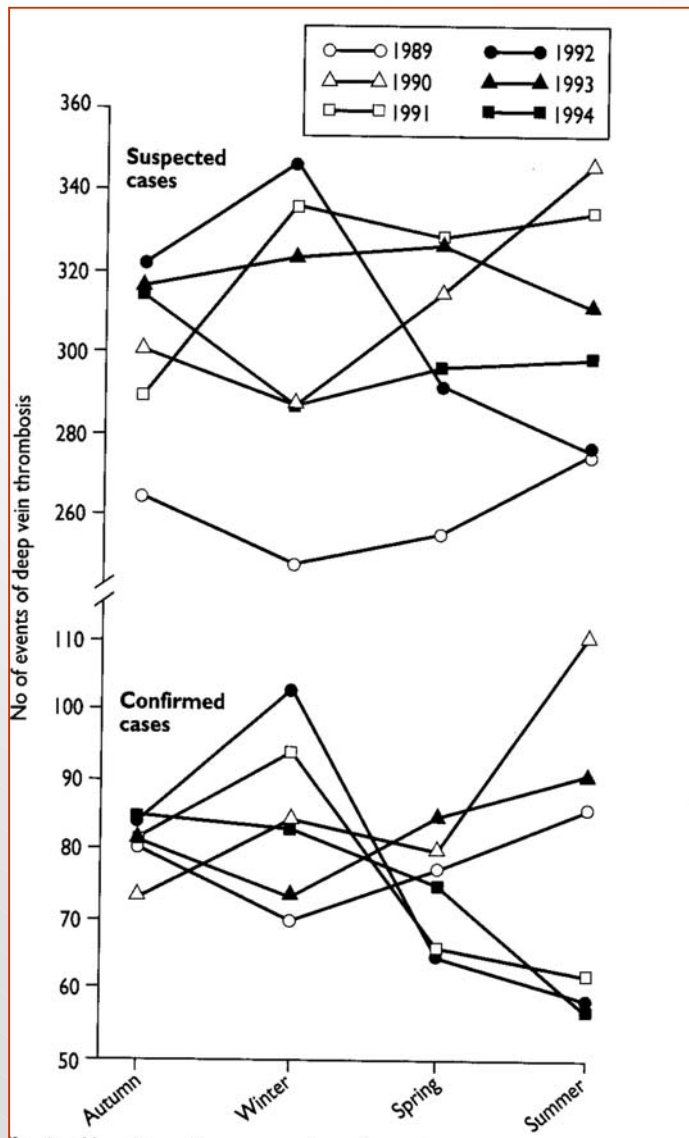


- ✓ NO se encontró variación estacional
- ✓ Los datos fueron concordantes para todas las regiones de EEUU
  - ✓ La mortalidad por EP no varía de forma significativa

*Stein PD, et al. Am J Cardiol 2004; 93(4)511-3*

*Stein PD, et al. Chest 2005; 128(5)3156-8.*

# Estudios sobre variación estacional



Lugar: Ginebra (Suiza)

Periodo 1989-1994

Fuente: Serie de casos (retrospectivo)  
Diagnóstico: Doppler y/o Pletismografía

Nº casos:

7.303 TVP sospechada

1.905 confirmada

Método de análisis:

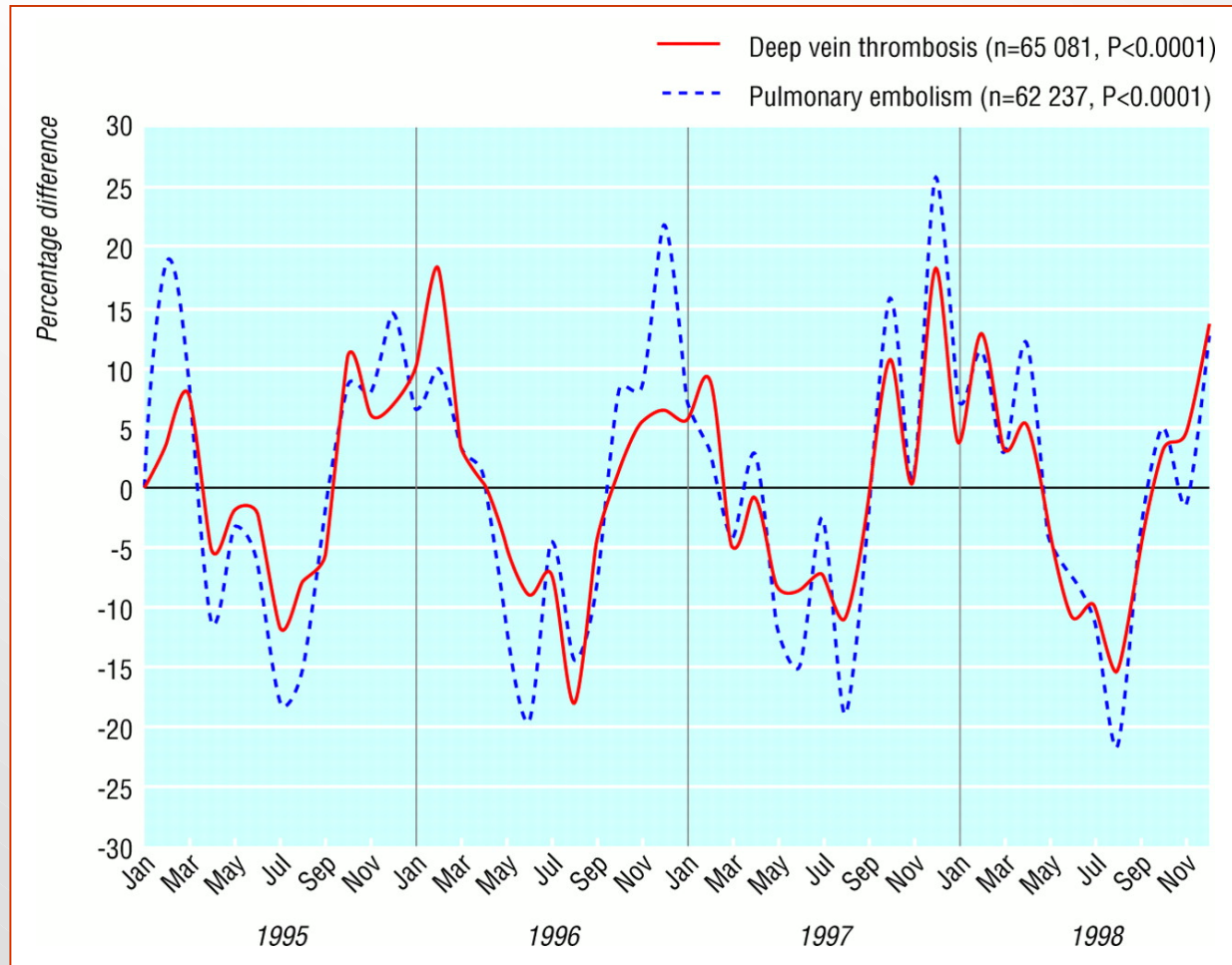
Análisis de serie temporal mediante  
método de medias variables

**Resultado: No variación**

*Bounameaux, H. et al. BMJ 1996;312:284-285*



# Estudios sobre variación estacional



Lugar: Francia  
Periodo 1995-1998

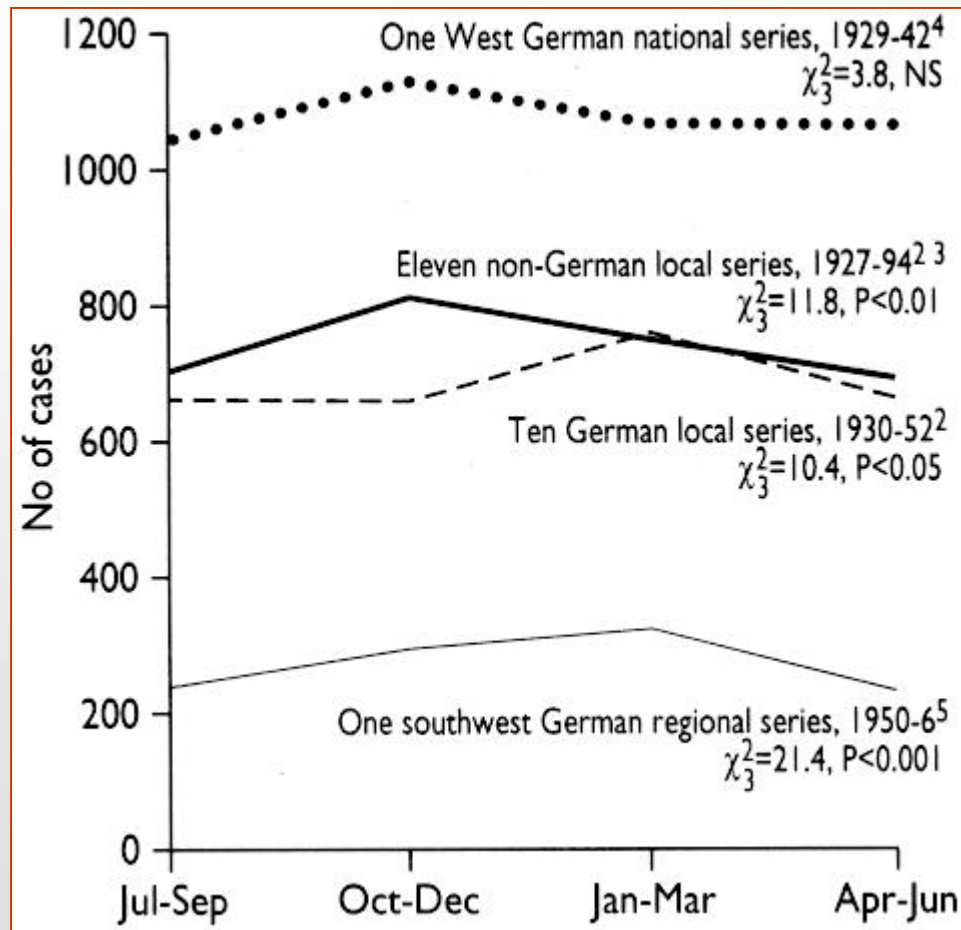
Fuente:  
BD altas hospitalarias

Nº casos: 65.081

Método de análisis:  
porcentaje de  
variación sobre la  
media anual

**Resultado:**  
**Predominio invernal**

# Estudios sobre variación estacional



Revisión de 23 trabajos  
publicados  
11.000 casos

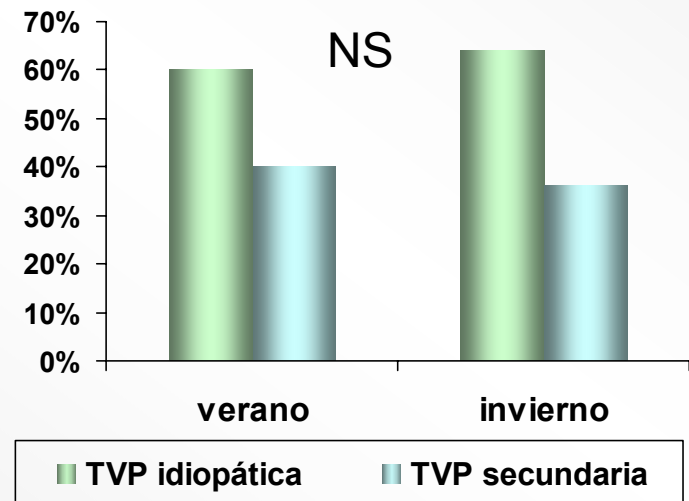
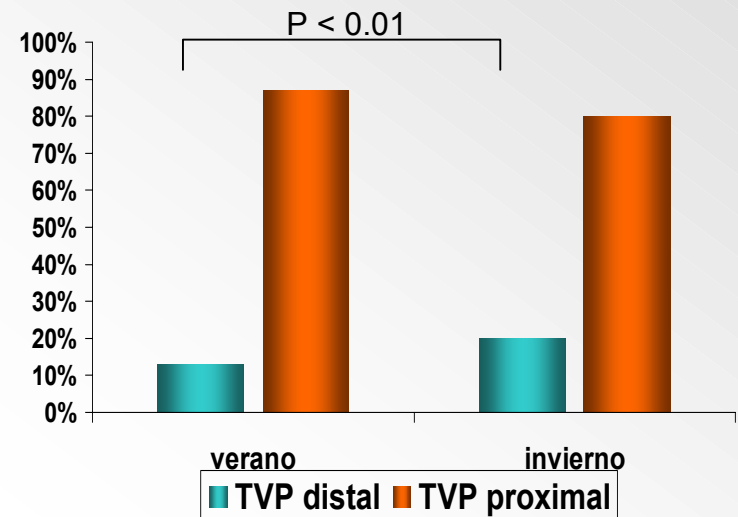
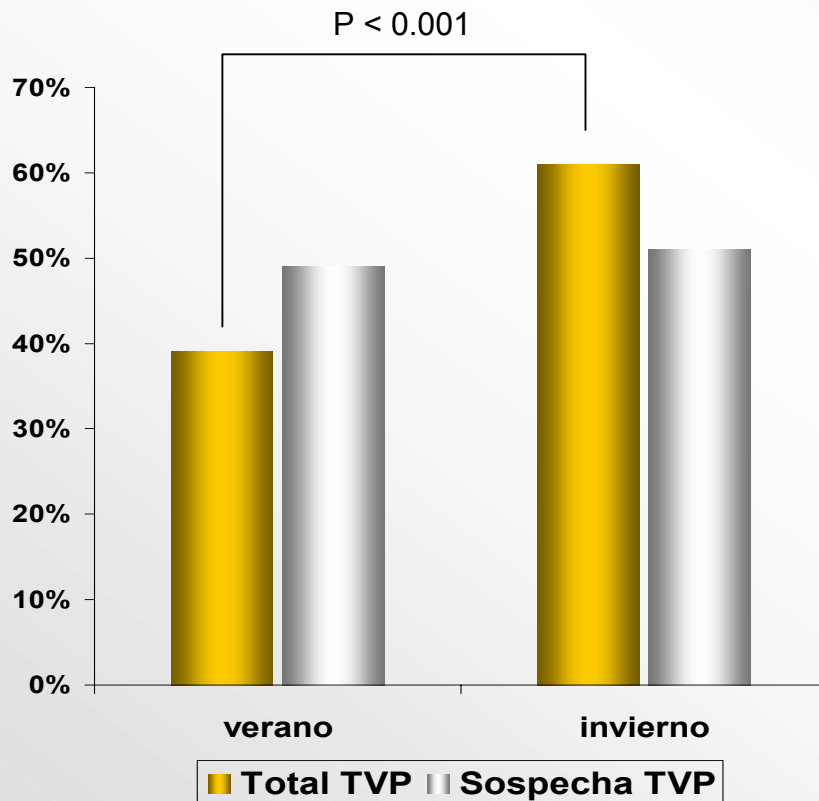
Casos de EP fatal por  
trimestres en distintas  
series

**Predominio Invernal**

*Allan TM et al. BMJ 1996; 312:1227*

# Estudios sobre variación estacional

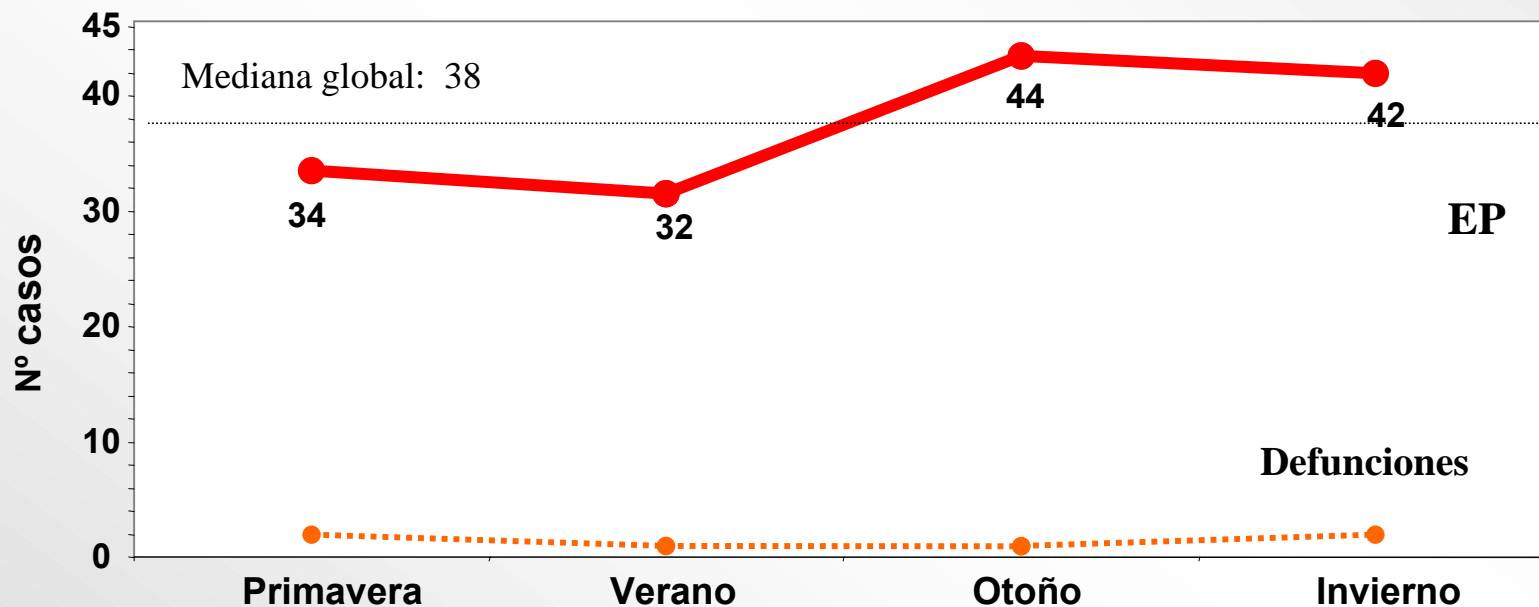
Lugar: Austria  
N = 905 pacientes



# Estudios sobre Estacionalidad en España: hospitalización por EP en Galicia

Evolución mensual de EP (GRD 78)  
SERGAS (1996-2001)

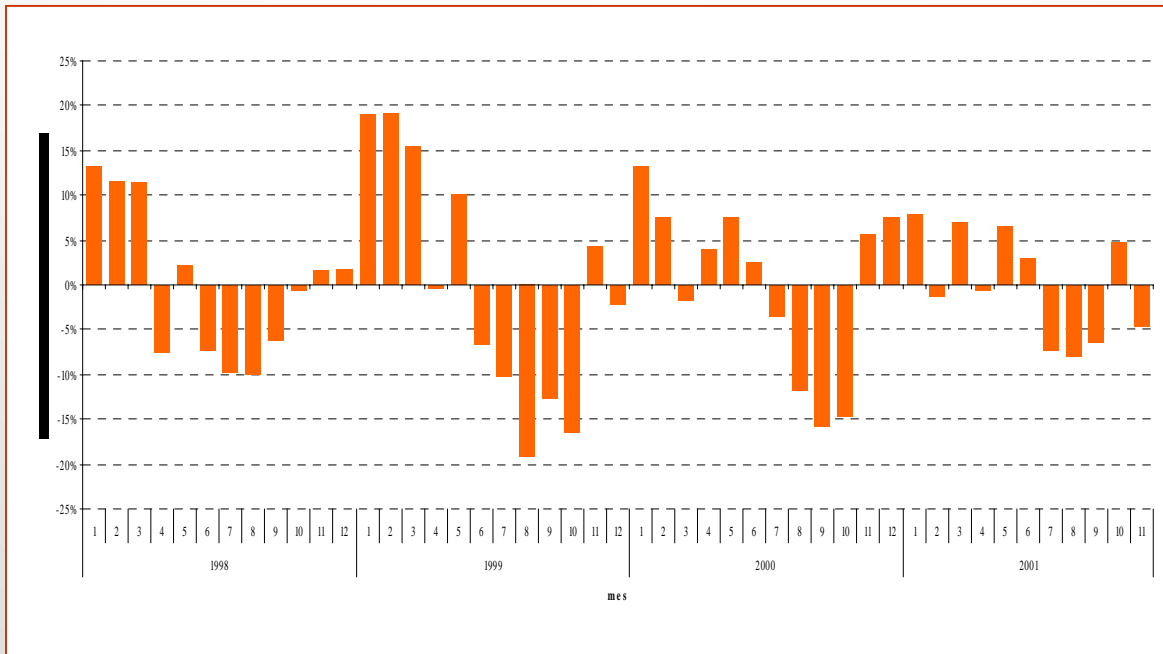
n = 2.831 casos



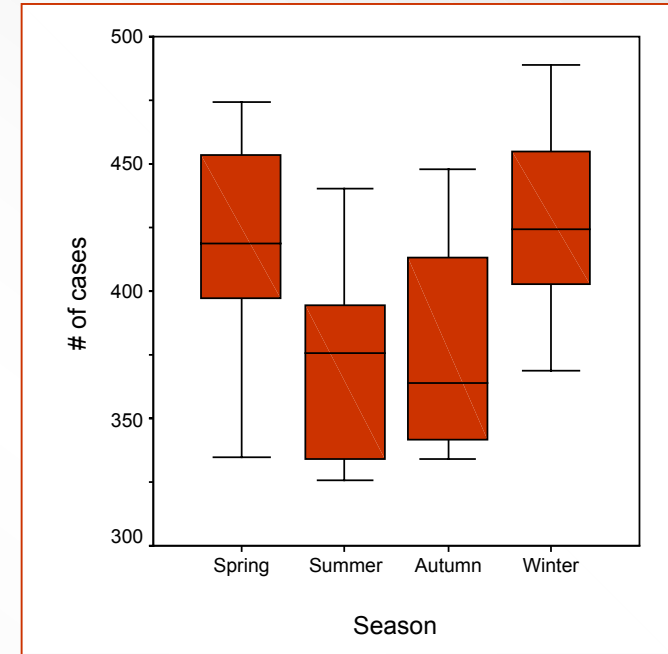
*Montes J et al. An Med Interna 2003; 20(9):457-60..*

# Estudios sobre Estacionalidad en España: ingresos hospitalarios por ETV en Andalucía (1998-2001)

## Variaciones mensuales en los ingresos con respecto a la media de los casos de ETV



## Estacionalidad



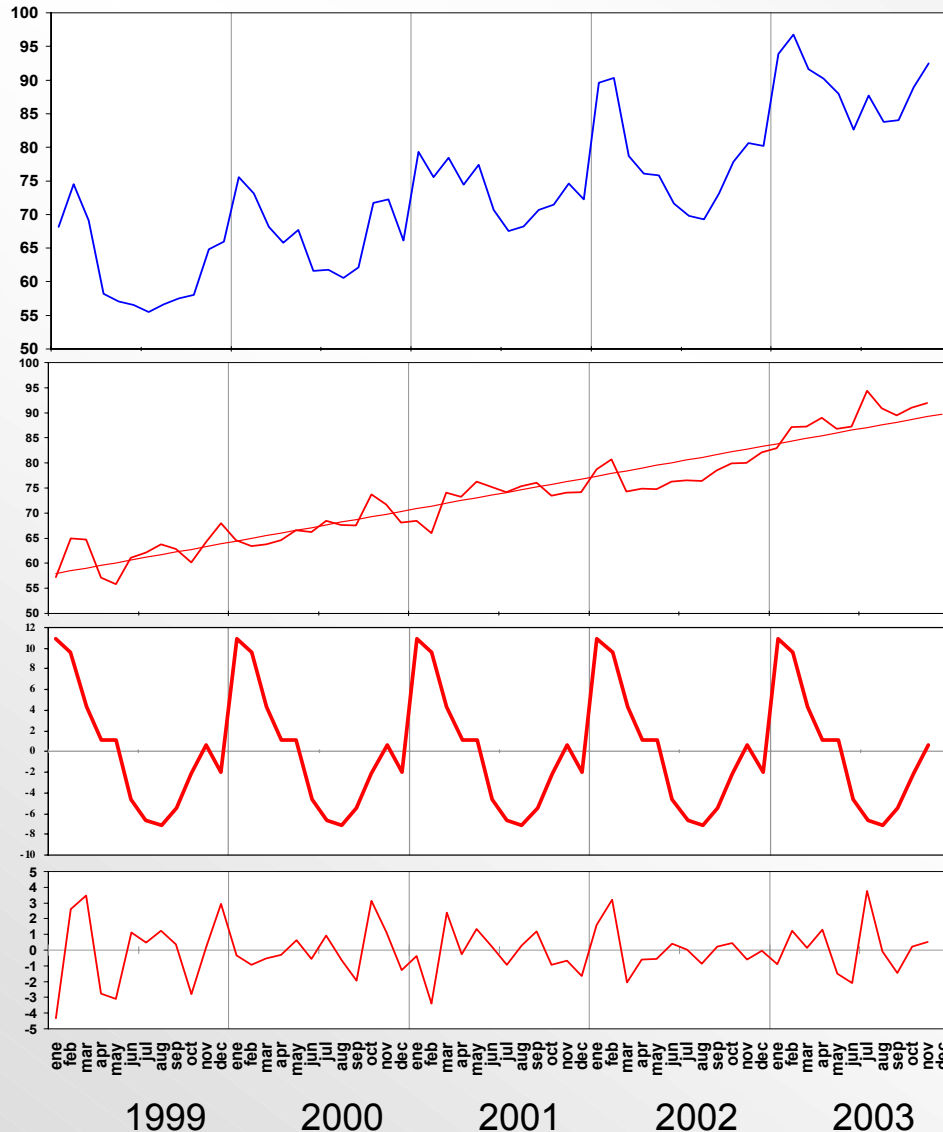
n = 19.170 casos



# HOSPITALIZACIÓN POR ETV EN ESPAÑA: Periodo 1999-2003

CMBD: Análisis de Descomposición Estacional (método de medias variables)

Variable: nº medio de ingresos al día por meses



**Serie Observada**  
n = 134.640 casos

**Tendencia**

**Factor Estacionalidad**

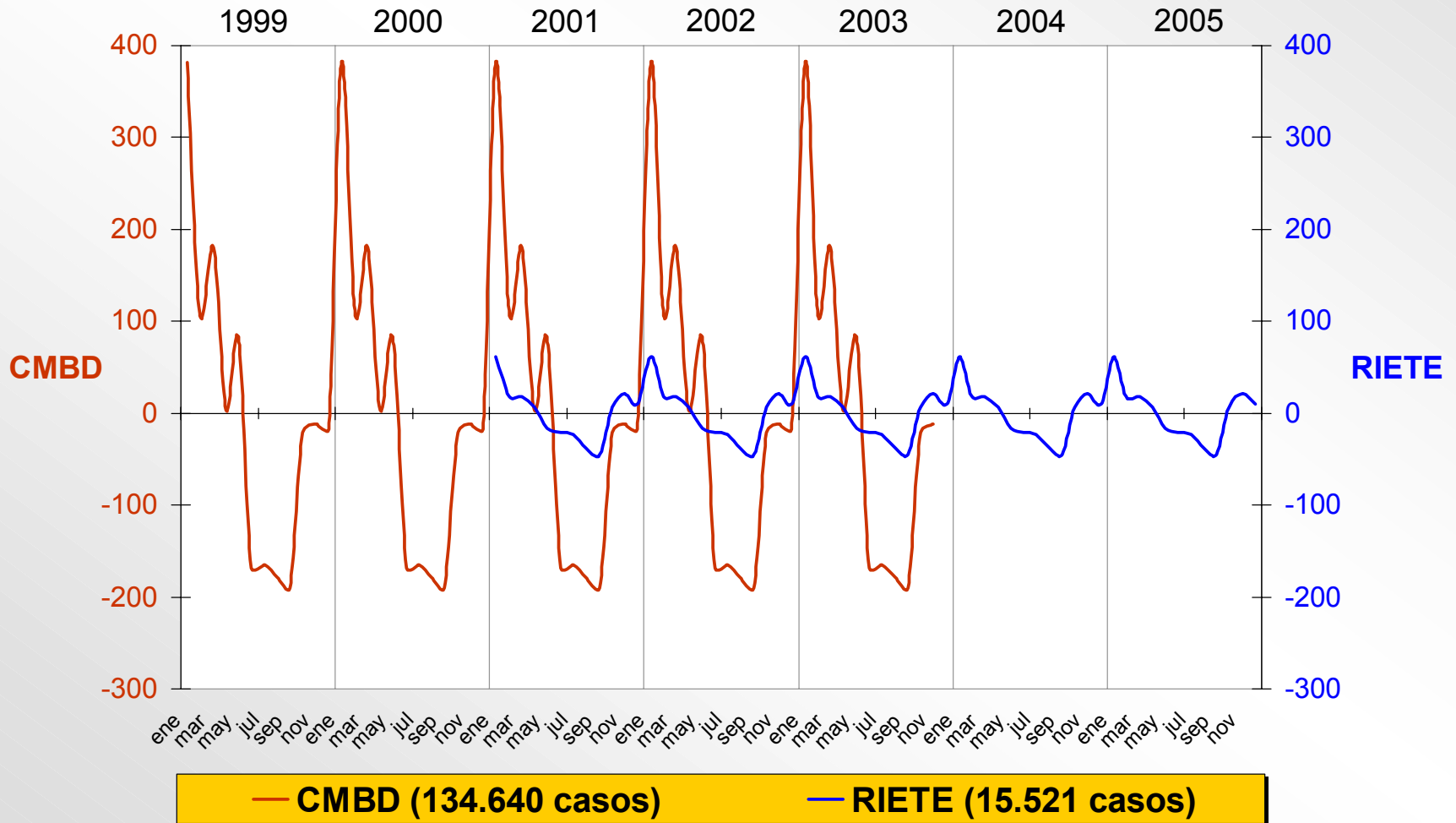
**Componente Aleatorio**

# Factor de Estacionalidad en la ETV:

## Total Casos con ETV Hospitalización en España (SNS) vs casos Diagnosticados en RIETE

(CMBD: 1999 a 2003; RIETE: 2001 a 2005)

Variable: Total casos registrados por mes

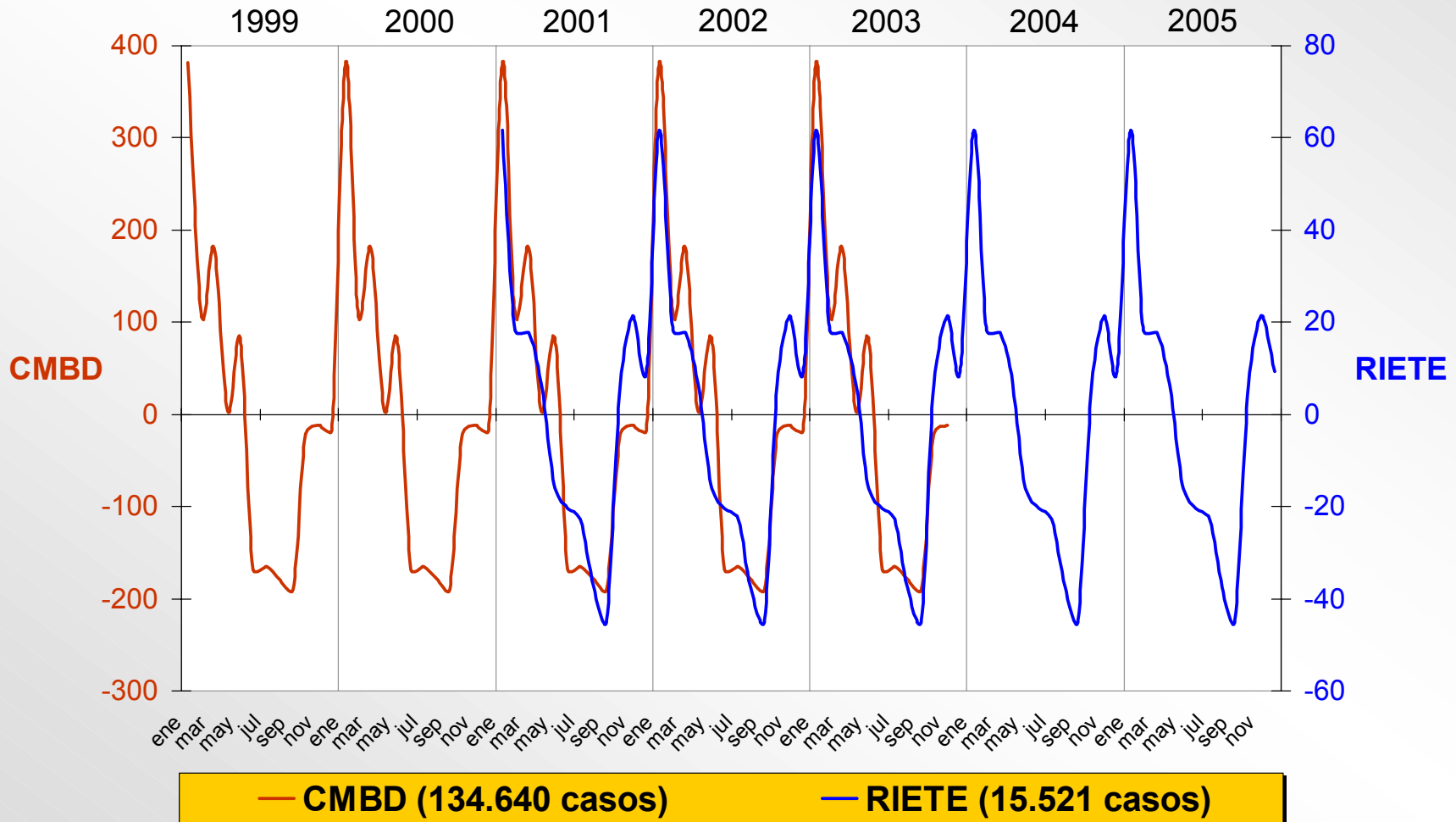


# Factor de Estacionalidad en la ETV:

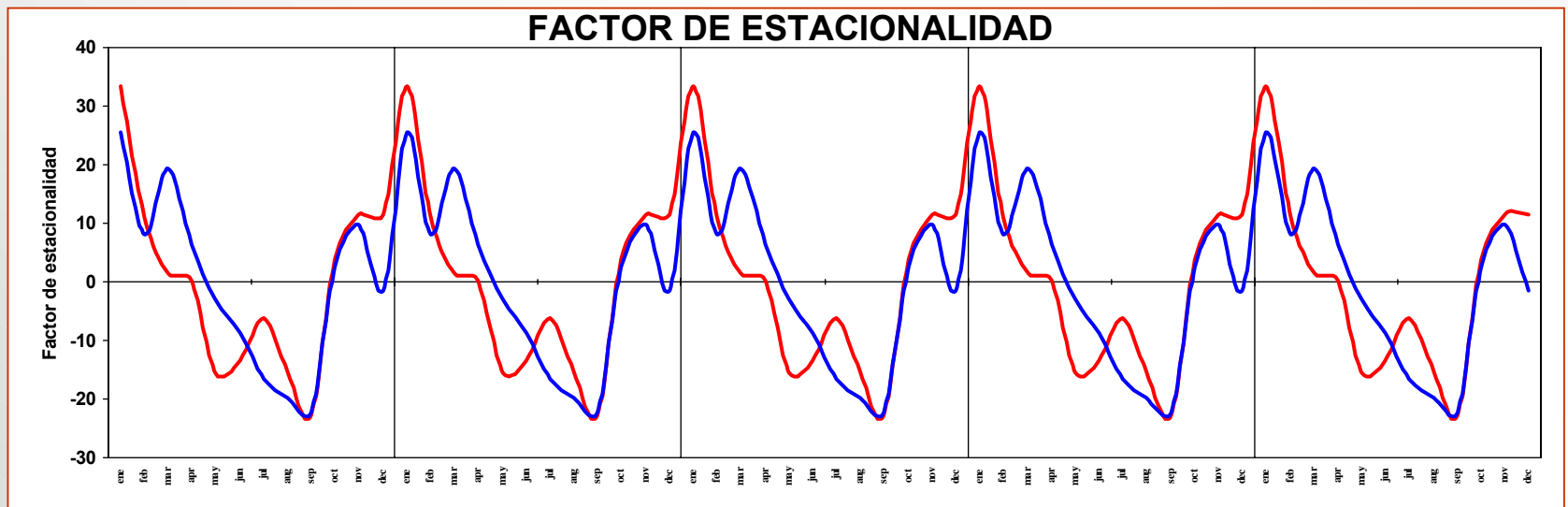
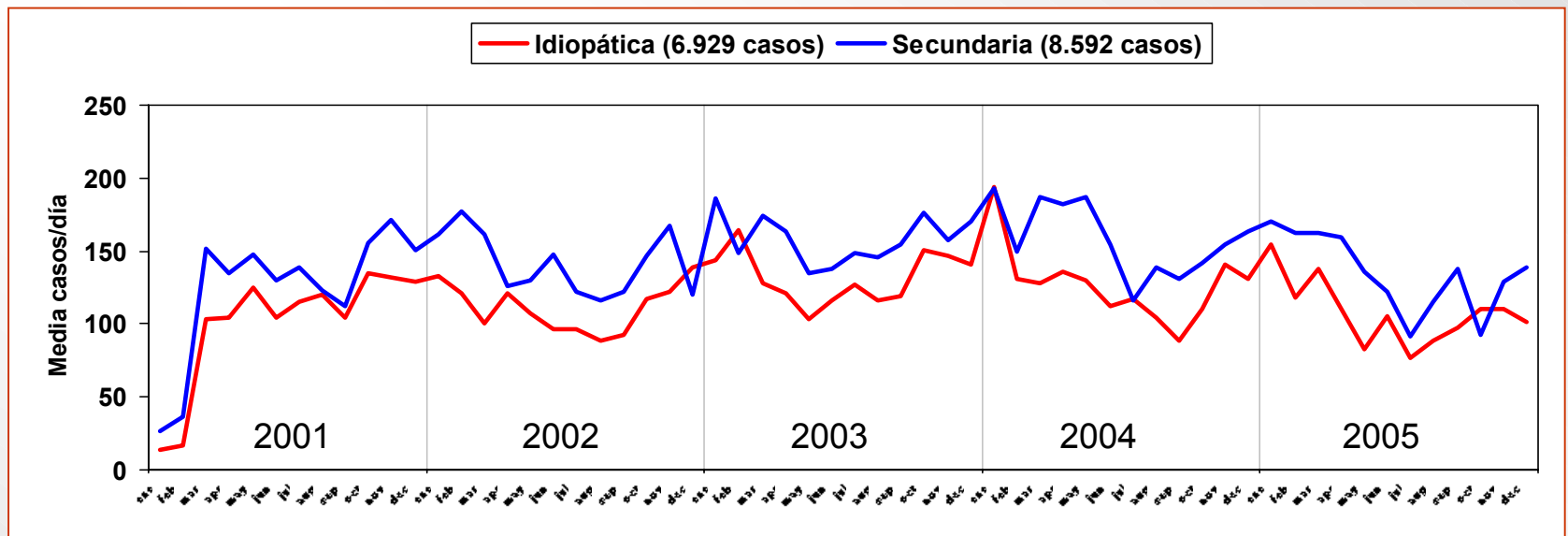
## Total Casos con ETV Hospitalización en España (SNS) vs casos Diagnosticados en RIETE

(CMBD: 1999 a 2003; RIETE: 2001 a 2005)

Variable: Total casos registrados por mes



# RIETE: nº total de casos diagnosticados de ETV idiopática o secundaria por meses



# ¿Qué provoca la estacionalidad?

**Reducción de la actividad física en invierno**

**Ritmos biológicos  
Cambios endógenos**

**Activación en invierno del sistema adrenergico.**

**Vasoconstricción periférica**

**Hipercoagulabilidad e inflamación inducida por infecciones invernales**

**Cambios hematológicos**

- Variación de HTO y plaquetas (↑ en invierno)
- Cambios en los niveles de fibrinógeno
- Cambios en los factores de coagulación

**Cambios Meteorológicos y ambientales**

**(presión atmosférica, T<sup>a</sup> y humedad)**

**Patologías subyacentes**



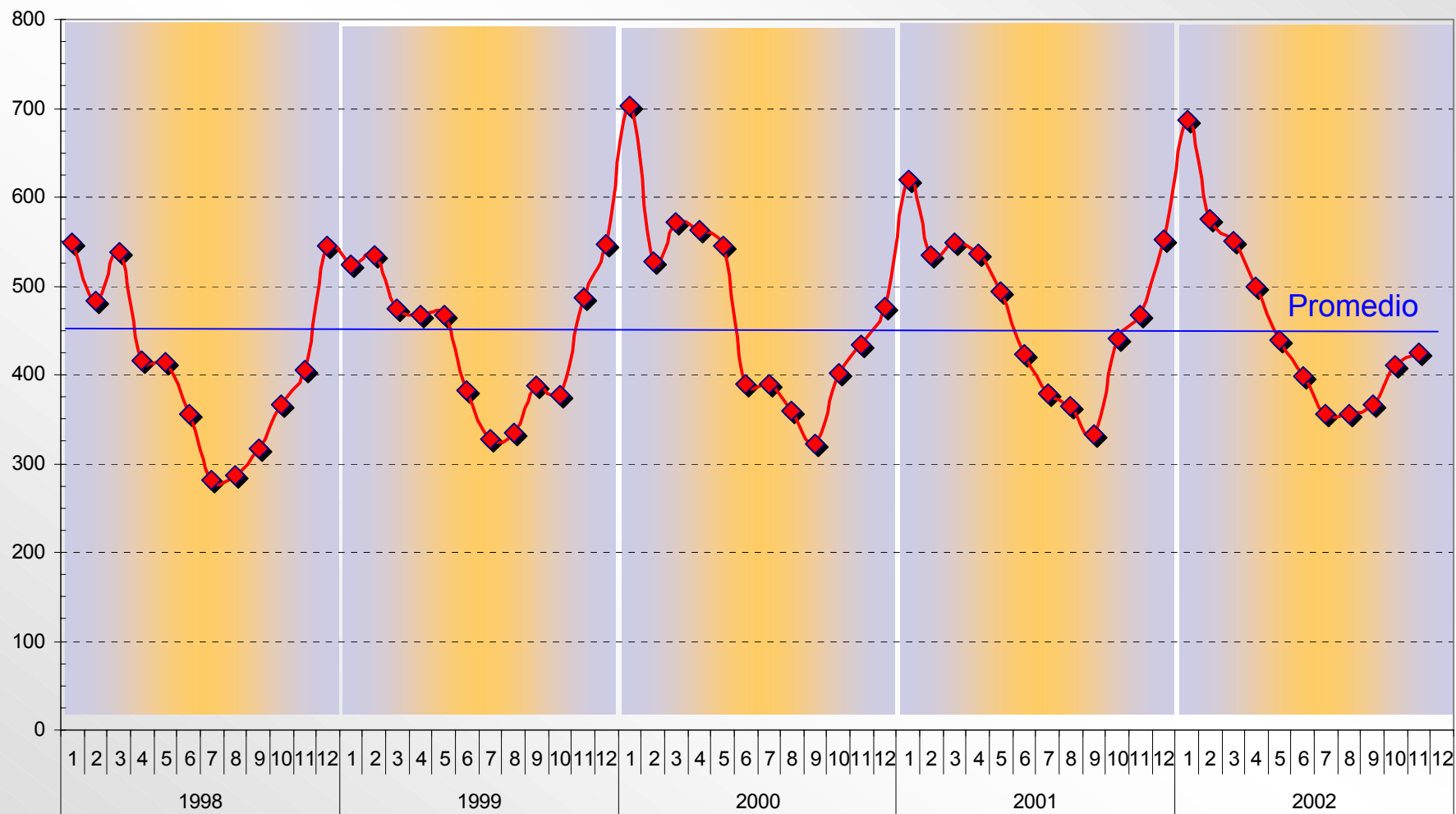
# Riesgo absoluto de ETV: FACTORES PATOLÓGICOS

E  
S  
T  
A  
C  
I  
O  
N  
A  
L  
I  
D  
A  
D

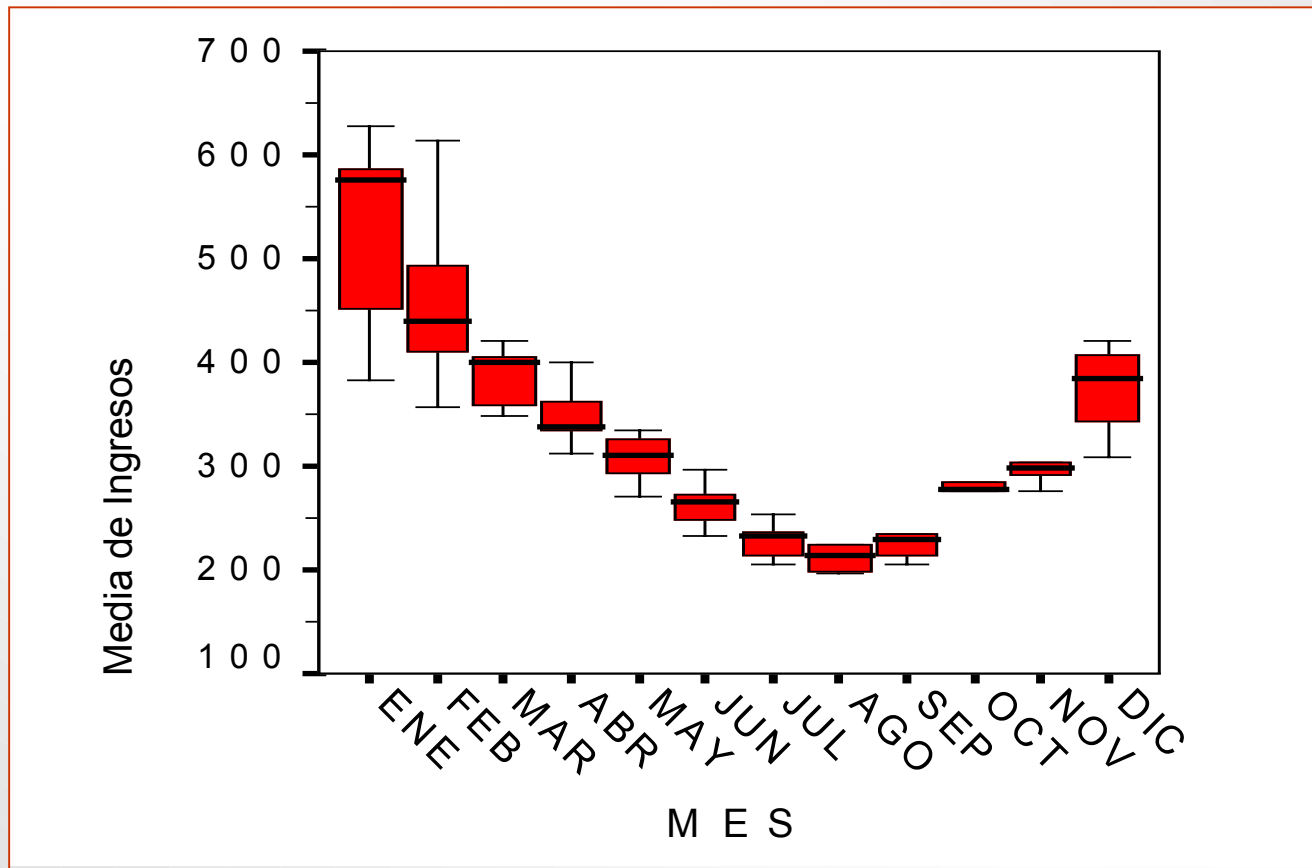
Circunstancias Clínicas	Riesgo ETV
<b>AGUDOS:</b>	
→ AVCA con plejía M.I.	75 ‰
→ IAM ingresado	240 ‰
→ Infección aguda grave ingresada	2,6 ‰
<b>CRÓNICOS:</b>	
→ E. inflamatoria intestinal	desconocida
→ EPOC descompensado grave	100 ‰
→ Hepatopatía	desconocida
→ Insuficiencia cardíaca congestiva	20 ‰
→ Insuficiencia renal crónica	25 ‰
→ Neoplasia sin quimioterapia	20 ‰
→ Neoplasia con quimioterapia	50 ‰
→ Plejía en MMII como secuela	10 ‰
→ S. nefrótico	25 ‰
→ Trombofilia	50 ‰
→ TVP/ETE previa	50 ‰
→ Varices	sin riesgo

(Tomado de Guía PRETEMED)

# Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca en Andalucía: Evolución Mensual

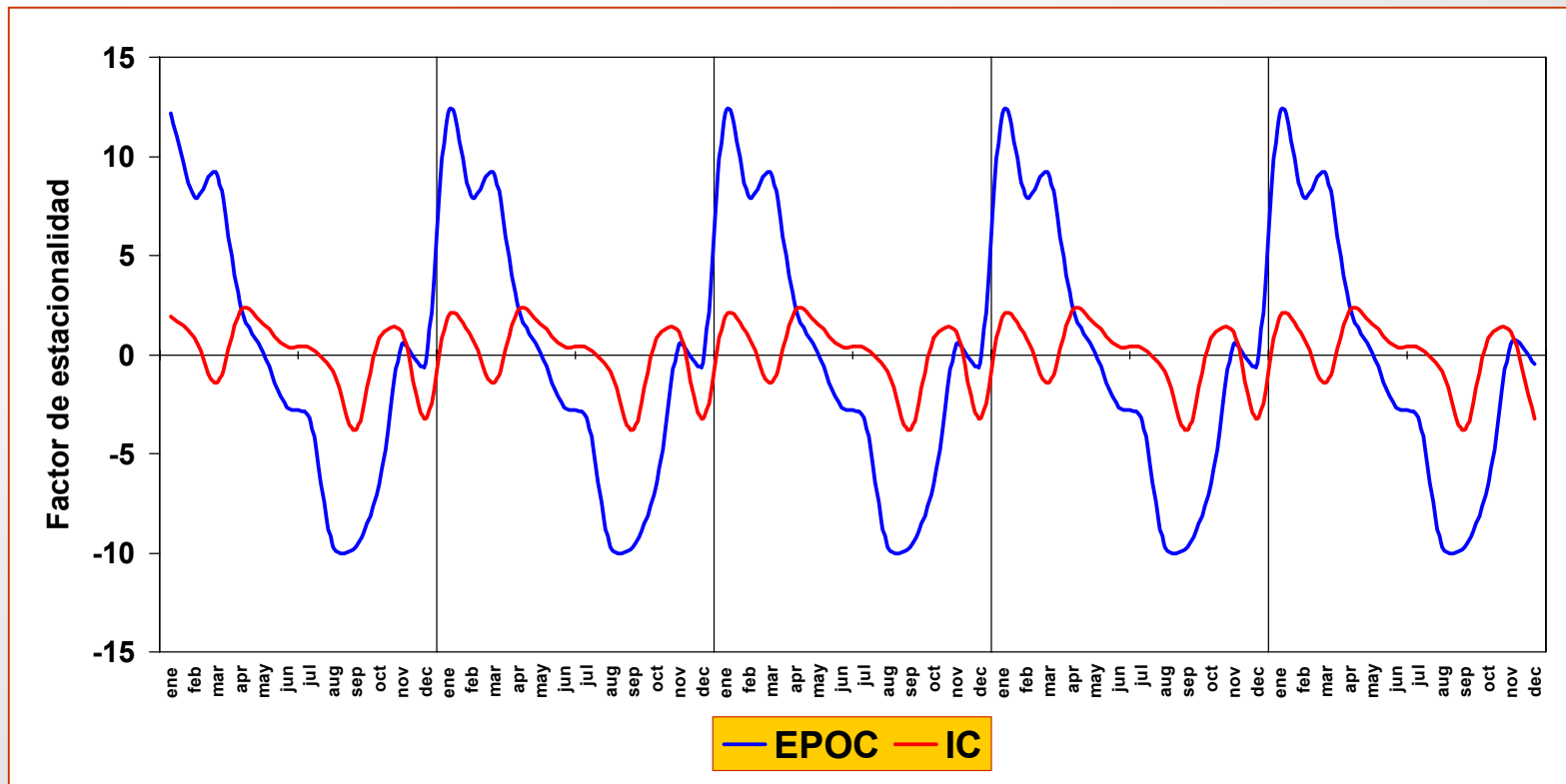


# Promedio Mensual de Ingresos por EPOC en España



# RIETE:

## Ritmo Estacional en pacientes con ETV y EPOC o IC



RIETE: Análisis de Descomposición estacional mediante método de media variable.  
Factor de estacionalidad. Periodo 2001-2005  
Variable: total casos con ETV (idiopática o secundaria) y EPOC o IC, por meses

# Seasonal variation in onset of pulmonary embolism is independent of patients' underlying risk comorbid conditions.

Manfredini R, Gallerani M, Boari B, Salmi R, Mehta RH.

Clin Appl Thromb Hemost 2004; 10(1)39-43.

**TABLE 2.** Seasonal Distribution of Onset of Pulmonary Embolism: Chronobiologic Analysis According to Patients' Underlying Risk Comorbid Conditions

Total Sample and Subgroups	Total	Mesor ( $\pm$ SEM)	Amplitude ( $\pm$ SEM)	Peak	95% C.L. (confidence limits)	PR (%)	p
Total	784	65.31 (1.97)	11.68 (2.78)	December	November/January	66.1	0.008
Men	362	30.15 (0.91)	8.05 (1.28)	December	November/January	81.3	<0.001
Women	422	35.24 (1.32)	3.72 (1.88)	January	NS	30.4	0.195
Deep vein thrombosis	321	26.72 (2.39)	6.78 (3.39)	January	November/January	70.9	0.006
Neoplasms	288	23.99 (1.45)	1.28 (2.06)	January	NS	4.1	0.827
Cardiomyopathies	157	13.9 (0.94)	3.80 (1.32)	November	NS	47.7	0.054
Traumas/surgical operations	123	10.25 (0.74)	2.76 (1.04)	December	NS	43.5	0.077
Diabetes mellitus	102	8.50 (0.55)	0.29 (0.78)	September	NS	1.6	0.931
Pulmonary diseases	94	7.82 (0.70)	3.62 (0.99)	December	November/January	59.5	0.017
Hypertension	91	7.57 (0.62)	2.93 (0.88)	January	November/February	55.4	0.026
Cerebrovascular diseases	75	6.25 (0.63)	2.50 (0.89)	November	NS	46.5	0.060
Heart failure	52	4.34 (0.89)	1.63 (1.25)	November	NS	15.8	0.461
Hematologic diseases	31	2.58 (0.42)	0.81 (0.59)	January	NS	17.1	0.431

**El pico invernal no parece estar condicionado por patologías subyacentes**

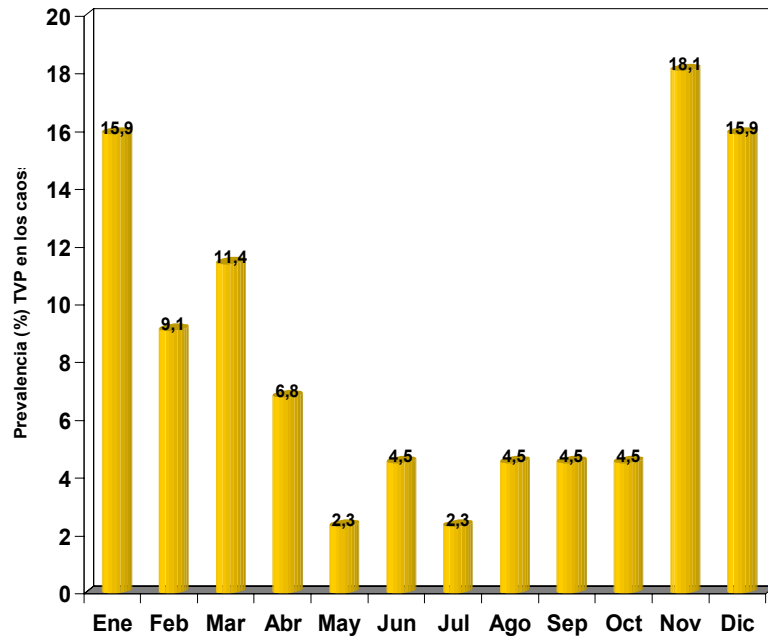


# Seasonal Variation in the incidence of deep vein thrombosis in patients with deficiency of protein C or protein S

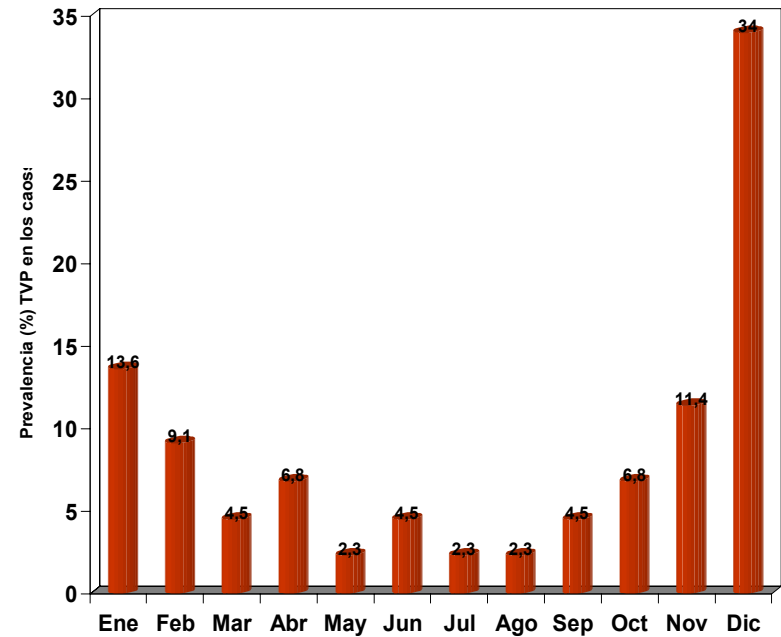
*Bilora F, Boccioletti V, Manfredini E et al.*

*Clin Appl Thromb Haemost* 2002; 8(3): 231-237

TVP en casos



TVP en controles

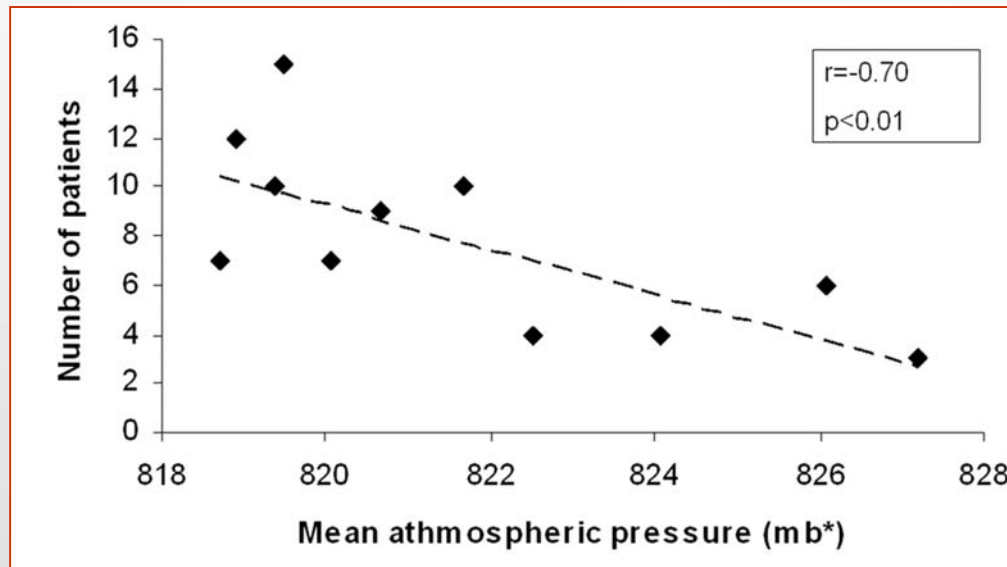
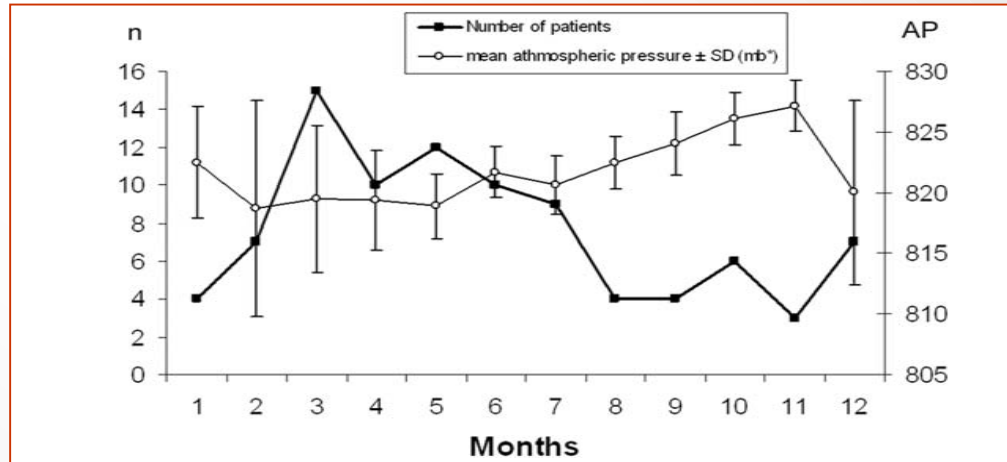


**No se detectaron variaciones en los niveles de prot C y prot S a lo largo del año**

# Barometric Pressure and the Incidence of Pulmonary Embolism

Mehmet Meral, MD; Arzu Mirici, MD; Sahin Aslan, MD; Metin Akgun, MD; Hasan Kaynar, MD; Leyla Saglam, MD; and Metin Gorguner, MD

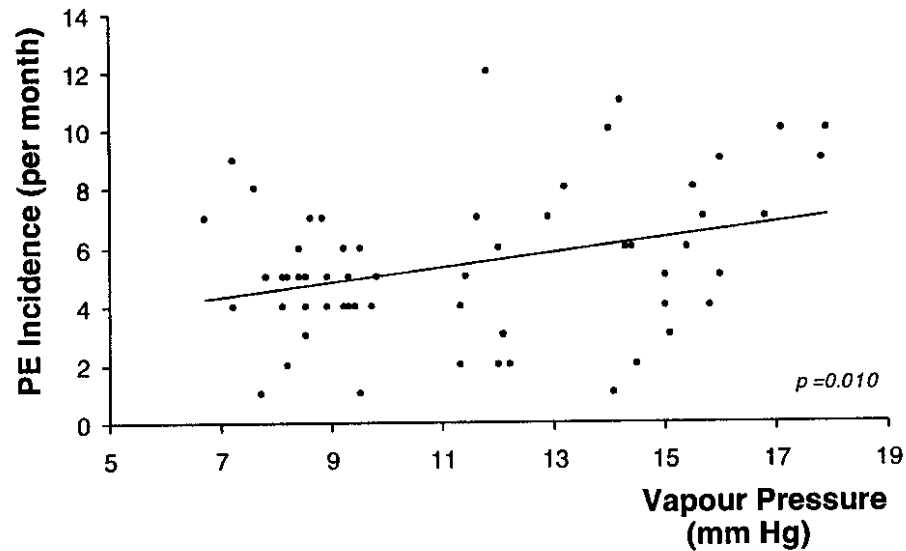
Chest 2005;128:2190-2194





## The influence of weather and environment on pulmonary embolism: pollutants and fossil fuels

Ralf Clauss\*, Julian Mayes, Paul Hilton, Ross Lawrenson



**Figure 2** The relation of water vapour pressure to pulmonary embolism incidence.



ELSEVIER

medical  
hypotheses

<http://intl.elsevierhealth.com/journals/mehy>

**Can thromboembolism be the result, rather than the inciting cause, of acute vascular events such as stroke, pulmonary embolism, mesenteric ischemia, and venous thrombosis?: a maladaptation of the prehistoric trauma response**

Anthony J. Yun<sup>a,\*</sup>, Patrick Y. Lee<sup>a</sup>, Kimberly A. Bazar<sup>b</sup>

- La estimulación simpática puede jugar un papel en la patogénesis del tromboembolismo.
- El tromboembolismo puede ser la consecuencia mas que la causa
- La coactivación de adrenergia, inflamación y coagulación en eventos vasculares agudos es una respuesta desadaptada formada durante la evolución premoderna cuando el trauma era el principal factor de selección

## Demonstration of an Association between *Chlamydia pneumoniae* Infection and Venous Thromboembolic Disease

Olivier Lozinguez, Emmanuel Arnaud, Laurent Belec, Viviane Nicaud, Martine Alhenc-Gelas, Jean-Noël Fiessinger, Martine Aiach, Joseph Emmerich

**Serología + (>128): 54% casos vs 15,9% controles**  
**OR: 7,7 (95% IC 4,5-13,2)**

<i>C. pneumoniae</i> IgG titers	All cases			Cases < 3 months*		
	OR	(95% CI)	p value	OR	(95% CI)	p value
Negative	1	-	-	1	-	-
128	0.2	(0.1-0.3)	<0.0001	0.2	(0.1-0.3)	<0.0001
256	2.1	(1.1-4.1)	0.03	2.2	(1.0-4.7)	0.05
512	5.3	(2.7-10.6)	<0.0001	4.9	(2.2-10.7)	<0.0001
1024	33.0	(4.4-248.4)	0.0007	27.8	(3.5-223.3)	0.002

\* Cases with blood sampling within 3 months after the VTE episode.

## Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting.

*Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P.*

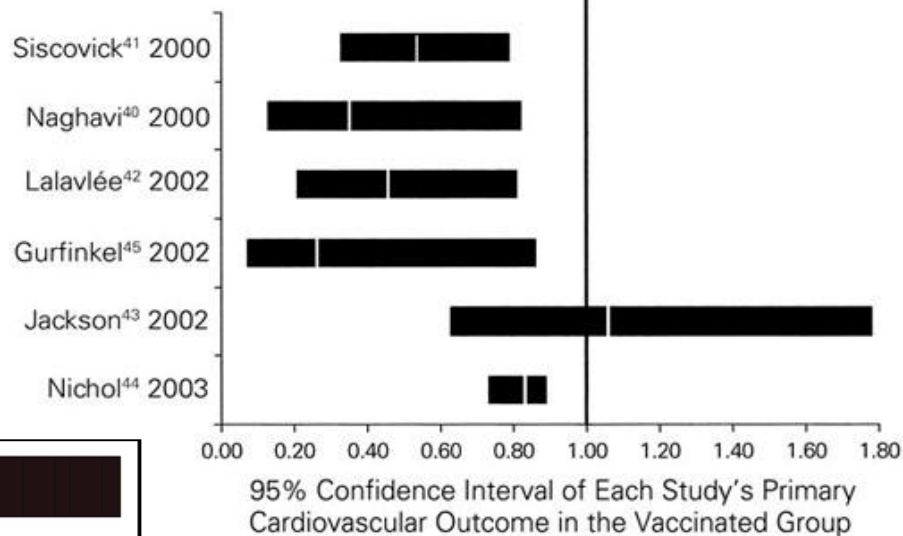
*Lancet 2006; 367(9516)1075-9.*

### Incidencia ajustada por edad de una TVP tras una infección respiratoria o urinaria

	Urinary tract infection (n= 2258)*		Systemic respiratory tract infection (n= 3375)*	
	n	IR (95% CI)	n	IR (95% CI)
Post-infection risk period				
1-2 weeks	47	2.10 (1.56-2.82)†	68	1.91 (1.49-2.44)†
3-4 weeks	43	1.93 (1.42-2.63)†	51	1.46 (1.10-1.93)†
5-8 weeks	77	1.81 (1.43-2.29)†	106	1.62 (1.32-1.98)†
9-12 weeks	62	1.59 (1.23-2.06)†	70	1.16 (0.91-1.47)†
13-26 weeks	189	1.63 (1.39-1.90)†	257	1.37 (1.19-1.57)†
27-39 weeks	106	1.16 (0.95-1.42)	157	1.02 (0.87-1.21)
40-52 weeks	73	0.91 (0.71-1.15)	141	1.03 (0.87-1.23)
Baseline period	1647	1.00	2485	1.00

# Vacunación para la Influenza y Eventos Cardiovasculares

Estudios sobre vacunación para la Influenza y eventos cardiovasculares



## AHA/ACC Science Advisory

### Influenza Vaccination as Secondary Prevention for Cardiovascular Disease

A Science Advisory From the American Heart Association/  
American College of Cardiology

*Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Association of Critical Care Nurses, the American Association of Heart Failure Nurses, the American Diabetes Association, the Association of Black Cardiologists, Inc., the Heart Failure Society of America, and the Preventive Cardiovascular Nurses Association.*

*The American Academy of Nurse Practitioners supports the recommendations of this scientific advisory.*

*This science advisory is consistent with the recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention and the Advisory Committee on Immunization Practices.*

Matthew M. Davis, MD, MAPP; Kathryn Taubert, PhD, FAHA; Andrea L. Benin, MD;  
David W. Brown, MSPH, MSc; George A. Mensah, MD, FAHA, FACC; Larry M. Baddour, MD;  
Sandra Dunbar, RN, DSN, FAHA; Harlan M. Krumholz, MD, FAHA, FACC

**Madjid M et al. Tex Heart Inst J 2004; 31:4-13**

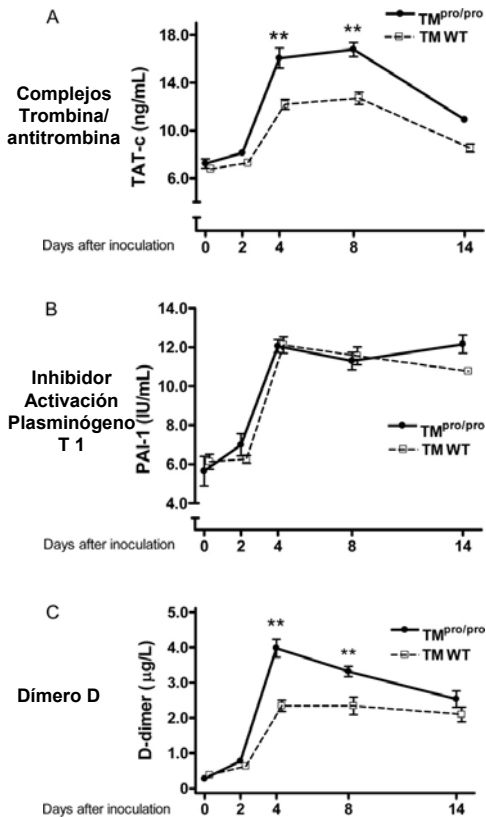
**AHA / ACC. Circulation 2006; 114:1549-1553**



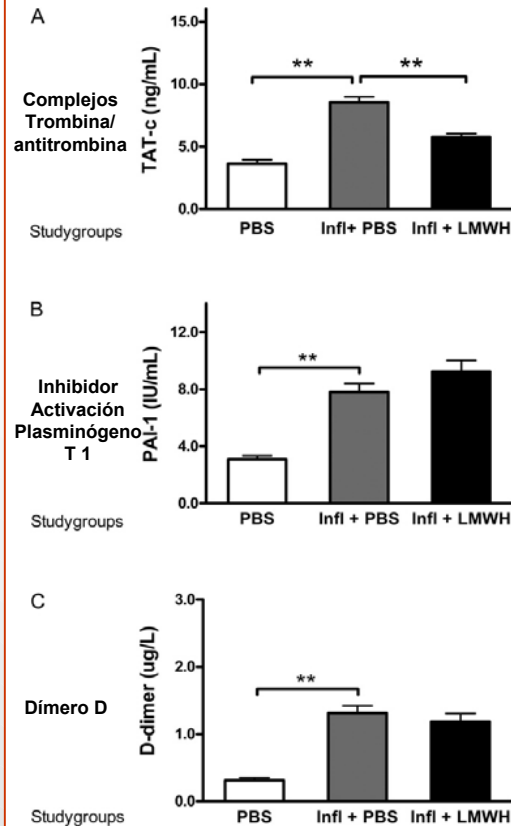
# Effects on Coagulation and Fibrinolysis Induced by Influenza in Mice with a Reduced Capacity to Generate Activated Protein C and Deficiency in Plasminogen Activator Inhibitor Type 1

*Circulation Research* 99(11), 24 November 2006, pp 1261

## Generación trombina y degradación fibrina en ratones infectados



## Tratamiento con HBPM reduce el estado protrombótico

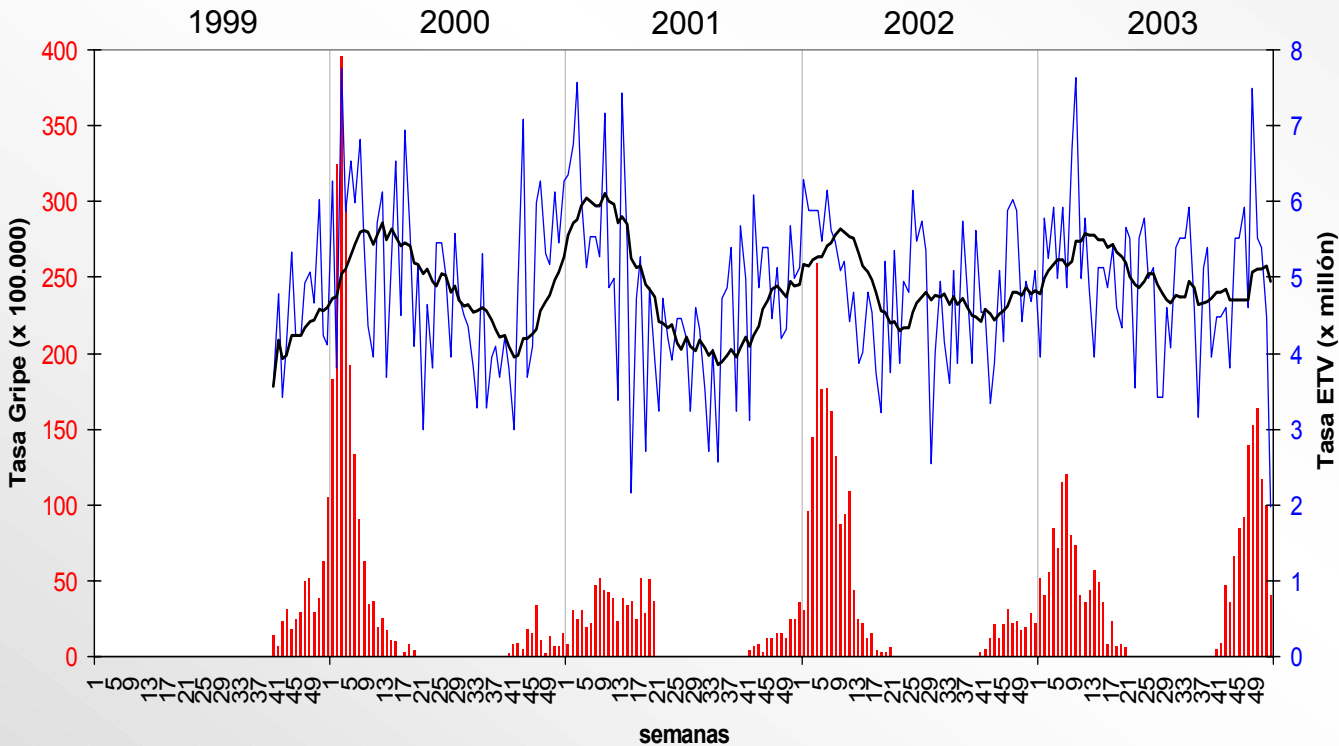


1. La generación de trombina, deposición de fibrina y fibrinolisis esta aumentada en ratones con influenza.
2. La generación de trombina esta provocada por una capacidad reducida de generar Proteína Ca
3. Por el contrario el tto con HBPM baja la generación de trombina

# Tasa de Gripe vs Tasa de Hospitalizaciones por ETV en Andalucía

Servicio Andaluz de Salud (1999-2003)

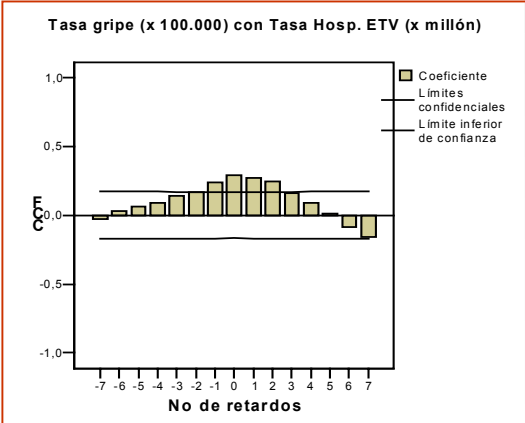
n = 8.026 casos



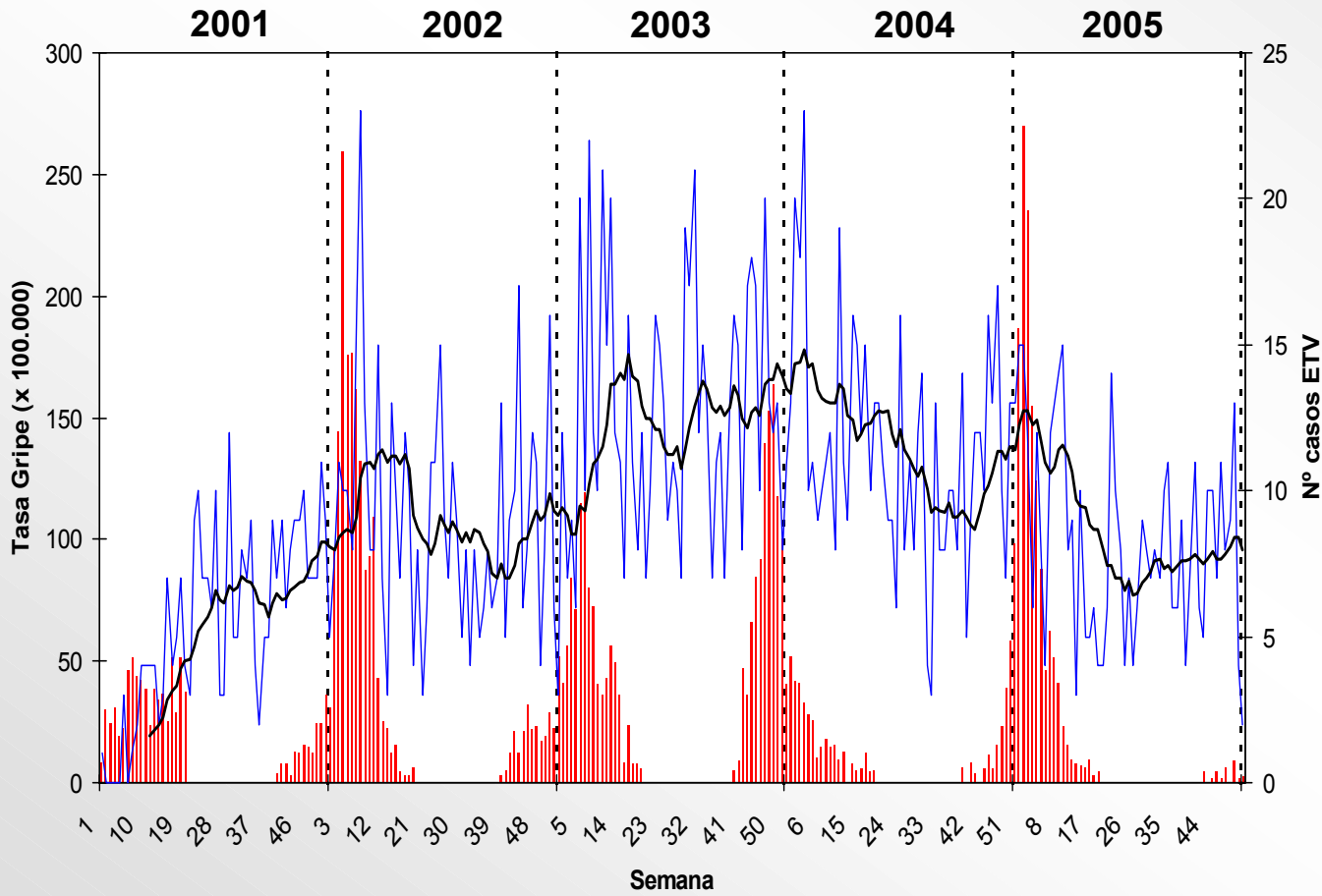
■ Tasa GRIPE (x 100.000)  
— Tasa Hospitalización por ETV (x millón)  
— 12 per. media móvil (Tasa Hospitalización por ETV (x millón))

**Correlación Cruzada  
(periodos con gripe)**

Semana 0	0,287
Semana +1	0,268
Semana +2	0,247

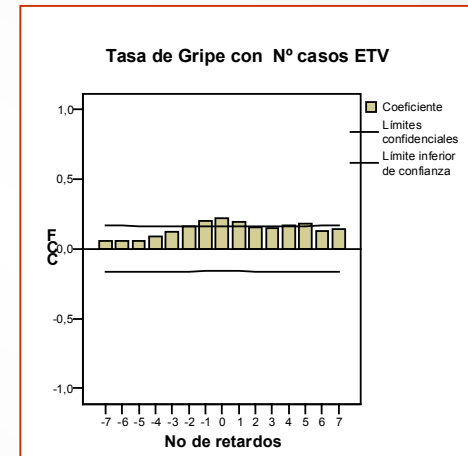


# Tasa de Gripe vs Casos Diagnosticados ETV recogidos en RIETE en Andalucía

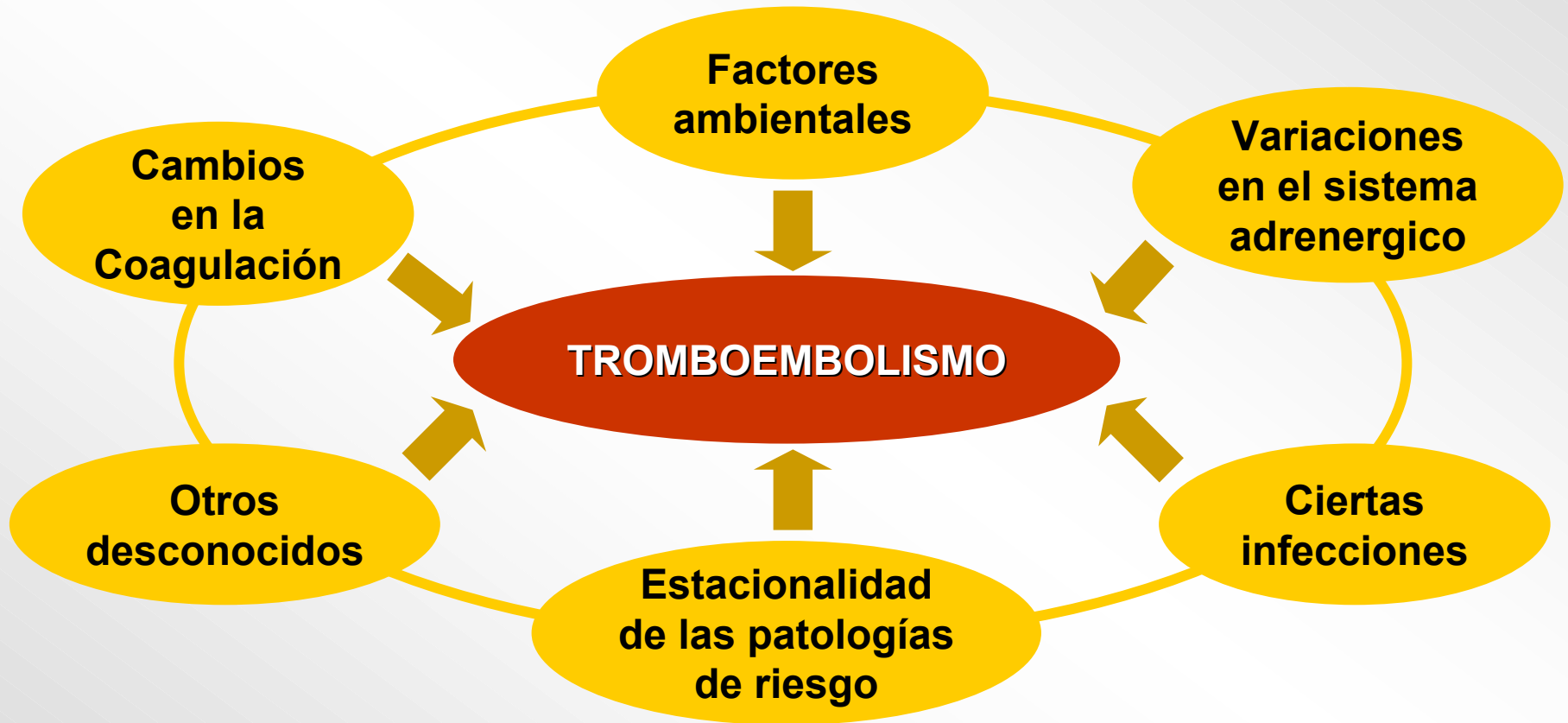


■ Tasa Gripe 
 — n ETV 
 — 12 per. media móvil (n ETV)

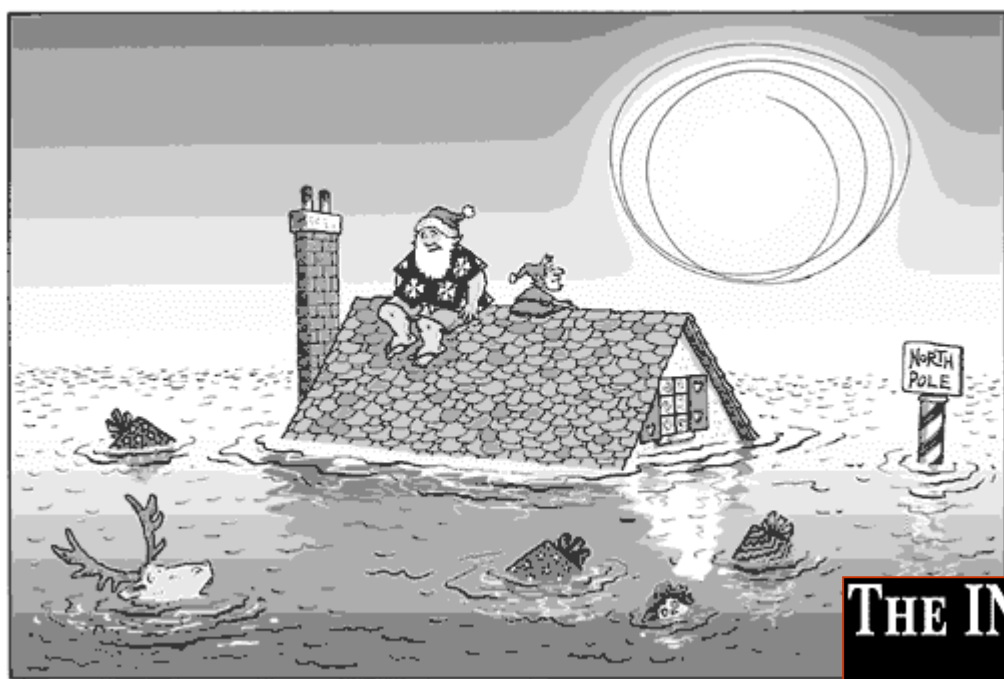
**Correlación Cruzada**  
**(periodos con gripe)**  
  
**Semana 0 0,217**  
**Semana +1 0,196**



**La ETV muestra un patrón estacional siendo mas frecuente en invierno y menos en verano**



**El conocimiento de estos patrones pudiera tener implicaciones en la profilaxis en algunos subgrupos de riesgo**



12-23-05 THE PHOENIX NEWS-LEADER. ILLUSTRATION BY SWIMMING.

## THE INTENSIVE "WHO CARES?" UNIT

PROUDLY PRESENTS:

Save the Kyoto Protocol!





***Positive proof of global warming.***



**18th  
Century**

**1900**

**1950**

**1970**

**1980**

**1990**

**2006**