



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

Tratamiento anticoagulante en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa: revisión bibliográfica y análisis epidemiológico de los pacientes pertenecientes al sector III de Zaragoza.

Anticoagulant treatment in patients with Venous Thromboembolic Disease: literature review and epidemiological analysis of patients belonging to the sector III of Zaragoza.

Autora

Marta María Pascual Gázquez

Directora

Olga Gavín Sebastián

ÍNDICE	pág.
Resumen/Abstract.....	3
1. Introducción.....	4
2. Justificación.....	4
3. Aproximación al tema.....	5
3.1. Trombosis venosa profunda.....	5
3.1.1. Definición.....	5
3.1.2. Epidemiología.....	5
3.1.3. Fisiopatología.....	6
3.1.4. Factores de riesgo.....	7
3.1.5. Clínica.....	8
3.1.6. Diagnóstico.....	9
3.1.7. Tratamiento.....	12
3.1.7.1. Generalidades.....	12
3.1.7.2. Antagonistas vitamina-K.....	12
4. Material y métodos.....	14
4.1. Diseño.....	14
4.2. Pacientes a estudio.....	14
4.3. Variables.....	14
5. Resultados.....	14
5.1. Incidencia.....	14
5.2. Sexo.....	14
5.3. Edad.....	15
5.4. Tipos de TVP por factores de riesgo.....	15
5.5. Duración del tratamiento.....	16
5.6. Controles en rango terapéutico.....	17
5.7. Eventos clínicos.....	18
5.8. Tratamiento con HPBM.....	19
6. Discusión.....	19
7. Conclusiones.....	22
8. Bibliografía.....	23

RESUMEN

Introducción: El seguimiento de la trombosis venosa profunda puede resultar complejo debido a la falta de consenso y a la gran variabilidad clínica de los pacientes que la presentan.

Métodos: Revisión bibliográfica de las últimas guías de práctica clínica a través del sistema de gestión de tratamiento anticoagulante Gota (Werfen).

Resultados: Se han analizado 287 pacientes diagnosticados de TVP en el año 2015; de ellos 153 son mujeres y 134 hombres. Sufrieron una TVP provocada el 69,7% de los pacientes, y el resto (30,3%) fue no provocada. De los 287 pacientes, el 87,5% (251) mantiene el tratamiento más de 90 días; de ellos 180 son TVP provocadas y 71 no provocadas.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes revisados lleva tratamiento extenso sin que exista una justificación clínica o biológica, a pesar de las recomendaciones de práctica clínica.

Palabras clave: Tromboembolismo venoso; Trombosis venosa profunda; Anticoagulación; Factores de riesgo; Anti-vitamina K; Cumarínicos; Tratamiento antitrombótico; Tratamiento a largo plazo; Tratamiento extenso.

ABSTRACT

Background: The monitoring of Deep Vein Thrombosis might be difficult due to the lack of consensus and the clinical variability of patients who present it.

Methods: literature review of the latest clinical practice guidelines through the management system of anticoagulant therapy Gota (Werfen).

Results: In 2015 had been studied 287 patients with a DVT diagnosis; 153 were women and 134 were men. 69,7 % of them had suffered a provoked DVT and the rest (30,3%) was unprovoked. 87,5% (251) of the 287 patients keep the treatment more than 90 days. From these 251 patients 180 had a provoked DVT while 71 had an unprovoked DVT.

Conclusions: Most of the analysed patients take extended therapy (no scheduled stop date), however there are not a clinical or biological reason, despite of the advices of clinical practice

Keywords: Venous thromboembolism; Deep Vein Thrombosis (DVT); Anticoagulation; Risk factor's; Anti-Vitamin K; Coumarin; Antithrombotic treatment; Long-term treatment; Extensive treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado según la *American Heart Association* y la *Organización Mundial de la Salud*, a la que se dedican grandes esfuerzos asistenciales y económicos. Cada año alrededor del 0.3 % de la población occidental desarrolla ETE.¹ En Europa, se estima que se producen más de 500.000 muertes al año como consecuencia de ella o de alguna de sus complicaciones², suponiendo el 3.5% de la mortalidad general.

Afecta entre un 10-26% de los pacientes hospitalizados por cualquier motivo, siendo los porcentajes todavía mayores en pacientes con enfermedades cardiovasculares (ECV) o neoplásicas, y supone además el 10% del total de las muertes hospitalarias, aunque los estudios post-mortem muestran porcentajes superiores.³

Su incidencia se incrementa con la edad, 1/100.000 en pacientes pediátricos y 1/100 en edades avanzadas, y es más frecuente en varones.⁴

El riesgo de recurrencia a los 10 años es del 30%³. El 20-50% de estos pacientes que padecen una ETE y que sobreviven, sufren graves problemas como el Síndrome Postrombótico (SPT), alteraciones de la movilidad y de su calidad de vida.⁵

Su clínica es muy variada y generalmente inespecífica. El diagnóstico precoz es fundamental, ya que se trata de un proceso grave y potencialmente mortal, asociado a múltiples complicaciones, por lo que su tratamiento debe iniciarse lo antes posible.

2. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento con fármacos anti-vitamina K ha sido ampliamente desarrollado y estudiado para prevenir la aparición de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa y representa hoy en día las bases más sólidas para su tratamiento. Sin embargo, no contamos con un acuerdo que defina de forma clara la duración óptima de este, excepto que debe ser individualizada para cada paciente, y basada en el equilibrio entre el riesgo que tiene de sufrir una recurrencia si deja de recibir la anticoagulación y el riesgo de sangrado si mantiene el tratamiento de forma continuada.

El objetivo de nuestro trabajo es describir la situación actual de los pacientes anticoagulados por trombosis venosa profunda (TVP) en el Sector III de Zaragoza, basándonos en datos de vida real, así como revisar las guías de práctica clínica en relación al tratamiento y seguimiento de los pacientes tratados con fármacos anti-vitamina K (AVK) por TVP.

3. APROXIMACIÓN AL TEMA

3.1. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

3.1.1. Definición

La trombosis venosa profunda (TVP) se define como una masa sólida que se forma en el interior del sistema venoso, formada por elementos de la sangre, que si se desprende puede llegar a dar una embolia en otra localización.^{6,7} Por esto, consideramos la TVP y la embolia de pulmón (EP) como dos manifestaciones de una misma entidad, la ETEV.⁸

3.1.2. Epidemiología

Es considerada como la 3ª enfermedad cardiovascular más frecuente, por detrás de la cardiopatía isquémica (CI) y el ictus. La incidencia global real de la trombosis venosa profunda se desconoce en la población general, pero se estima en 5 por cada 10.000 habitantes y año.⁹ En España se calcula que se deben diagnosticar alrededor de 75.000 casos de TVP al año.¹⁰

En marzo de 2001 se inició un proyecto multidisciplinar, el Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad TromboEmbólica (RIETE) con la finalidad de obtener un registro de datos de una serie amplia de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. En 2015 se incluyeron en el registro RIETE un total de 1740 casos de ETEV nuevos en España, de los que 314 corresponden a pacientes menores de 50 años.

La TVP se debería considerar como una enfermedad crónica, debido a que la incidencia de recurrencia es constante y acumulativa en el tiempo durante toda la vida del paciente (7-13% al año, 10-30% a los 5 y 13-50% a los 10 años)³.

3.1.3. Fisiopatología

Es bien conocido que los estados de hipercoagulabilidad, el estasis venoso y el daño endotelial constituyen la base de la fisiopatología de la ETEV. Por tanto, todas aquellas situaciones o procesos que pueden alterar cualquiera de estas 3 entidades, conocidas conjuntamente como la triada de Virchow, son consideradas factores de riesgo de desarrollo de la enfermedad.¹¹

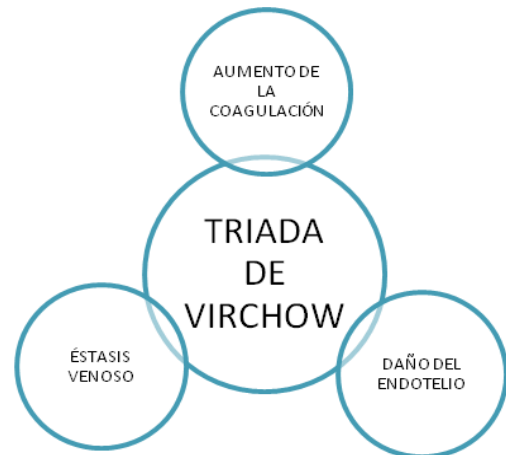


Figura 1. Relación de las entidades que componen la triada de Virchow.

- Lesión del endotelio.

Las células presentes en la pared del endotelio tienen la capacidad de sintetizar diversas sustancias anticoagulantes, por lo que una lesión de ellas impide el correcto desarrollo de su función.

Además, si el endotelio se lesiona, es el subendotelio el que queda en contacto con el torrente sanguíneo e induce la adhesión de las plaquetas y activación de la cascada de la coagulación.

- Estados de hipercoagulabilidad.

La hemostasia es el equilibrio entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes naturales. Por tanto, el déficit de estos anticoagulantes naturales, ya sea congénito o adquirido, o un funcionamiento incorrecto de estos, favorece los estados de hipercoagulabilidad, en los que se produce la formación de trombos y de ETEV con mayor facilidad.

- Estasis venoso.

La disminución de la velocidad de la sangre en el árbol venoso y su estasis en determinadas localizaciones permite el aumento local del número de plaquetas y de

factores de coagulación activados. A su vez, esto hace que disminuya la cantidad de anticoagulantes naturales y de enzimas fibrinolíticas, porque se consumen in situ y no hay nuevos aportes, haciendo más fácil la formación de trombos.

3.1.4. Factores de riesgo

FACTORES DE RIESGO ETEV				
GENERALES <ul style="list-style-type: none"> - Edad - Obesidad - Embarazo - Inmovilización prolongada - Traumatismos 	ASOCIADOS A CIRUGÍA <ul style="list-style-type: none"> - Qx ortopédica - Qx mayor - Portador de catéter venoso central 	SITUACIONES MÉDICAS <ul style="list-style-type: none"> - Neoplasias - Insuficiencia venosa crónica - Insuficiencia cardíaca - Ictus 	FÁRMACOS <ul style="list-style-type: none"> - Anticonceptivos orales - Quimioterapia 	ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN <ul style="list-style-type: none"> - Mutación factor V de Leiden - Sdm mieloproliferativo - Sdm antifosfolípido

Tabla 1. Principales factores de riesgo de enfermedad tromboembólica, agrupados según la situación que los produce.

Además de los factores de riesgo citados anteriormente, es muy importante conocer los antecedentes personales y familiares en relación a la ETEV, ya que por sí solos tienen un peso específico importante tanto para plantear tratamiento inicial como a largo plazo.

El factor de riesgo que con más frecuencia y facilidad se puede revertir es sin duda la obesidad (Estudio Framingham). La edad es también un factor muy importante, sobre todo a partir de los 60 años, e incrementando el riesgo de desarrollar la enfermedad de manera exponencial a esta. Así, la incidencia anual por grupos de edad es aproximadamente de 2-3/10.000 entre 30 y 49 años; de 5/10.000 entre 50 y 59 años; de 10/10.000 entre 60 y 69 años; y de 20/10.000 entre 70 y 79 años.⁹

Podemos clasificar los factores de riesgo según sean o no transitorios en el tiempo. El antecedente de cirugía, los traumatismos o el embarazo pertenecerían al grupo de los transitorios, mientras que por el contrario aquellos como el síndrome antifosfolípido o inmovilizaciones permanentes formarían parte del grupo de los no

transitorios. Esta clasificación es importante a la hora de decidir la duración del tratamiento de cada paciente.

Con la práctica clínica se ha visto que la mayoría de pacientes con ETEV presentan uno o más factores de riesgo y que sólo en el 25% de los casos se trata de ETEV primarias o idiopáticas^{12,13}, que en realidad parecen tener una fuerte asociación con la aterosclerosis carotídea subclínica.¹⁴ Así, según los datos del RIETE de enfermedad tromboembólica venosa en España en 2015 se han registrado 690 pacientes con ETEV espontáneas (39,6%), es decir, sin ningún factor de riesgo y 1050 pacientes (60,4%) con ETEV provocadas (con al menos un factor de riesgo).

La evidencia científica señala que la utilización de medidas de profilaxis, tanto mecánicas como farmacológicas en pacientes de alto riesgo de trombosis, son eficaces y coste/efectivas.¹⁵

3.1.5. Clínica

Las TVP producidas en los trayectos de los miembros inferiores (TVPEI) son el origen del 90% de los trombos que embolizan a la circulación pulmonar, aunque la mayoría de ellas, sobre todo las producidas en los trayectos por debajo de la vena poplítea cursan de forma asintomática.¹⁶

Clínicamente, las TVPEI suelen cursar, aunque no siempre, con dolor gemelar, tumefacción, aumento de la temperatura, cambio en la coloración, cianosis, ingurgitación venosa y si afecta a otros territorios más proximales puede observarse además síndrome de la vena cava superior, ascitis, incluso quilotórax. Uno de los signos que con frecuencia es positivo en la exploración es “*el Signo de Homans*”, dolor en la parte posterior de la pierna cuando se coloca la extremidad con el muslo en ángulo recto y se flexiona el pie.¹⁷

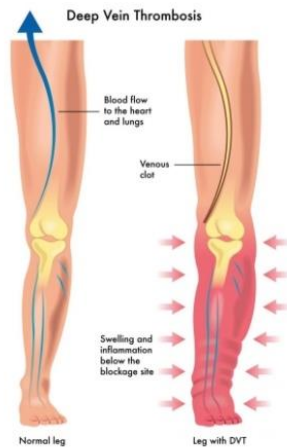


Imagen 1. Signos clínicos de TVPEI.



Imagen 2. Síndrome de la vena cava superior. NEJM

En toda sospecha de TVP se debe valorar además los factores de riesgo de cada paciente, que son las distintas situaciones que favorecen el desarrollo de una trombosis, y los diagnósticos alternativos, es decir, los síntomas del paciente debidos a patologías diferentes a la sospechada. Esta información adicional combinada con la sintomatología del paciente y la exploración física será de gran utilidad para realizar una buena aproximación diagnóstica.

3.1.6. Diagnóstico

De forma global la sensibilidad (S) y la especificidad (E) de la clínica es del 68 y 58% respectivamente, por lo que sólo el 25-30% de las TVP reales serían diagnosticadas de esta forma.¹⁸

En los últimos años han aparecido escalas y reglas de decisión clínica que engloban diferentes ítems (síntomas, signos antecedentes, FR...) que ayudan a predecir la posibilidad (baja, intermedia y alta) de que exista o no la TVP sospechada. Una de las más utilizadas es la de Wells ¹⁹ (tabla 2), y aunque estas escalas han supuesto un avance respecto a la clínica aislada, no se puede hacer uso de este método diagnóstico sin otras pruebas complementarias.

El dímero-D (DD) es uno de los productos de degradación de la fibrina que aumenta típicamente en sangre periférica en los pacientes con una trombosis aguda,

debido a la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. Tiene una elevada S y alto valor predictivo negativo (VPN) pero baja E, debido a que también se eleva en situaciones como neoplasias, sepsis, embarazo, periodo postquirúrgico o con la edad. Un DD negativo y baja probabilidad de enfermedad excluye el diagnóstico de TVP. Un DD positivo con probabilidad intermedia-alta, precisa de una prueba objetiva para descartar o confirmar una TVP ². Por ello, el DD es un marcador sensible, pero no específico de ETEV y su valor real reside en un resultado negativo que sugiere baja probabilidad de la misma.

MODELO DE PUNTUACIÓN DE WELLS PARA LA PREDICCIÓN CLÍNICA DE TVP	
FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Signos clínicos o síntomas de TVP	3
Diagnóstico alternativo menos probable	3
Taquicardia	1.5
Antecedente de inmovilización o cirugía en un periodo previo de 4 semanas	1.5
Antecedente de TVP o EP	1.5
Antecedente de enfermedad neoplásica activa en un periodo anterior de 6 meses	1
Hemoptisis	1
Probabilidad: - Baja < 2 ; Intermedia 2-6 ; Alta > 6	

Tabla 2. Escala de Wells para la predicción clínica de TVP. Para cada factor de riesgo presente se asocia una puntuación, y la suma de ellas nos informa de la probabilidad de enfermedad, dependiendo si está por debajo de 2, entre 2 y 6, o por encima de 6.

Los ultrasonidos son el procedimiento más utilizado para la confirmación diagnóstica de TVPEI. El Eco-Doppler (ED), es una técnica diagnóstica de TVP no agresiva, barata, fácil de realizar y rápida que tiene una S del 96-98% y una E del 94-98% sobre todo en las venas proximales de las EEII.

Con la ecocardiografía podemos valorar la presencia o no de trombos intracardíacos y de grandes vasos.

La flebografía es la prueba más completa para el diagnóstico en este proceso, es la técnica más sensible y específica, pero no siempre se puede llevar a cabo en enfermos críticos, debido a que es una prueba invasiva y en muchas ocasiones no está disponible en los hospitales. Debería realizarse en aquellos casos en los que las anteriores exploraciones sean negativas y aun así persista una fuerte sospecha de TVP.

Otras pruebas menos utilizadas son la pletismografía de impedancia, la resonancia magnética nuclear (RMN) o la tomografía axial computerizada (TAC).

Actualmente las estrategias diagnósticas que más se llevan a cabo son el uso de escalas de predicción clínica, la determinación del DD y el Eco-Doppler.

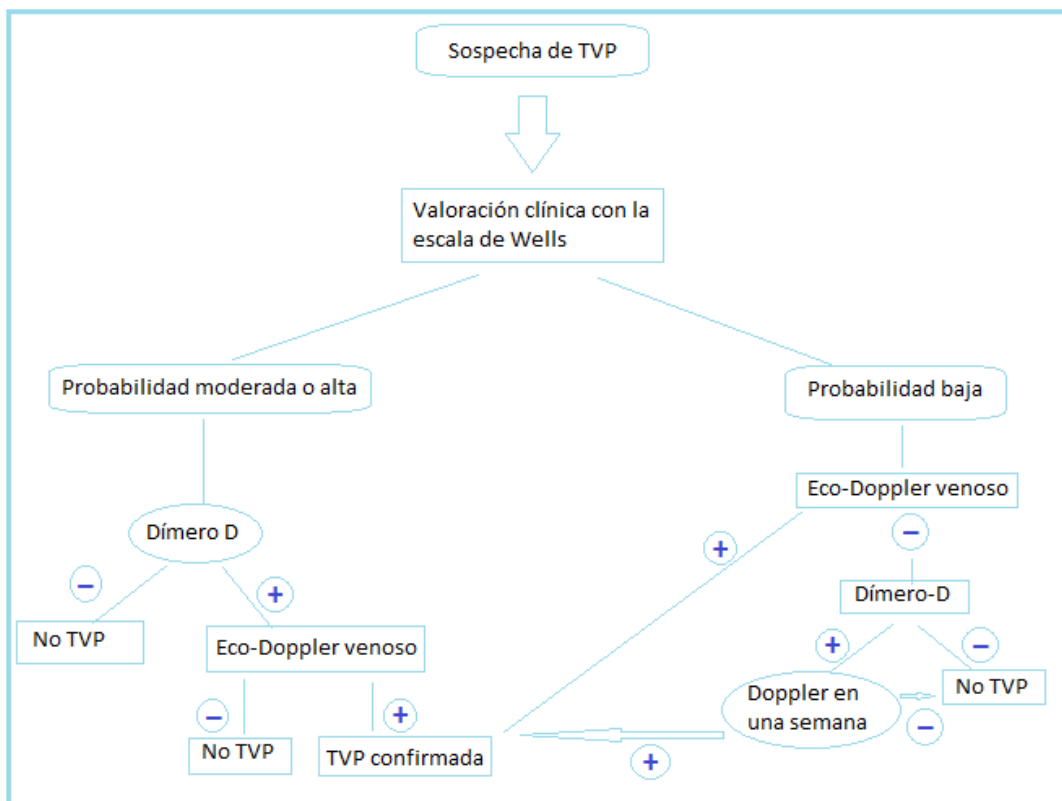


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para TVP. Manual práctico para el empleo del DD.²⁰

3.1.7. Tratamiento

3.1.7.1. Generalidades

La finalidad del tratamiento anticoagulante es evitar la progresión del trombo, su embolización y las recurrencias, que normalmente suelen suceder dentro de los primeros días o semanas, pero que también pueden darse meses e incluso años después de este primer episodio.

De un modo general, para aquellos pacientes que han sufrido una ETEV se aconseja seguir un tratamiento anticoagulante durante, como mínimo 3 meses. Este período de tratamiento puede verse alargado, o incluso continuar indefinidamente, dependiendo de la evaluación del riesgo de recurrencia y del riesgo de sangrado de cada persona, por lo que no hay un consenso claro en cuanto a la duración óptima de este.²¹

Aparte del tratamiento anticoagulante clásico, en ocasiones y según las características de la TVP y las morbilidades asociadas del enfermo, se pueden realizar tratamientos invasivos como la fibrinólisis dirigida, la angioplastia percutánea con balón y la colocación de stents, que no son objeto de este estudio.^{22,23}

3.1.7.2 Antagonistas de la vitamina-K

A pesar de que los anticoagulantes anti-vitamina K se llevan usando más de 6 décadas, algunos aspectos sobre las recomendaciones de uso no tienen una evidencia demasiado fuerte, lo que provoca en muchos casos que el manejo del tratamiento no sea el más óptimo. Esto es importante por el hecho de que no lograr una adecuada anticoagulación en el tratamiento de una ETEV, predice una mayor tasa de posteriores recurrencias.²⁴

El AVK más utilizado en España es sin duda el acenocumarol. Tiene un mecanismo de acción que impide que la vitamina K realice su función de cofactor necesario para la activación de algunos factores de la coagulación, los vitamina K dependientes (II, VII, IX y X), por lo que estos factores disminuyen su función en la coagulación sanguínea.

Las recomendaciones generales en todas las guías son empezar el tratamiento lo más rápidamente posible tras el diagnóstico de TVP o EP con heparina de bajo peso

molecular (HBPM) o fondaparinux, a la misma vez que se inicia el tratamiento con un AVK para después continuar solo con este. Este inicio de tratamiento con dos fármacos se debe a que los AVK tardan algunos días en alcanzar el rango en el que desarrollan su efecto terapéutico.

La actividad anticoagulante del fármaco se mide mediante el Tiempo de Protrombina (TP) y su cociente estandarizado conocido como Cociente Normalizado Internacional (INR). Generalmente el acenocumarol aumenta el valor TP/INR en 36-72 horas tras el inicio del tratamiento, aunque depende en parte de la dosis inicial.²⁵ Por tanto, es necesario realizar un control de los tiempos de coagulación antes del inicio del tratamiento y durante toda la duración de este de manera regular, y llevar a cabo ajustes de la dosis para mantener el INR en el intervalo terapéutico entre 2,0-3,0, ya que los efectos farmacodinámicos de los AVK son muy variables y se ven afectados por distintos factores como la dieta, los medicamentos o los polimorfismos genéticos entre otros.

La mayoría de las guías europeas dividen el tratamiento en dos fases diferenciadas. La primera de ellas sería la fase aguda, desde el diagnóstico o alta sospecha del cuadro trombótico hasta los 7/10 días siguientes. La segunda fase o tratamiento a largo plazo sería aquella que va desde los 10 días hasta completar los primeros 3 meses generalmente. Además de estos dos, existe otra modalidad de tratamiento extenso o sin una fecha fija de finalización.²¹

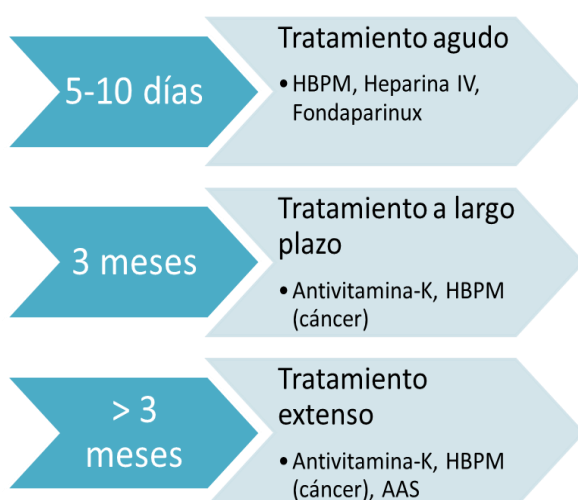


Figura 3. Esquema de los diferentes modelos de tratamiento, diferenciados según el tiempo de duración y los fármacos que se pueden utilizar en cada caso.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño

Se trata de un estudio descriptivo observacional transversal retrospectivo. El periodo a estudio se desarrolla del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2015.

4.2. Pacientes

Todos los pacientes diagnosticados de un primer episodio de trombosis venosa profunda de extremidades inferiores tratados con anticoagulantes por el servicio de hematología del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza.

4.3. Variables

Se recogieron de las historias clínicas de los pacientes variables demográficas, como edad y sexo, junto con variables clínicas como el tiempo de tratamiento, si la TVP fue o no provocada, el número de controles en rango terapéutico, el tipo de fármaco anticoagulante con el que se llevó a cabo el tratamiento, así como los eventos clínicos hemorrágicos y trombóticos sufridos durante ese periodo.

5. RESULTADOS

5.1. Incidencia

Durante el periodo a estudio, de enero a diciembre de 2015, se comenzaron a tratar con anticoagulantes, en el servicio de hematología del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza un total de 287 pacientes.

5.2. Sexo

De todos estos nuevos pacientes 153 (53%) fueron mujeres y 134 (47%) fueron hombres.

5.3. Edad

Se divide la muestra de pacientes en grupos según el rango de edad. Podemos observar como la mayoría de ellos se encuentra en el grupo de entre 80 y 89 años, que suponen el 33,4% del total de los 287 pacientes a estudio. (Figura 6)

Grupos de edad:

- De 0 a 29 años: 2 pacientes (0,7%)
- De 30 a 49 años: 40 pacientes (14%)
- De 50 a 59 años: 26 pacientes (9%)
- De 60 a 69 años: 58 pacientes (20,2%)
- De 70 a 79 años: 48 pacientes (16,7%)
- De 80 a 89 años: 96 pacientes (33,4%)
- Más de 90 años: 17 pacientes (5,9%)

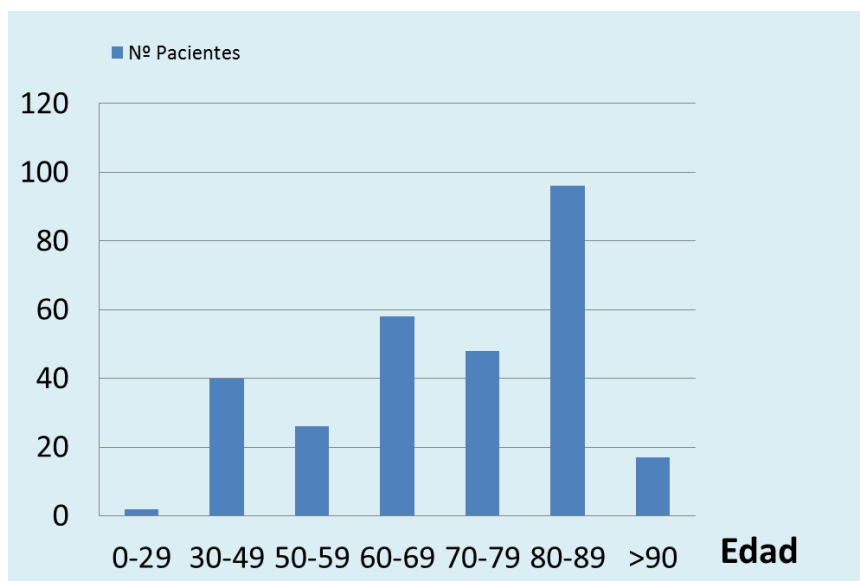


Figura 4. Distribución por edades del número de pacientes con TVPEI.

5.4. Tipos de TVP según factor de riesgo

Del total de los 287 pacientes estudiados, 200 (69,7%) de ellos sufrieron el episodio tromboembólico de manera provocada, es decir, que se desarrolló a partir de alguno de los factores de riesgo citados en la tabla 1, mientras que el resto, 87 (30,3%) padecieron la enfermedad sin tener un factor desencadenante.

Del 69,7% que tuvieron una TVP provocada, el 61% de ellos fue debida a factores de riesgo generales (embarazo, inmovilización...), el 9% a cirugía, 14% relacionadas con situaciones médicas, 11% debido al uso de fármacos, y un 5% a consecuencia de algún problema de coagulación.

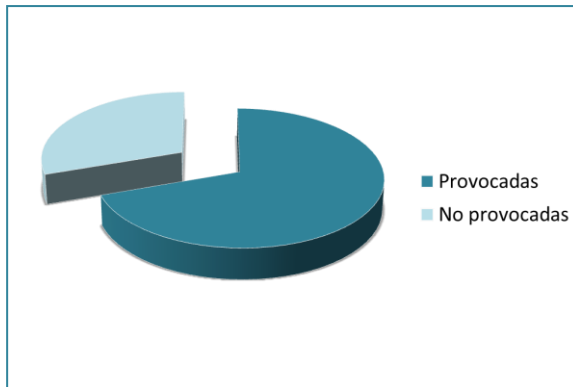


Figura 5. Porcentaje de pacientes que tiene una TVP provocada (69,7%) y no provocada (30,3%).

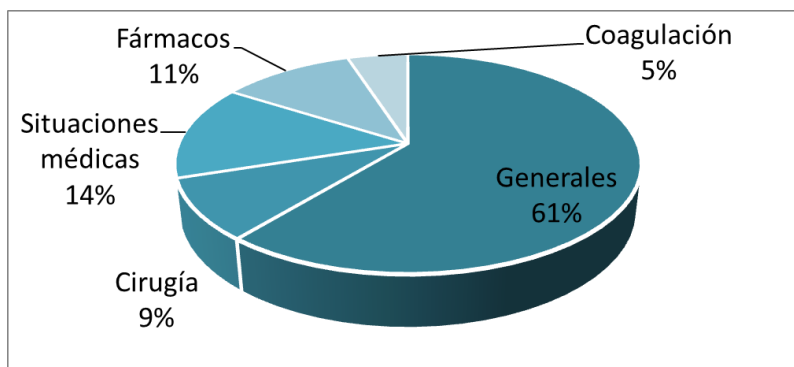


Figura 6. Clasificación en forma de porcentaje, de la muestra de pacientes en función del tipo de factor de riesgo que ha favorecido el desarrollo de la TVP.

5.5. Duración del tratamiento

Con respecto a si la TVP de los pacientes, ordenados por tiempo de tratamiento, fue provocada o no, vemos:

- En el grupo de < de 30 días, en ambos pacientes fue provocada.
- En el grupo de entre 30-90 días, 18 (53%) fueron provocadas y 16 (47%) no provocadas.
- En el grupo de > 90 días, 180 (71,7%) fueron provocadas y 71 (28,3%) no provocadas.

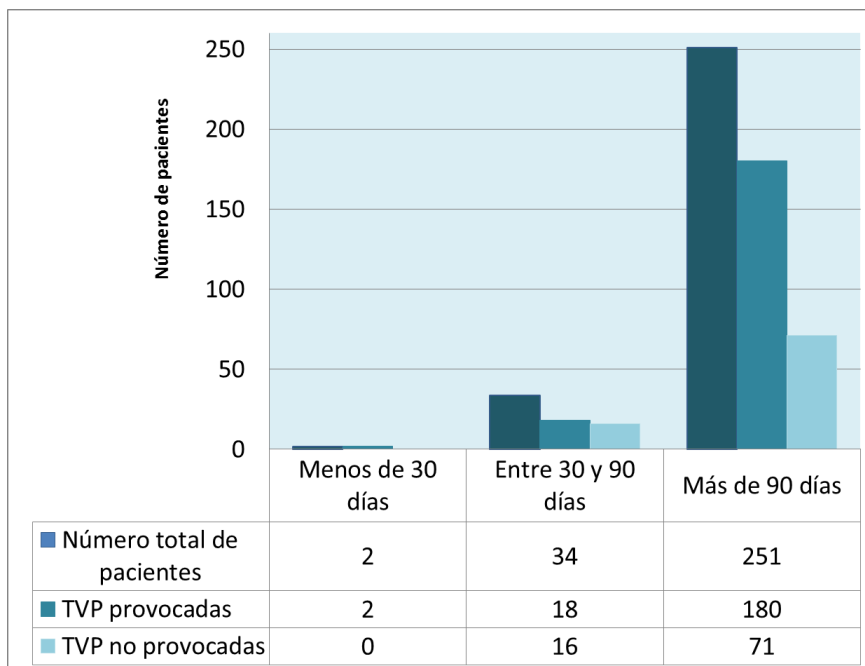


Figura 7. El gráfico muestra el número de pacientes anticoagulados según la duración de su tratamiento, y especifica dentro de cada grupo si la TVP que se está tratando fue provocada o no por un factor de riesgo.

5.6. Controles en rango terapéutico

Para conocer si la muestra de pacientes se encuentra siguiendo el tratamiento adecuado y de manera correcta, se han llevado a cabo controles periódicos mediante la determinación del INR.

Durante este año se realizaron un total de 2732 controles, de los que 1486 (54,4%) fueron llevados a cabo en mujeres y 1246 (45,6%) en hombres.

De todos estos controles, tan sólo 1057 (38,7%) se encontraban dentro del rango terapéutico. De aquellos que estaban fuera del rango (61,3%), se encontraban por encima de éste 507 (18,5%), mientras que 1168 (42,7%) no alcanzaban el nivel mínimo.

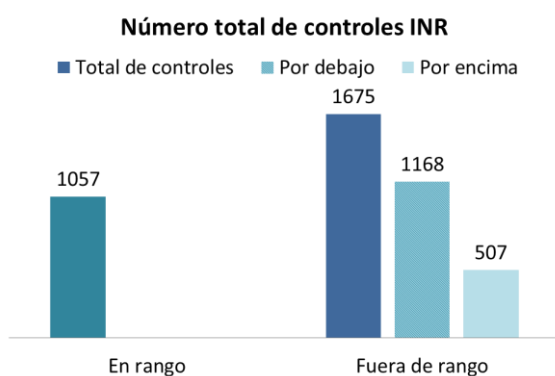


Figura 8. Se muestra el número total de controles INR llevados a cabo, clasificándolos según estén dentro o fuera del rango terapéutico (2,0-3,0) y en el caso de fuera de rango, si se encuentran por encima o por debajo de este.

5.7.Eventos clínicos

Durante el periodo de tiempo observado se produjeron 15 eventos clínicos en el total de los 287 pacientes analizados, relacionados con la TVP o con sus factores de riesgo. Se pueden clasificar estos eventos adversos clínicos según sean hemorrágicos o trombóticos. (Tabla 3 y tabla 4)

Además a lo largo del año del estudio se diagnosticaron otros dos eventos clínicos, que fueron un síndrome mieloproliferativo y un cáncer de colon.

	Fenómenos hemorrágicos	Número
Leves	Hematuria	1
	Epistaxis	1
	Gingivorragias	2
Moderados	Hematuria	2
	Epistaxis	2
Graves	Hemorragia digestiva baja	1
	Hematoma subdural	1

Tabla 3. Fenómenos hemorrágicos clasificados por gravedad según la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (ISTH)

	Fenómenos trombóticos	Número
Retrombosis	Segundos episodios TVP	2
Otras trombosis	Embolismo pulmonar	1
	AIT	1
Eventos trombóticos arteriales	IAM	1

Tabla 4. Fenómenos trombóticos presentes en nuestros pacientes tras el primer episodio de TVP.

5.8.Tratamiento con HPBM

El tiempo medio de tratamiento con heparina o tratamiento de la fase aguda fue de 6 días.

Del total de los 287 pacientes, tan solo 6, el 2,1% (2 mujeres y 4 hombres) completaron todo su tratamiento anticoagulante solo con HBPM, y todos ellos tenían por debajo de 50 años, por lo que podemos concluir que en este grupo de edad, el 14,3% de los pacientes llevó un tratamiento solo con HBPM.

6.DISCUSIÓN

Tras comprobar la extensa relación bibliográfica existente sobre la TVP y más concretamente sobre su tratamiento anticoagulante, se ha considerado tomar como referencias de discusión el Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE) ²⁶ y la guía de práctica clínica e informe del grupo de expertos, más conocida como CHEST guideline ²⁷, actualizada en el año 2016.

Una vez realizado el estudio descriptivo y revisadas las guías anteriormente citadas, vamos a desarrollar la discusión dividiendo a los pacientes estudiados en diferentes grupos, por un lado según la existencia o no de factores de riesgo desencadenantes, y por otro, de si padecen o no cáncer asociado a trombosis.

En el primero de ellos se incluyen aquellos pacientes que han sufrido un primer episodio de ETEV y que no tienen un factor de riesgo conocido para su desarrollo. Aquí lo más importante es individualizar el tratamiento, ya que no existen recomendaciones. Se debe llevar a cabo una buena historia clínica, con anamnesis dirigida y teniendo muy en cuenta los posibles antecedentes familiares. En el caso de no prescribir un tratamiento anticoagulante, o si este ya ha finalizado, es recomendable el uso de ácido acetilsalicílico de manera continuada para evitar las recurrencias. Esta es la novedad en las recomendaciones de la CHEST guideline de este año. En el caso de que alguno de los pacientes de este grupo tuviera una recurrencia de la ETEV, se recomienda el tratamiento anticoagulante de manera indefinida, a no ser que presente un alto riesgo de sangrado, y en ese caso lo que se sugiere es tratar durante 3 meses.

En el grupo de pacientes en los que el episodio tromboembólico sí ha sido causado por un factor de riesgo, es importante diferenciar si este es transitorio o no. En el caso de los pacientes que presentan factores de riesgo transitorios, lo que se recomienda es el tratamiento a largo plazo (3 meses) con un AVK, mientras que aquellos que poseen factores de riesgo permanentes, habría que evaluar su situación clínica individual, pasados estos primeros 3 meses de tratamiento, ya que se ha visto que los pacientes con una tasa esperada de recurrencia por debajo del 5% pueden suspender la anticoagulación de forma segura.

Al comparar la muestra analizada con el registro a nivel nacional RIETE, se observa que de los 287 pacientes estudiados, el 69,7% de ellos (200 pacientes) sufrieron una ETEV a partir de un factor de riesgo desencadenante conocido, y en toda España este porcentaje fue del 60,3%. Esto coincide con los datos revisados en la bibliografía, en la que se habla que la mayoría de las ETEV son provocadas, y que aproximadamente tan solo el 25% de ellas no estarían producidas por un factor desencadenante conocido. Se puede ver que de todos los pacientes analizados, 251 de ellos (87,5 %) mantiene el tratamiento anticoagulante pasados los 3 primeros meses, y que de esos, el 71,7% están anticoagulados como consecuencia de una ETEV provocada, por lo que según las guías, quitando algunas excepciones en las que sería necesario alargarlo, la mayoría de ellos debería tomar el tratamiento anticoagulante durante 3 meses y tras este periodo suspenderlo. Pero esta no es la realidad que ocurre en la práctica clínica diaria, quizá por falta de tiempo de los profesionales sanitarios de revisar a todos los pacientes, por miedo a que alguno de ellos pueda tener una recurrencia tras la suspensión de la anticoagulación o por la no existencia de vías clínicas de actuación.

Otra manera de clasificar los pacientes que han sufrido una ETEV es si estos padecen o no cáncer asociado a trombosis. Para los pacientes que han tenido una TVP o una EP no asociada a cáncer el tratamiento recomendado, con el mismo nivel de evidencia que los AVK (2B) son los anticoagulantes orales directos (ACODs) como davigatran, rivaroxaban, apixaban o edoxaban. En la muestra de pacientes analizada, todos siguen el tratamiento anticoagulante con AVK o HBPM porque los ACODs no están financiados por la Seguridad Social para el tratamiento de esta patología. No obstante en todas las primeras consultas se ha ofrecido al paciente esta posibilidad,

informándolo de la situación actual en España. En el caso de los pacientes diagnosticados de cáncer, el tratamiento recomendado es la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Con respecto a su duración, lo que se recomienda es el tratamiento extenso, es decir, sin una fecha límite para su finalización. Habría que finalizar la anticoagulación en caso de curación, cese de la quimioterapia y retirada de catéteres venosos.

El porcentaje de pacientes incluidos en RIETE que ha sufrido un episodio de TVP mientras se encontraba llevando a cabo una profilaxis antitrombótica tras un procedimiento quirúrgico o un periodo de inmovilización prolongado es del 11,4%. En la muestra de pacientes analizada, el porcentaje de TVP producidos tras una cirugía ha sido del 9%, un poco menor, pero en este caso no se incluyen aquellas TVP provocadas por inmovilizaciones.

Dentro de la muestra de pacientes a estudio, llama la atención que 6 de ellos (todos menores de 50 años) siguen el tratamiento completo solo con HBPM, ninguno ha sido diagnosticado de cáncer y esta modalidad de tratamiento ha sido por elección propia del paciente.

Como datos característicos de la ETEV que podemos observar en los pacientes analizados, encontramos principalmente el aumento de la incidencia con la edad. Se han clasificado los pacientes en dos grupos, dependiendo de si tienen o no más de 50 años, y se ha visto que en el grupo de los más jóvenes (<50 años) el total acumulado de pacientes es de 42, mientras que en el grupo de pacientes que se encuentran por encima de esta edad, el total acumulado es de 245. Estos datos son similares a los publicados en el RIETE, ya que el 14,6% de los pacientes a estudio y el 18% de las nuevas ETEV en España durante el año 2015 tenían menos de 50 años.

7.CONCLUSIONES

1. El objetivo del tratamiento anticoagulante es evitar la progresión del trombo y la retrombosis.
2. La evidencia científica y los registros de ETEV (TVP), definen el tratamiento anticoagulante en tres periodos: agudo, largo plazo y extendido.
3. La etiología de la trombosis (provocada o no provocada) condiciona el tiempo de tratamiento.
4. El tratamiento de elección en los pacientes con TVP no asociada a cáncer son los AVK y los ACODs con el mismo nivel de evidencia.
5. En la trombosis asociada a cáncer es la HBPM el tratamiento de elección.
6. En aquellos pacientes con TVP no provocada que transcurrido el periodo de tratamiento recomendado exista la duda de supresión del mismo (morbididades asociadas), se puede plantear tratamiento antiagregante a largo plazo.
7. Es necesaria la elaboración de vías clínicas de actuación en el paciente con TVP para realizar un diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692–699.
2. Kang-Ling W, Pao-Hsien C, Cheng-Han L, Pei-Ying P, Pao-Yen L, Kou-Gi S et al. Management of Venous Thromboembolisms: Part I. The Consensus for Deep Vein Thrombosis. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:122
3. Heit J, Rooke T, Silverstein M, Mohr D, Lohse C, Petterson T et al. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: A 25-year population-based study. *J Vasc Surg.* 2001;33(5):1022-1027.
4. Seligsohn ULubetsky A. Genetic Susceptibility to Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 2001;344(16):1222-1231.
5. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Seminars in Hematology.* 2007;44(2):62-69.
6. Saha P, Humphries J, Modarai B, Mattock K, Waltham M, Evans C et al. Leukocytes and the Natural History of Deep Vein Thrombosis: Current Concepts and Future Directions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2011;31(3):506-512.
7. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-3073.
8. Rahimtoola A, Bergin J. Acute pulmonary embolism: An update on diagnosis and management. *Current Problems in Cardiology.* 2005;30(2):61-114.
9. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2003;25(1):1-5.
10. Rocha E, Panizo C, Lecumberri R. Treatment of venous thromboembolism. *Med Clin (Barc).* 2000;115(6): 224-235.
11. Daba F, Tadesse F, Engidawork E. Drug-related problems and potential contributing factors in the management of deep vein thrombosis. *BMC Hematol.* 2016; 16(2).

12. Goldhaber S.Z, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, 1999. 353(9162):1386-1389.
13. Heit J, O'Fallon W, Petterson T, Lohse C, Silverstein M, Mohr D et al. Relative Impact of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(11):1245-1248.
14. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1435–1441
15. Nicolaidis A, Fareed J, Kakkar A, Comerota A, Goldhaber S, Hull R et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism: International Consensus Statement. *Int Angiol*, 2013;32(2):111-260.
16. Kyrle PE, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *The Lancet*. 2005;365(9465):1163-1174.
17. Homans J. Thrombosis of the Deep Leg Veins Due to Prolonged Sitting. *N Engl J Med*. 1954;250(4):148-149.
18. Martí-Mestre F, Cairols-Castellote M, Romera A, Herranz C. Diagnóstico en Urgencias de la trombosis venosa de miembros inferiores: valor de los criterios clínicos unidos al dímero-D. *Angiología*. 2005;57(3):219-224.
19. Wells P. Clinical assessment of deep vein thrombosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1996;50(2):92.
20. Páramo Fernández J. A, Aguilar C, Reverter Calatayud J. C, Paloma M.J, Lecumberri R. Manual práctico para el empleo clínico del Dímero D. SETH, 2010.
21. Toth P. Considerations for long-term anticoagulant therapy in patients with venous thromboembolism in the novel oral anticoagulant era. *VHRM*. 2016;12(1):23-34.
22. Saha P, Black S, Breen K, Patel A, Modarai B, Smith A. Contemporary management of acute and chronic deep venous thrombosis. *Br Med Bull*. 2016;117(1):107-120.
23. Writing Committee, Wittens C, Davies A, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A et al. Editor's Choice – Management of Chronic Venous Disease: clinical practice

- guidelines of the European society for vascular surgery (ESVS). *Eur J Endovasc Surg.* 2015;49(6):678-737.
24. Witt D, Clark N, Kaatz S, Schnurr T, Ansell J. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):187-205.
25. Ficha técnica [Internet]. Aemps.gob.es Available from:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58994/FT_58994.pdf
26. Registro RIETE [Internet]. Riete.org. 2016. Available from:
<https://www.riete.org/>
27. Kearon C, Akl E, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest.* 2016;149(2):315-352.