



**Universidad  
Zaragoza**

# ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA RECURRENTE NO PROVOCADA EN EL SECTOR III DE ZARAGOZA



Autor

**CRISTINA ALONSO MADRIGAL**

Directora

**DRA. OLGA GAVÍN SEBASTIÁN**

FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

MÁSTER EN INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

CURSO 2015-2016

## ACRÓNIMOS

ACCP	American College of Chest Physicians
ACOD	Anticoagulante oral de acción directa
AT	Antitrombina
AVK	Antagonistas de la Vitamina K
EEII	Extremidades inferiores
EESS	Extremidades superiores
EP	Embolia Pulmonar
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETEV	Enfermedad Tromboembólica Venosa
HBPM	Heparina de Bajo peso molecular
IMC	Índice de masa corporal
INR	International Normalized Ratio
MGP	Mutación del gen de la protrombina
PC	Proteína C
PS	Proteína S
RIETE	Registro internacional de Enfermedad Tromboembólica
RPCA	Resistencia a la proteína C activada
TAO	Tratamiento anticoagulante
TEV	Tromboembolismo venoso
TRT	Tiempo en rango terapéutico
TVP	Trombosis Venosa Profunda



## PROYECTO FIN DE MÁSTER

# CONTENIDO

<b>ACRÓNIMOS .....</b>	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
1.1. Enfermedad tromboembólica venosa .....	5
1.2. Epidemiología .....	5
1.3. Trombosis venosa no provocada .....	6
1.4. Trombosis venosa no provocada recurrente .....	6
1.4.1. Factores de riesgo de recurrencia en la ETEV no provocada .....	7
1.4.2. Modelos predictivos .....	8
1.5. Tratamiento anticoagulante en la ETEV no provocada .....	9
1.6. Duración del tratamiento anticoagulante en la ETEV no provocado.	
Recomendaciones de las guías y su aplicación en la práctica clínica .....	10
1.6.1. Anticoagulación inicial en la ETEV .....	10
1.6.2. Anticoagulación a largo plazo en la ETEV .....	10
1.6.3. Orientación para la aplicación de las guías sobre la duración de la anticoagulación tras el primer episodio de tromboembolismo venoso .....	10
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>12</b>
2.1. Hipótesis .....	12
2.2. Objetivo Principal .....	12
2.3. Objetivos Secundarios .....	13
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
3.1. Diseño .....	13
3.2. Población .....	13
3.2.1. Criterios de inclusión .....	13
3.2.2. Criterios de exclusión .....	14
3.3. Recogida de datos .....	14
3.3.1. Datos demográficos y marcadores de riesgo clínicos .....	14
3.3.2. Marcadores de riesgo trombótico .....	15
3.3.3. Datos temporales de la recurrencia trombótica .....	16
3.3.4. Tratamiento anticoagulante en la fase aguda y a largo plazo del TEV .....	16
3.3.5. Pruebas de laboratorio relacionadas con la calidad tratamiento .....	16
3.4. Entorno .....	17
3.5. Análisis Estadístico .....	17
3.6. Análisis descriptivo .....	17
3.6.1. Características demográficas .....	18
3.6.2. Características clínicas .....	18
3.6.3. Localización de los eventos trombóticos .....	19
3.6.4. Marcadores de riesgo trombótico .....	21
3.6.5. Características del tratamiento .....	21



## PROYECTO FIN DE MÁSTER

4. DISCUSIÓN .....	26
5. CONCLUSIONES. ....	30
6. BIBLIOGRAFÍA .....	31

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de mortalidad por ETEV en USA, Europa y mundial (6).....	6
Figura 2. Incidencia de mortalidad por ETEV en comparación con otras causas (7). ....	6
Figura 3: Incidencia acumulada de tromboembolismo venoso (10).....	7
Figura 4. Las dos fases del tratamiento anticoagulante en el TEV (22). ....	9
Figura 5 Universo poblacional y muestra del estudio.....	17
Figura 6. Distribución por edad y sexo .....	18
Figura 7. IMC por género. Punto de corte en obesidad .....	18
Figura 8. Comorbilidades médicas de los pacientes con TEV recurrente. ....	19
Figura 9. Localización del primer episodio trombótico.....	20
Figura 10. Localización de los episodios trombóticos recurrentes.....	20
Figura 11. Trombofilia plasmática y genética. ....	21
Figura 12. Duración del tratamiento tras el primer evento trombótico.....	22
Figura 13. Duración del tratamiento anticoagulante tras el primer episodio de TEV. ....	22
Figura 14. Duración media (meses) de tratamiento anticoagulante según la localización del primer TEV.....	23
Figura 15. Recurrencia trombótica según localización, tras finalizar tratamiento.....	23
Figura 16. Recurrencia trombótica según duración del tratamiento, tras finalizar anticoagulación .....	24
Figura 17. TRT de los pacientes de la muestra.....	24
Figura 18. TRT por género.....	25
Figura 19. TRT según la localización del primer TEV. Otros (Trombosis rama venosa ojo, trombosis superficial).....	25
Figura 20. Anticoagulante lúpico.....	26

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa es un proceso caracterizado por la formación de un trombo (coágulo sanguíneo) en el interior del sistema venoso profundo que puede crecer o fragmentarse, interrumpiendo la circulación normal de la sangre y causando diversas alteraciones(1).

Las principales manifestaciones de la enfermedad tromboembólica(ETEV) son la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), entre otras.

La *trombosis venosa profunda* se produce cuando se forma un trombo o coágulo en el interior de una vena profunda, generalmente de las piernas (aunque también se pueden producir en los brazos, en la porta, en las ilíacas, en las propias venas cavas...), obstruyendo la circulación normal de la sangre en dichas venas.

El trombo que se forma en una vena profunda puede fragmentarse o romperse y desprenderse. El émbolo desprendido viaja por las venas en dirección al corazón, para llegar hasta los pulmones a través de las venas pulmonares. Es en los pulmones donde el émbolo se para y obstruye el interior de una o más arterias pulmonares impidiendo el paso de la sangre. Este proceso se denomina *embolia pulmonar*.

### 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de ETEV estimada en España oscila entre 63 y 154 casos por cada 100.000 habitantes, incluyendo cualquiera de sus manifestaciones, lo que supone más de 80.000 casos al año. Alrededor del 70% de los casos son TVP y el resto EP(2).

La media de edad de los pacientes con embolia pulmonar en España es de 70 años y se da por igual en hombres y en mujeres.

En Europa, la incidencia anual de ETEV es de 108 por cada 100000 habitantes. En los EEUU se producen unos 250000 casos al año(3).

La ETEV supone casi el 2% de los ingresos hospitalarios.

Aproximadamente el 20% de los pacientes con ETEV puede presentar episodios adversos (muerte, recurrencia y/o hemorragia mayor) en los primeros meses después del diagnóstico mientras reciben tratamiento anticoagulante(4). La mortalidad de la ETEV sigue siendo elevada. En el RIETE (Registro internacional de enfermedad tromboembólica), se estima una mortalidad global a los 3 meses del 8,6%(5).

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

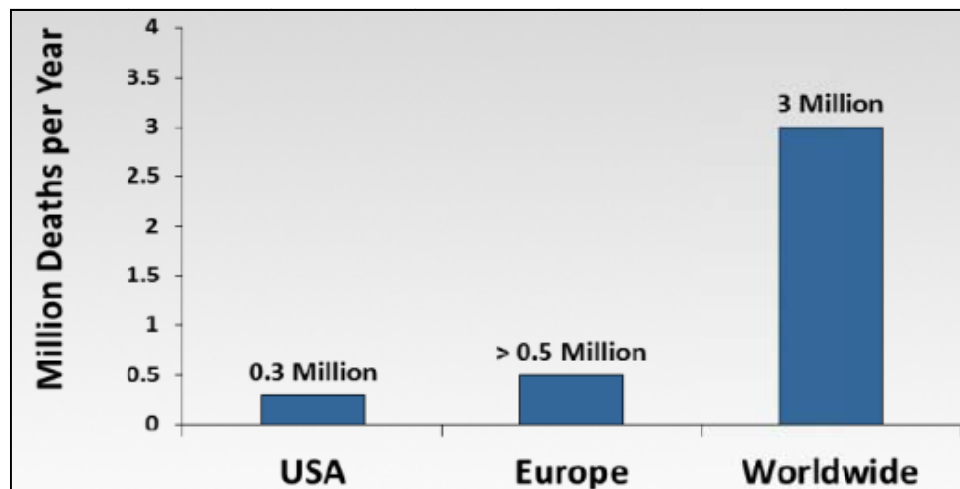


Figura 1. Incidencia de mortalidad por ETEV en USA, Europa y mundial(6).

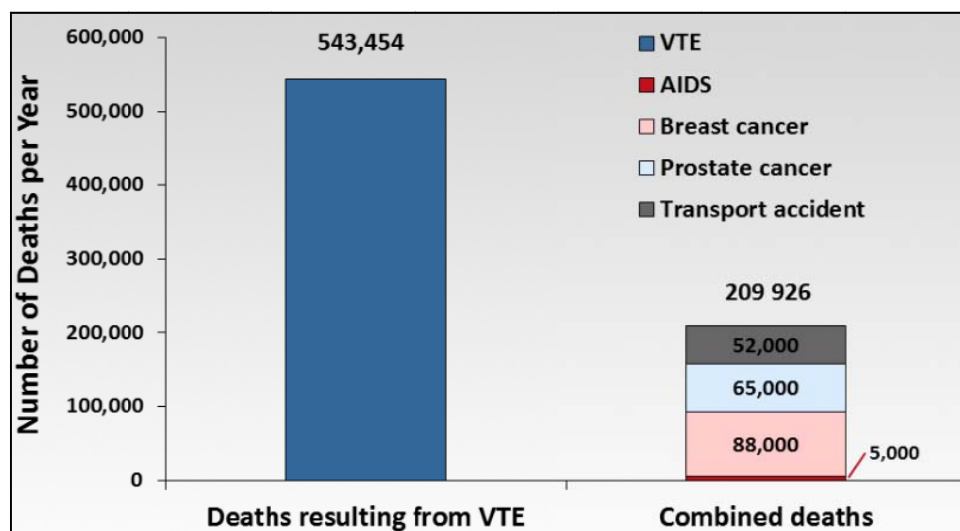


Figura 2. Incidencia de mortalidad por ETEV en comparación con otras causas (7).

### 1.3. TROMBOSIS VENOSA NO PROVOCADA

Se considera que una trombosis es no provocada si sucede en ausencia de un factor de riesgo quirúrgico o no quirúrgico en los últimos 3 meses. Los pacientes con TEV no provocado constituyen el 25-50% de todos los pacientes con trombosis(8).

### 1.4. TROMBOSIS VENOSA NO PROVOCADA RECURRENTE

Es la formación de un trombo en un segundo tiempo, independientemente de la localización del episodio previo.

En pacientes con ETEV idiopática el riesgo de recurrencia es significativo y digno de estudio(9).

El riesgo anual de recaída de la TEV idiopática tras la retirada de la anticoagulación es del 10% los dos primeros años y luego del 3%, lo cual supone un riesgo de recaída de más del 50% a los 10 años (10).

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

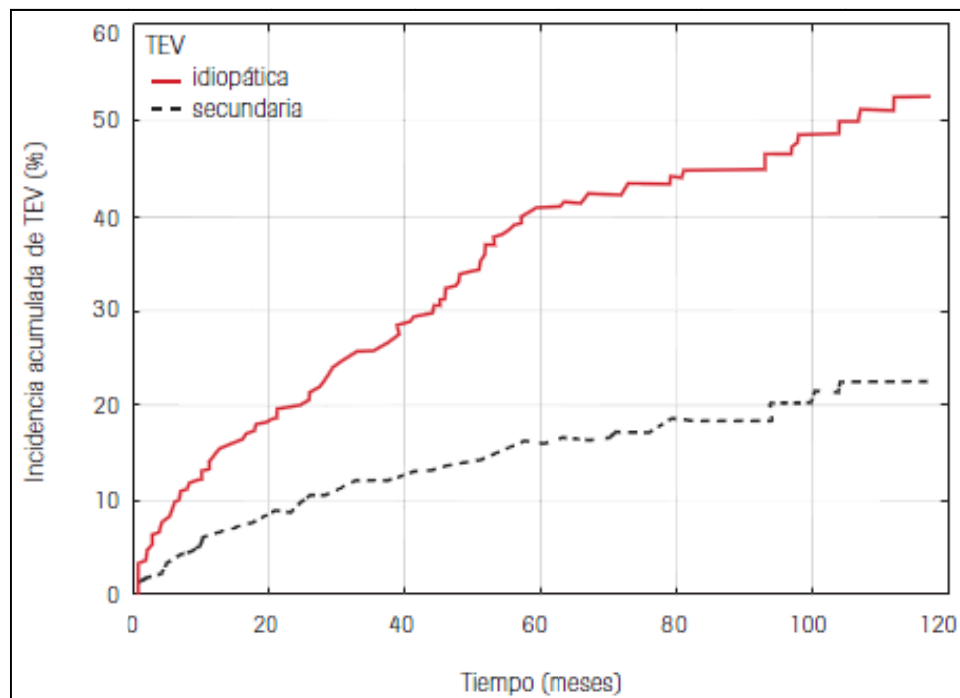


Figura 3: Incidencia acumulada de tromboembolismo venoso (10).

No obstante el riesgo individual de un paciente es difícil de estimar y tiene una gran dependencia de una serie de factores de riesgo.

### 1.4.1. Factores de riesgo de recurrencia en la ETEV no provocada

- **Sexo masculino:** Los varones presentan un riesgo de recurrencia 1,8 veces superior, aunque no se conoce el mecanismo responsable(11).
- **Dímero-D:** Se recomienda realizar la determinación de Dímero-D tras la retirada del tratamiento anticoagulante (pasadas 3-4 semanas) para asegurar que la anticoagulación no influye en el nivel de dímero-D. Los pacientes con niveles bajos de dímero-D presentan menor riesgo de recurrencia que los que los presentan elevados (4% contra 9%) (12). Aunque hay acuerdo en su posible utilidad, aún no se conoce exactamente como debe aplicarse en la práctica.
- **Trombo residual:** La trombosis residual detectada en estudios ultrasonográficos no predice la probabilidad de recurrencia de manera que sea clínicamente útil (13).
- **Síndrome posttrombótico:** El síndrome posttrombótico se asoció a un riesgo 2,6 veces superior de recurrencia en un estudio de cohorte prospectivo(14). No se sabe si presenta un valor predictivo independiente de la determinación del dímero-D.
- **Análisis de trombofilia:** La evaluación de anomalías hereditarias no es útil de manera rutinaria en todos los pacientes con TEV no provocado (15). La existencia de una trombofilia congénita (déficit de antitrombina (AT), proteína C (PC) y proteína S (PS); resistencia a la proteína C activada (RPCA); mutación G20210A del gen de la protrombina, Factor V Leiden, disfibrinogenemias; incremento de factores de la coagulación VIII, IX y XI; presencia de anticuerpos antifosfolípidos [anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti- $\beta$ 2-glucoproteína]) tampoco han mostrado una asociación significativa con el riesgo de recidiva de ETEV, salvo defectos combinados o

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

de muy alto riesgo (déficit de AT, PC y PS o síndrome antifosfolípido)(15,16). En los pacientes con clara historia familiar o con recurrencias no provocadas puede ser útil, aunque no existe una guía validada que apoye recomendaciones claras. El riesgo de recurrencia parece mayor en pacientes con déficit de antitrombina, defectos combinados o con síndrome antifosfolípido.

- **Presentación clínica:** Aunque los pacientes que debutan con una TVP tienen más probabilidad de recurrencia que los que se presentan con EP, el modo de la presentación inicial parece predecir el modo de recurrencia. Los pacientes con una EP inicial presentan una probabilidad de recurrencia 3-4 veces (17,18,5) superior en forma de EP que de TVP. El riesgo de EP fatal es 2-4 veces superior en pacientes con EP (17,18,5) sintomática que en los de TVP aislada.

Determinar el riesgo de recurrencia de la ETEV tras suspender la anticoagulación es esencial para decidir la duración óptima del tratamiento.

### 1.4.2. Modelos predictivos

En la actualidad no existen herramientas completamente eficaces que ayuden a predecir el riesgo de recurrencia (9).

Varios autores han intentado definir modelos para valorar el riesgo de recurrencia de la ETEV no provocada tras suspender la anticoagulación, aunque necesitan una validación externa para conocer su utilidad real en la práctica clínica.

- *Modelo MEN continue and HER DOO2*(19).

Factor de riesgo	Puntuación
Hiperpigmentación de miembros inferiores	1
Edema en miembros inferiores	1
Rubefacción de miembros inferiores	1
Dímero-D $\geq 250 \mu\text{g/l}^a$	1
Índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$	1
Edad $\geq 65$ años	1

<sup>a</sup> Dímero-D medido durante la anticoagulación.

Tabla1. Variables incluidas en el modelo *MEN continue and HER DOO2* (Gender, Hyperpigmentation, Edema, Redness, D-dimer, Obesity, Older age).

- *Modelo predictivo de Viena*(20).

Factor de riesgo
Sexo masculino > femenino
Presentación de la trombosis: embolia pulmonar > TVP proximal > TVP distal
Dímero-D <sup>a</sup> : mayor concentración = mayor riesgo
TVP: trombosis venosa profunda.
<sup>a</sup> Dímero-D medido 3 semanas tras suspender la anticoagulación. Considerado positivo con un valor $\geq 100 \mu\text{g/l}$ determinado mediante técnica ELISA (Asserachrom D-dimer, Boehringer Mannheim, Alemania).

Tabla 2. Variables incluidas en el modelo predictivo de Viena.



## PROYECTO FIN DE MÁSTER

### ➤ Score DASH(21).

Factor de riesgo	Puntuación
Dímero-D elevado <sup>a</sup>	2
Edad < 50 años	1
Sexo masculino	1
Enfermedad tromboembólica venosa asociada a tratamiento hormonal	-2
<sup>a</sup> Dímero-D medido 3-5 semanas tras suspender la anti-coagulación. Considerado positivo con un valor $\geq 500$ ng/ml determinado mediante técnica cuantitativa.	

Tabla 3. Variables incluidas en el Score DASH (D-dimer, Age, Sex, Hormonaltherapy).

## 1.5. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LA ETEV NO PROVOCADA

El tratamiento anticoagulante es la base del tratamiento de los pacientes con TEV. De manera general, pueden considerarse 2 objetivos(22).

- A corto plazo: prevenir la extensión del trombo, evitar la embolia pulmonar precoz, disminuir el riesgo de recurrencia y disminuir la mortalidad.
- A largo plazo: disminuir las recurrencias tardías, evitar nuevos eventos, evitar el síndrome postrombótico, evitar la hipertensión pulmonar y disminuir la mortalidad.

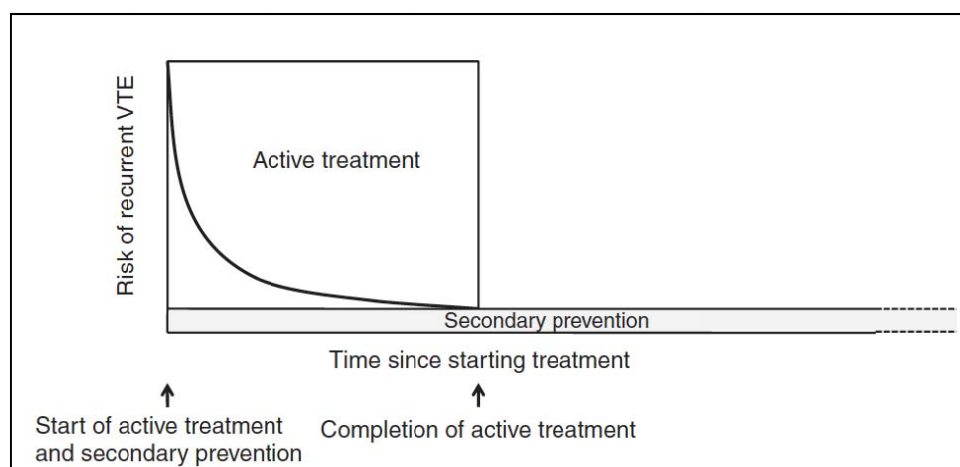


Figura 4. Las dos fases del tratamiento anticoagulante en el TEV (22).

En la idea propuesta por Kearon(22), el marco temporal para el primer objetivo se inicia desde que se comienza con el tratamiento hasta que la trombosis aguda se puede considerar inactiva, que podríamos denominar como periodo de “tratamiento activo” (que se correspondería con los primeros 3-6 meses) (22). El marco temporal desde la parte final del tratamiento activo en adelante, se puede denominar “prevención secundaria” o anticoagulación a largo plazo, y puede ser de duración indefinida (periodo desde los 3-6 meses en adelante). La consideración de estas dos fases tiene implicaciones en la práctica clínica.

## **1.6. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LA ETEV NO PROVOCADO. RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS Y SU APLICACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.**

### **1.6.1. Anticoagulación inicial en la ETEV**

Por lo general, se inicia con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis anticoagulantes un mínimo de 5 días, seguidos de antagonistas de la vitamina K (AVKs), o bien, las dosis más altas de dabigatrán o edoxabán durante los 20 primeros días seguidas de dosis inferiores en los estudios de tratamiento de TEV(23) o dosis de apixabán o rivaroxabán más altas durante 7 días seguidas de dosis inferiores durante 6 meses en el estudio de tratamiento del TEV(24).

### **1.6.2. Anticoagulación a largo plazo en la ETEV**

Independientemente de la duración del tratamiento asignado al paciente, tras suspender el tratamiento anticoagulante existe un incremento de riesgo de recurrencia (25).

La magnitud del incremento del riesgo depende de las características individuales del paciente(25). Datos procedentes de diversos estudios muestran que un tratamiento demasiado corto tras el primer episodio de TEV (1-1.5 meses contra 3-6 meses) se asocia a mayor riesgo de recurrencias. En los pacientes tratados 1-1.5 meses el riesgo fue aproximadamente el doble que en los tratados 3-6 meses (28,29,30) Pero este riesgo de recurrencias no disminuye si se prolonga el tratamiento más tiempo. Cuatro estudios compararon pacientes tratados 3 meses con pacientes tratados 6-12 meses(30,31). El riesgo de recurrencia fue muy bajo durante el periodo de tratamiento, pero se incrementó de manera notable al suspenderlo en los 2 grupos de pacientes. Tras 1-3 años de seguimiento, el riesgo de recurrencia fue similar(25). La evidencia actual apoya un tratamiento activo de una duración concreta de 3 meses.

En consecuencia, el riesgo intrínseco de recurrencia no justifica en general el tratamiento indefinido y es importante identificar cuando el tratamiento activo se ha completado de manera suficiente, con el fin de minimizar el riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación y el riesgo de recurrencia después de retirar el tratamiento.

La recurrencia asociada a tratamientos breves se produce predominantemente en la localización inicial, lo que sugiere reactivación de la trombosis inicial.

### **1.6.3. Orientación para la aplicación de las guías sobre la duración de la anticoagulación tras el primer episodio de tromboembolismo venoso**

Tras la publicación de las guías sobre el tratamiento y prevención de la trombosis del ACCP en su novena edición (32), la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) publicó un posicionamiento para orientar sobre las recomendaciones en el tratamiento a largo plazo del TEV y para facilitar su aplicación clínica(17). Recientemente han sido actualizadas las recomendaciones de la ACCP en su décima edición, en las que aparecen los anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán [ACODs]) como tratamiento inicial y a largo plazo del tromboembolismo venoso. También se ha

**PROYECTO FIN DE MÁSTER**

concretado el riesgo hemorrágico y algunos factores de riesgo de recurrencia como el dímero D y el sexo a la hora de tomar decisiones en este campo(33).

Una cuestión relevante es adoptar una definición unívoca de lo que se entiende por largo plazo ya que en las guías de la ACCP, se refieren a tratamiento inicial (0-7 días), a largo plazo (7 días hasta 3 meses) y ampliado (entre 3 meses e indefinido)(32). Es más común entender el tratamiento inicial como los 3-6 meses de tratamiento, que se correspondería a la idea propuesta por Kearon de “tratamiento activo”, (22) y la anticoagulación a largo plazo como un periodo indefinido, desde los 3-6 meses en adelante, sin un final definido, hasta que el riesgo hemorrágico percibido aconseje el cese de la anticoagulación, que constituiría la profilaxis secundaria.

La ACCP recomienda un periodo de anticoagulación conAVKscon un INR objetivo de 2,5 (rango 2-3) o ACODs para prevenir la extensión del trombo y la recurrencia precoz con una duración de 3 meses (32). Después en caso de riesgo bajo de sangrado, se puede valorar mantener a largo plazo, y en caso de riesgo elevado suspender a los 3 meses. Tras un segundo episodio, tratamiento indefinido aunque si el riesgo de sangrado es elevado, sugieren 3 meses.

Hay que tener en cuenta que el beneficio de la anticoagulación existe mientras se continúa con la anticoagulación, ya que después de su retirada, el riesgo de recurrencia persiste elevado independientemente de la duración del tratamiento realizado(25).

En consecuencia, la anticoagulación a largo plazo puede ser equivalente de hecho a la anticoagulación de por vida, o hasta que el riesgo de sangrado por la anticoagulación se perciba que no es admisible.

Este sería el concepto de tratamiento indefinido. Por ello, la decisión de tratamiento indefinido debe de reevaluarse de forma periódica ya que las circunstancias del paciente varían a lo largo del tiempo (balance de ambos riesgos: riesgo de sangrado y riesgo de trombosis en los pacientes individuales). Es importante tener en cuenta las consecuencias de cada tipo de complicación. En la actualidad se sabe que la probabilidad de fallecer por una complicación hemorrágica mayor es el doble que la de morir por un TVE recurrente(26,27).

Si el riesgo de recidiva después del tratamiento activo es demasiado alto, la anticoagulación es muy efectiva en la prevención del riesgo de recurrencia (más del 90 % de reducción del riesgo) aunque el riesgo de hemorragia es 2-3 veces superior(28).

*Duración de la anticoagulación inicial*

En los pacientes con un primer episodio de EP o TVP proximal (que afecta a venas poplíteas o más proximales), se requieren al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante para prevenir la extensión del trombo y las recurrencias precoces (25). Sin embargo, 6 meses de tratamiento parece que pueden ofrecer un riesgo inferior de recurrencia precoz (25). La recurrencia en los pacientes con TVP distales a la vena poplítea, sin afectación de esta, presentan un riesgo de recurrencia un 50% más bajo que las proximales, si se anticoagulan entre 6 semanas y 3 meses, aunque es inferior si el periodo es de 3 meses.

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

Las recomendaciones de la ISTH fijan el tratamiento mínimo en pacientes con EP o TVP proximal no (17,33) provocadas en 3-6 meses. En el caso de TVP distales, el tratamiento sugerido es de 3 meses.

### *Duración a partir de los 3-6 meses iniciales*

Las circunstancias en las que ocurre la EP o la TVP son los principales predictores de probabilidad de recurrencia y los más útiles para estratificar el riesgo de los pacientes. Los pacientes con TEV no provocado presentan un riesgo anual de recurrencia superior al 5% (8). Dado que este riesgo excede el riesgo de hemorragia relacionado con la anticoagulación, puede considerarse anticoagulación indefinida.

La duración de la anticoagulación estará influida por el riesgo percibido de recurrencia, aunque se sugiere la anticoagulación indefinida en pacientes sin antecedentes identificables de factores de riesgo desencadenantes.

En consecuencia la ISTH sugiere que tras un primer episodio, los pacientes con TVP proximal o EP no provocada, deben considerarse para tratamiento indefinido si el riesgo percibido de sangrado no es alto. No se precisa más de 3 meses en caso de TVP distales o TVP asociadas a factores de riesgo conocidos (17).

No obstante, la presencia o ausencia de los factores de riesgo de recurrencia y algunos de los modelos descritos permitirían individualizar más esta recomendación genérica. Algunos marcadores de riesgo -como el sexo masculino, la presencia de trombofilia de alto riesgo trombótico o un DD elevado- deberían tenerse en cuenta a la hora de planificar la duración de la terapia anticoagulante. También se podría utilizar el modelo de Viena(20) para valorar la necesidad de prolongar la anticoagulación en prevención secundaria. Por último, para decidir la duración del tratamiento anticoagulante deben tenerse en cuenta también las preferencias del paciente (33).

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. HIPÓTESIS

- Los pacientes que han sufrido un primer episodio de ETEV, en cualquiera de sus dos variantes (TVP o EP), tienen más riesgo de presentar un nuevo episodio tromboembólico tras suspender la anticoagulación.
- El riesgo se incrementa entre aquellos pacientes con ETEV idiopática.

### 2.2. OBJETIVO PRINCIPAL

- Identificar los factores intrínsecos del paciente y los relacionados con el tratamiento anticoagulante que pueden predisponer a un TEV recurrente.

## 2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir las características clínicas y biológicas de los pacientes con diagnóstico de primer episodio de ETEV no provocada.
- Determinar el perfil más frecuente de la recurrencia (temporalidad tras la suspensión del tratamiento, localización...).
- Describir la incidencia de complicaciones trombóticas graves asociadas al tratamiento anticoagulante.
- Calcular el TRT de los pacientes durante el tratamiento anticoagulante: óptimo, supra e infra terapéutico.
- Identificar cuando el tratamiento activo se ha completado de manera suficiente, con el fin de minimizar el riesgo de sangrado asociado a la anticoagulación y el riesgo de recurrencia después de retirar el tratamiento.
- Valorar los modelos de predicción del riesgo de recurrencia trombótica tras la anticoagulación en la ETEV no provocada.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. DISEÑO

Se trata de un estudio de tipo descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de ETEV o con otro diagnóstico pero que presentaron un episodio de ETEV durante su ingreso hospitalario.

Se ha obtenido el listado de todos los pacientes registrados en el programa de gestión de tratamiento anticoagulante (GOTA) de Werfen, con diagnóstico de ETEV en cualquiera de sus presentaciones clínicas (TVP o EP). Se han encontrado un total 613 pacientes con diagnóstico de ETEV no provocada y de estos 27 presentan dos o más episodios trombóticos recurrentes.

Los datos epidemiológicos, clínicos y biológicos se obtuvieron de manera retrospectiva a través de la historia clínica informatizada (Intranet hospitalaria e Historia Clínica Electrónica) y del programa GOTA.

### 3.2. POBLACIÓN

#### 3.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes  $\geq 18$  años de edad.
- Diagnosticados de ETEV no provocada recurrente (en cualquiera de sus presentaciones clínicas), en el Servicio de Urgencias o durante un ingreso en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.
- Pacientes con antecedentes de uno o más TEV no provocados y no sincrónicos, que se produzcan durante el tratamiento anticoagulante o tras la retirada del mismo.
- Pacientes con antecedentes de uno o más TEV no provocado en la misma o en distinta localización que el primer episodio.

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

- Pacientes en tratamiento y seguimiento ambulatorio (en caso de algunas TVP en pacientes jóvenes) o durante un ingreso hospitalario.
- Pacientes que han recibido tratamiento anticoagulante inicial y largo plazo con un AVK, heparina o ACOD.
- Tras la suspensión del tratamiento, los pacientes tendrán un seguimiento mínimo de 12 meses.

### 3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes <18 años.
- Pacientes con ETEV provocada por factores de riesgo temporal (ocurridos en los últimos tres meses) ó cáncer. Factores de riesgo temporal: cirugía mayor (ortopédica, abdominal, pélvica...); traumatismo que requiera inmovilización superior a 3 días o colocación de yeso; cáncer; quimioterapia; embarazo; anticonceptivos orales; tratamiento hormonal sustitutivo.

## 3.3. RECOGIDA DE DATOS

### 3.3.1. Datos demográficos y marcadores de riesgo clínicos

Las **variables demográficas** recogidas incluyen edad y sexo.

- **Edad:** Se recoge la edad de cada paciente en el primer episodio trombótico. Se establece como variable cuantitativa continua. Se representa como distribución normal.
- **Sexo:** femenino o masculino. Se establece como variable cualitativa dicotómica.

Las **variables clínicas** seleccionadas fueron: índice de masa corporal (IMC), comorbilidades asociadas al diagnóstico principal, localización anatómica de la trombosis y de los episodios TEV posteriores, evento trombótico concomitante, y trombosis residual.

A continuación se detalla cada una de ellas:

- El **Índice de Masa Corporal (IMC)** es el cociente entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado. Se ha definido como cualitativa dicotómica, ya que dividirá a los pacientes con  $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$  y los de  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ .

Clasificación	Hombre	Mujer
Peso insuficiente	<20	<19
Normopeso	20-25	19-24
Sobrepeso	25-30	24-30
Obesidad	30-40	30-40
Obesidad mórbida	>40	>40

Tabla 4. Clasificación del IMC.

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

➤ **Comorbilidades médicas:** Se recoge este dato estableciéndose 5 grupos:

- Hábito tabáquico
- Insuficiencia venosa crónica
- Enfermedad cardíaca, que incluye infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica.
- Diabetes mellitus
- Obesidad
- Diagnóstico de neoplasia en los 2-3 años posteriores

Se establece como variable cualitativa nominal.

➤ **Localización anatómica del trombo venoso:** Se recoge la localización anatómica del primer TEV, de la trombosis concomitante (si se da el caso), y de la trombosis recurrente. Se recoge este dato estableciéndose 4 localizaciones:

- Embolia pulmonar
- Trombosis venosa profunda de extremidades superiores (vena axilar, vena subclavia...)
- Trombosis venosa profunda de extremidades inferiores: proximal (femoral, poplítea, femoropoplítea), distal (tibial, peroneal...)
- Otras localizaciones: seno sagital, vena porta...

En cada caso se recoge si es un evento trombótico aislado o hay dos trombosis sincrónicas.

Trombosis residual: presencia de trombosis residual a los a partir de los 3 meses del diagnóstico de ETEV, objetivada con TAC torácico (en la EP) o con eco-dopplervenoso (en la TVP de extremidades). Se establece la variable cualitativa dicotómica con dos categorías: pacientes que están presentan trombosis residual y los que no la presentan.

Se establece como variable cualitativa nominal.

### 3.3.2. Marcadores de riesgo trombótico

Se recogen los antecedentes familiares y antecedentes personales de:

- Anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti-β2-glicoproteína.
- Trombofilia plasmática: déficit antitrombina(AT), proteína C (PC) y proteína S (PS).
- Trombofilia hereditaria: resistencia a la proteína C activada, mutación G20210A del gen de la protrombina y factor V Leiden (FVL).

Se establece como variable cualitativa nominal.



## PROYECTO FIN DE MÁSTER

### 3.3.3. Datos temporales de la recurrencia trombótica

- Duración (meses) del tratamiento anticoagulante. Se han agrupado en 4 grupos:  $\leq 1.5$  meses, 3 meses, 6 meses y  $\geq 12$  meses.
- Tiempo (en meses) desde la retirada del tratamiento anticoagulante hasta la recidiva.
- Tiempo (en meses) de seguimiento. El momento cero es la fecha del primer evento trombótico.

Se establecen como variables cuantitativas discretas.

### 3.3.4. Tratamiento anticoagulante en la fase aguda y a largo plazo del TEV

- Heparina de bajo peso molecular (HBPM), es el tratamiento inicial actual en la mayoría de los pacientes con TEV.
- Heparina sódica ó heparina no fraccionada (HNF).
- Anticoagulantes orales directos (ACOD): Inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán) y de la trombina (dabigatrán).
- De cada paciente se recoge el uso de tratamiento anticoagulante de manera pautada. Se establece como variable cualitativa nominal.

### 3.3.5. Pruebas de laboratorio relacionadas con la calidad tratamiento

- **Dímero-D:** se recoge si la determinación de Dímero-D se realizó durante la anticoagulación y/o después de retirar el tratamiento anticoagulante, para asegurar que éste no influye en el resultado, utilizando técnicas de alta sensibilidad con diferentes puntos de corte según la edad:
  - Parapacientes menores de 50 años, se utiliza el punto de corte establecido para el dímero D a 500 microg/l.
  - Para pacientes de más de 50 años, el resultado de Dímero D se considera negativo si era menor que (edad en años x 10) microg/l.

Se establece como variable cuantitativa discreta.

- **INR** (Ratio normalizado internacional).
  - El INR no puede emplearse para monitorizar a los pacientes en tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales.
  - El rango normal para los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K por ETEV es entre 2-3.

Se establece como variable cuantitativa continua.

- **TRT** (Tiempo en rango terapéutico).
  - El tiempo en el que el INR se mantiene entre 2 y 3 es lo que se conoce como tiempo en rango terapéutico.
  - Obtuvimos el TRT de cada paciente mediante el cálculo de la fracción del número de INR en rango terapéutico divididos por el número total de INR durante todo el período de estudio(Método de Rosendal).



## PROYECTO FIN DE MÁSTER

- Un TRT óptimo de anticoagulación viene determinado por un porcentaje de TRT>65%. Un porcentaje <65% se considera subóptimo.

Se establece como variable cuantitativa continua.

### 3.4. ENTORNO

El estudio se lleva a cabo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza que cuenta con 802 camas. Se trata de un centro de Atención Especializada y Hospital de referencia para el Sector III en algunos procesos para Aragón.

### 3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias y valores absolutos. Las variables continuas se mostraron utilizando la media  $\pm$  desviación típica cuando siguen distribución normal, y con la ayuda de la representación de la mediana, moda y el rango intercuartílico 95% en todos los casos.

El rango intercuartílico 95% se construyó gracias a la representación paramétrica t de Student y a que  $n < 30$  en todos los casos.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo usando el programa Microsoft Office Excel 2007.

### 3.6. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Fueron estudiados un total de 613 pacientes (100%) con diagnóstico de ETEV y de estos, 27 pacientes ( $n=27$ ) presentaron dos o más episodios trombóticos recurrentes no provocados.

El tiempo medio de seguimiento calculado para los pacientes que retrombosaron fue de 103 meses (8 años y 7 meses).

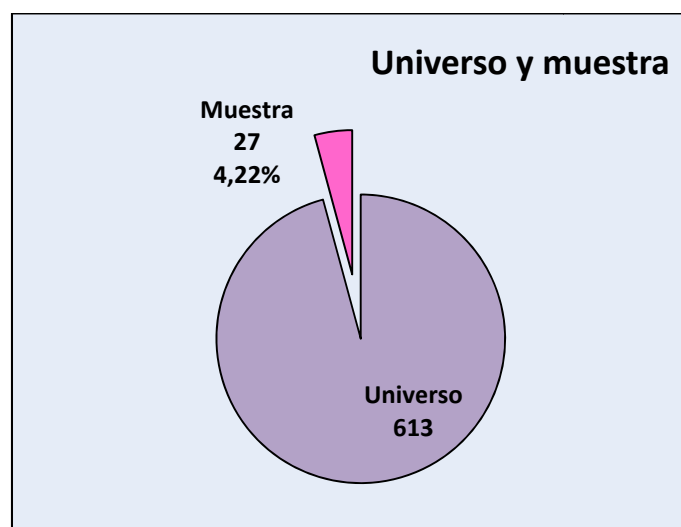


Figura 5 Universo poblacional y muestra del estudio.

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

### 3.6.1. Características demográficas

La media de edad en el momento del primer eventotrombótico es de 57años. De éstos 15 (55.55%) fueron hombres con una media de edad de 51.3años.El total de mujeres fueron 12 (44.44%), cuya media de edad se encontraba en 62.5 años.

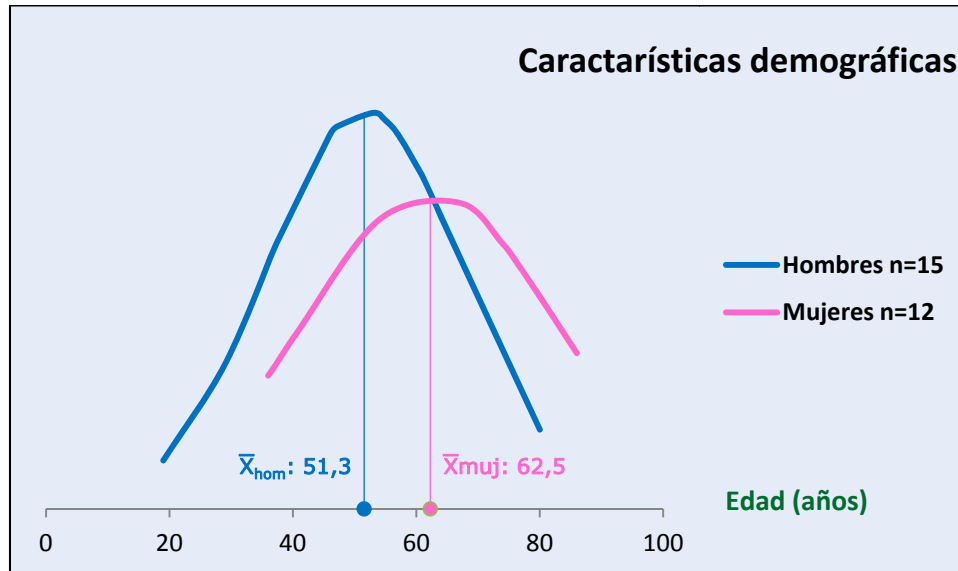


Figura 6.Distribución por edad y sexo

### 3.6.2. Características clínicas

#### ➤ IMC

El 25% de las mujeres (3), tenían un IMC superior a 30 mg/Kg, es decir, son obesas.

El 66.66% de los varones (6) son obesos. De todos los pacientes, el 33.33% son obesos.

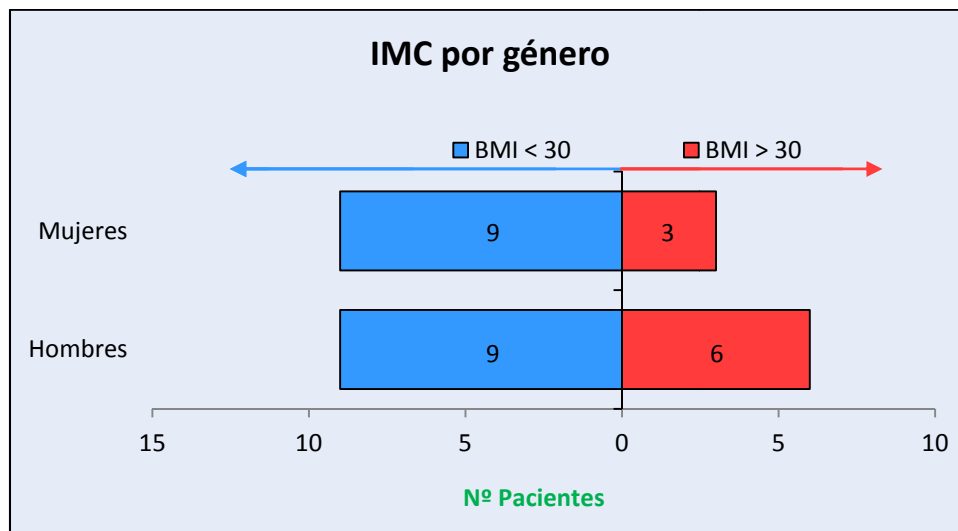


Figura 7. IMC por género. Punto de corte en obesidad

El IMC medio de la muestra no está por encima de 30 (Tabla 5).

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

N=27		IMC medio
Mujeres	n=12	26,5
Hombres	n=15	29,9
<b>IMC medio muestra</b>		<b>28,4</b>

Tabla 5. IMC medio en hombres y mujeres

### ➤ Comorbilidades médicas

Las comorbilidades médicas más frecuentes fueron obesidad (33.33%) e insuficiencia venosa crónica (29.63%). Otras comorbilidades fueron cardiopatías (25.93%), hábito tabáquico (14.81%). Los pacientes con diabetes mellitus fueron un 11.11%.

El 14.81% fueron diagnosticados de algún tipo de neoplasia a los 2-3 años del evento trombotico.

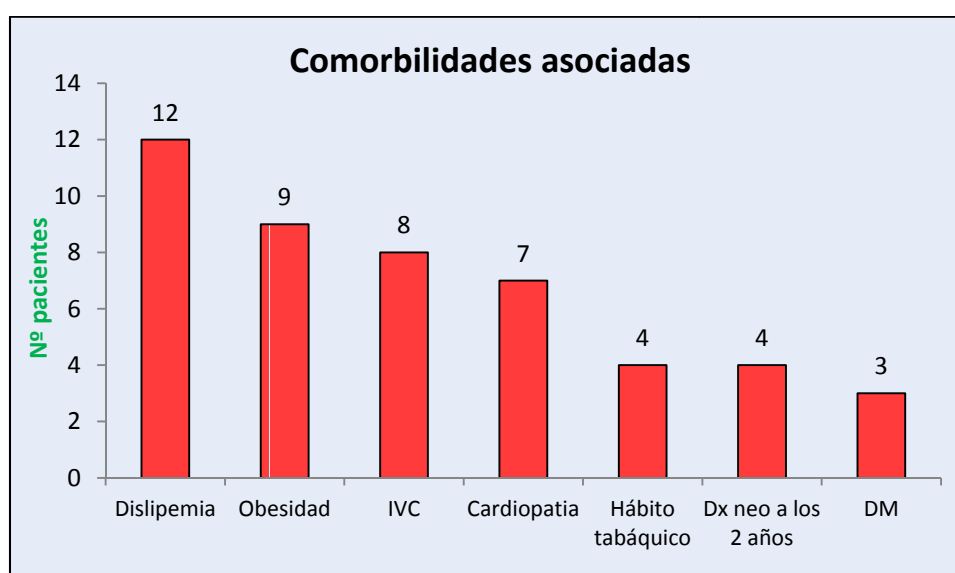


Figura 8. Comorbilidades médicas de los pacientes con TEV recurrente.

### 3.6.3. Localización de los eventos tromboticos

En cuanto a la localización del primer episodio trombotico, el lugar más frecuente fue la TVP proximal de EEII con un 44.4% de los casos. En segundo lugar, TEP en un 37% de las ocasiones. El 7.4% localizado en el territorio venoso distal de EEII. Y el 11.1% se produjo en otros territorios (trombosis de rama venosa de OI, trombosis venosa superficial de EEII). (Figura 9).

Cuando nos referimos a la retrombosis, la localización más frecuente es la TVP proximal EEII (46.2%). Encontramos que el TEP es la localización que más se repite en el segundo episodio cuando el primer episodio fue un TEP. La localización menos frecuente en primer y segundo episodio es la TVP distal de EEII (Figura 10).

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

Localización 1º TEV		Edad media (años)
TEP	n=10	62
TVP proximal EEII	n=11	52
TVP distal EEII	n=2	63
Otros	n=3	50
	<b>n=27</b>	<b>57</b>

Tabla 6. Edad media (años) según la localización del primer episodio de ETEV.

La TVP distal y el TEP son las localizaciones con mayor media de edad con respecto al resto de localizaciones.

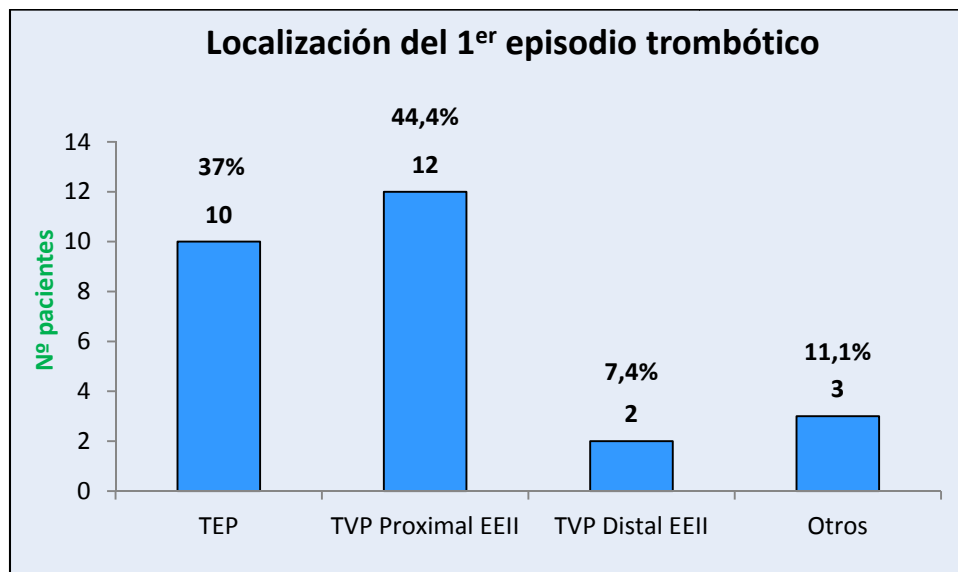


Figura 9. Localización del primer episodio trombótico.

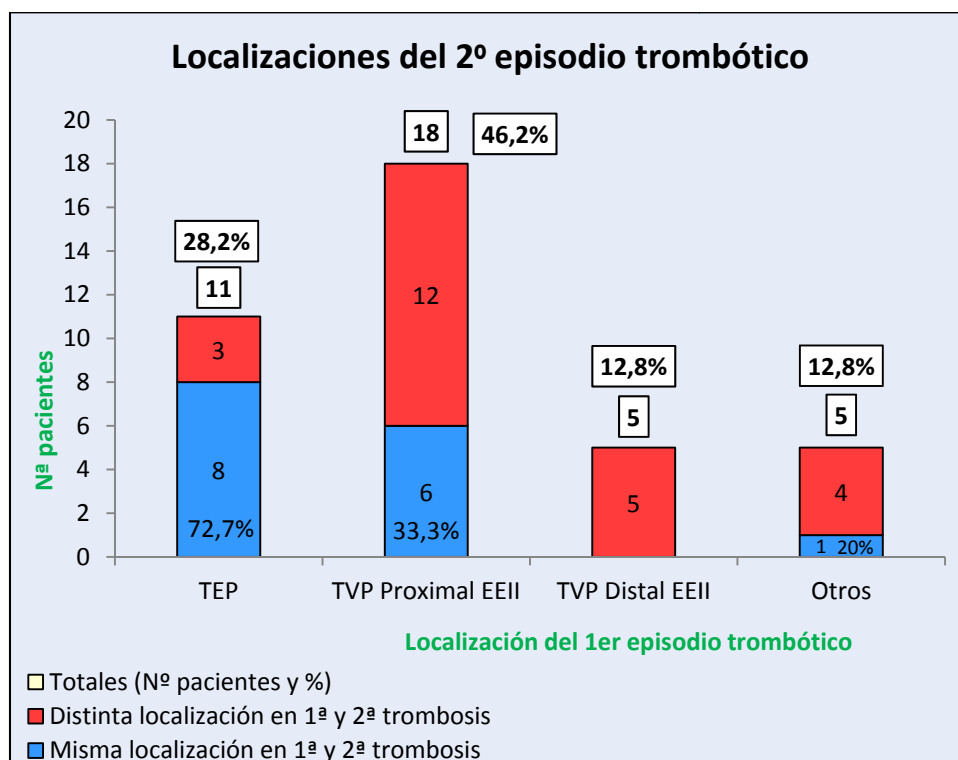


Figura 10. Localización de los episodios trombóticos recurrentes.

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

Hay un alto porcentaje de pacientes en los que no consta la valoración de la trombosis residual (70.37%).

Trombosis residual	N=27 (%)
NC	4( 14.81)
No	19 (70.37)
Si	4 (14.81)

Tabla 7. Trombosis residual

### 3.6.4. Marcadores de riesgo trombótico

En la muestra, lo más frecuente en cuanto a riesgo genético es presentar una alteración sin relevancia clínica (mutación MTHFR C677T, MTHFR A1298C)(31.25%).

El resultado fue negativo en un 15.62%.

Un 6.25% presentó alteración de la trombofilia plasmática (déficit de AT, déficit proteína S).

Se encontraron alteraciones de la trombofilia genética (FVLeiden, mutación G20210, FVnL) en un 21.87% de los casos.

No se había solicitado estudio de trombofilia en todos los pacientes (25%) (según las indicaciones de solicitar un estudio de trombofilia).

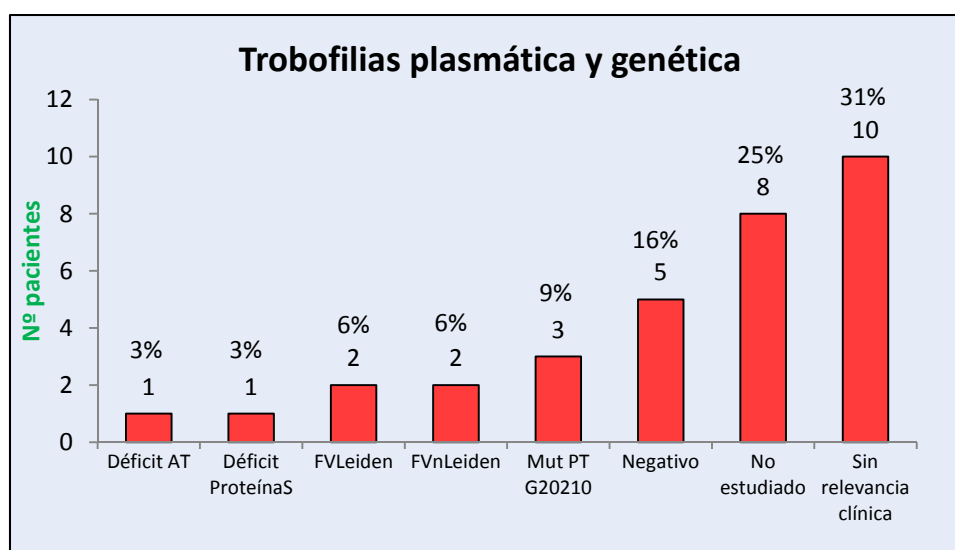


Figura 11. Trombofilia plasmática y genética.

### 3.6.5. Características del tratamiento

#### ➤ Duración del tratamiento anticoagulante tras el primer TEV

En cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante, en la mayoría de los pacientes la duración fue de 6 meses (48.15%), lo segundo más frecuente fue una duración de 12 meses, un 25.93% de los pacientes lo estuvo durante este periodo. Un 18.52% estuvo anticoagulado durante 3 meses y un 7.41% lo estuvo durante menos de 1.5 meses.

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

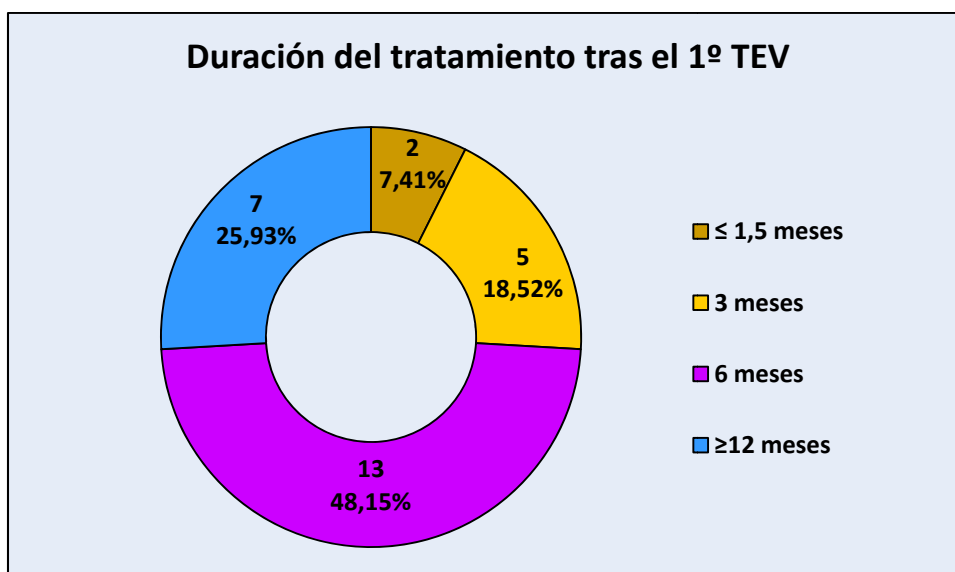


Figura 12. Duración del tratamiento tras el primer evento trombótico

El tiempo medio de duración del tratamiento anticoagulante tras el primer episodio de TEV independiente de la localización (n=27): 9.37 meses con una Desviación Típica de: 9.2. Intervalo de confianza del 95% (13.08 - 5.66).

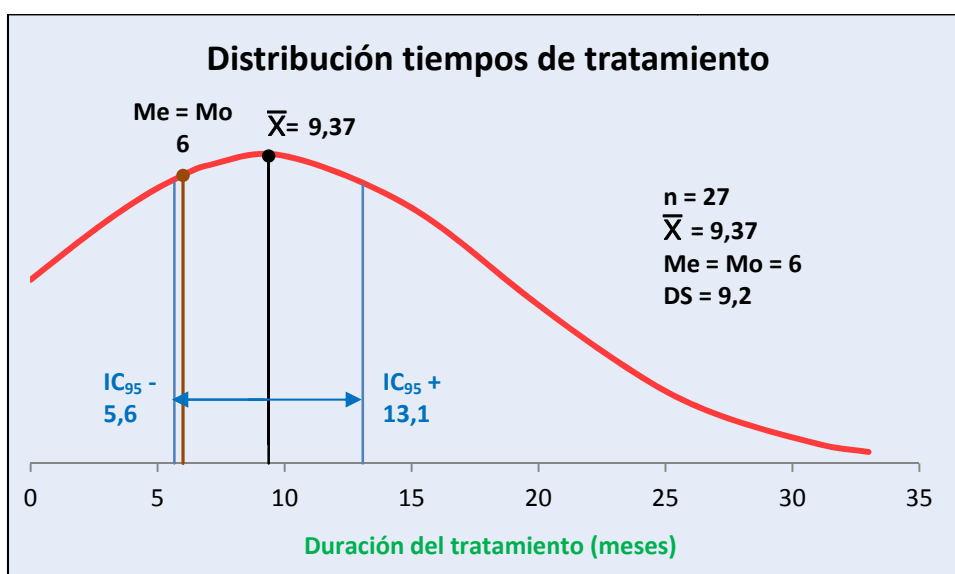


Figura 13. Duración del tratamiento anticoagulante tras el primer episodio de TEV.

### ➤ Duración del tratamiento anticoagulante por localización

En cuanto a la duración media de la anticoagulación según la localización del primer evento trombótico, encontramos que los pacientes con TVP distal de EEII fueron los que recibieron tratamiento durante más tiempo (media de 19 meses), y sin embargo fueron los que más han retrombosado. La segunda localización con mayor duración del tratamiento fue el TEP (media de 16 meses de tratamiento).

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

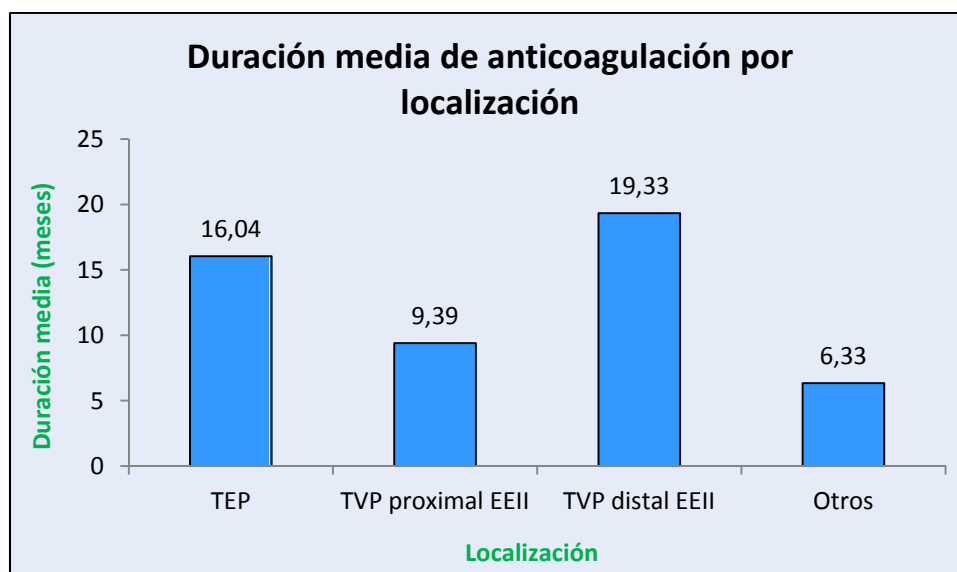


Figura 14. Duración media (meses) de tratamiento anticoagulante según la localización del primer TEV.

- El tiempo medio entre el primer episodio y el siguiente fue de 42 meses. El tiempo medio entre la retirada del tratamiento anticoagulante y el siguiente evento fue de 35 meses.
- Hasta los 6 meses tras finalizar el tratamiento anticoagulante, observamos un aumento de la retrombosis en TEP y TVP proximal de EEII. El número de casos disminuye a partir de entonces. A partir de los 18 meses post tratamiento se objetiva un nuevo repunte sobretodo en las dos localizaciones anteriores.

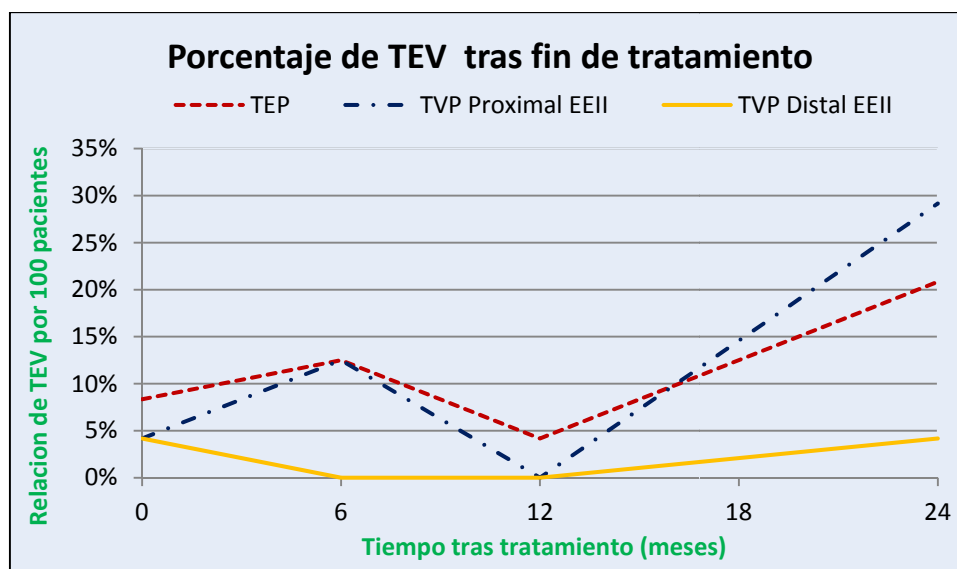


Figura 15. Recurrencia trombótica según localización, tras finalizar tratamiento.

- Tras finalizar el tratamiento, hay un aumento de la recurrencia sobretodo en los pacientes que han estado tratados durante  $\geq 12$  meses. A los 6 meses post tratamiento hay un incremento de la retrombosis, independientemente de cuál haya sido la duración del tratamiento. A los 2 años, vuelve a haber un aumento de los casos de trombosis en los pacientes tratados durante 6 meses y  $\geq 12$  meses.

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

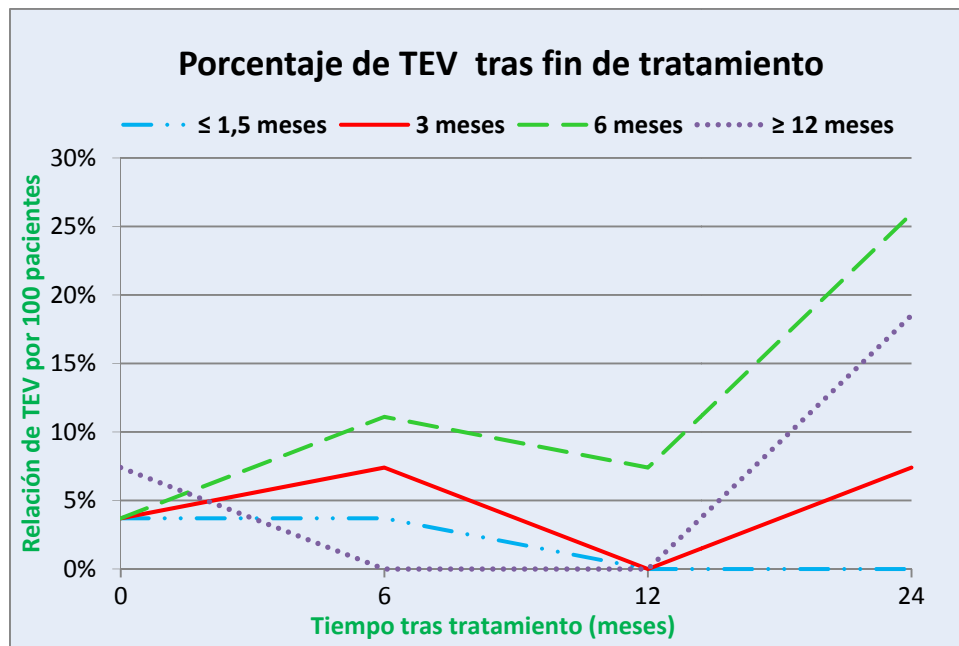


Figura 16. Recurrencia trombótica según duración del tratamiento, tras finalizar anticoagulación

### ➤ Tiempo en rango terapéutico

El 59.26% de los pacientes presentó un rango subóptimo de anticoagulación (TRT inferior al 65%).

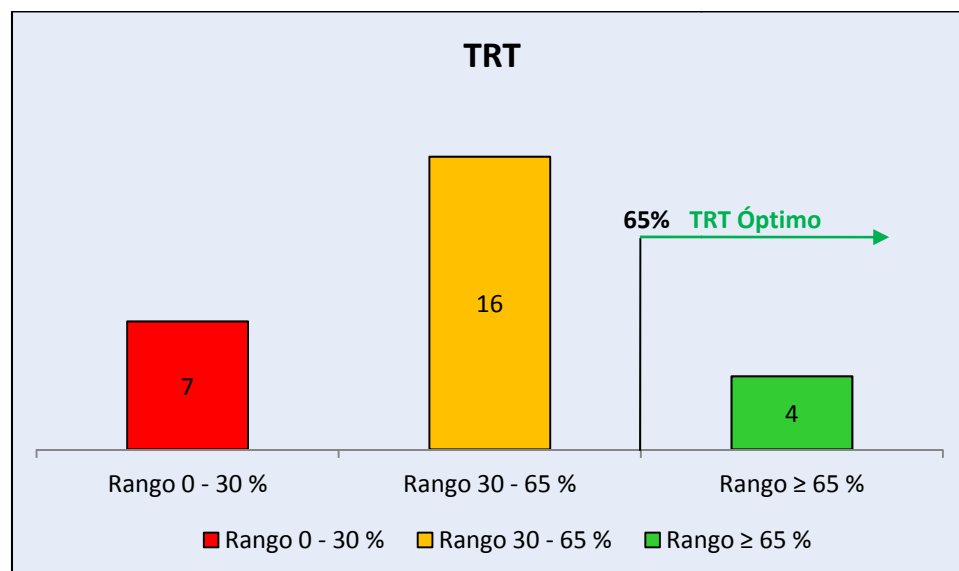


Figura 17. TRT de los pacientes de la muestra.

### ➤ TRT según sexo

El 100% de las mujeres presentaron un TRT subóptimo. Un 14.81% de los pacientes (todos ellos varones), estuvo en rango óptimo durante el tratamiento.



## PROYECTO FIN DE MÁSTER

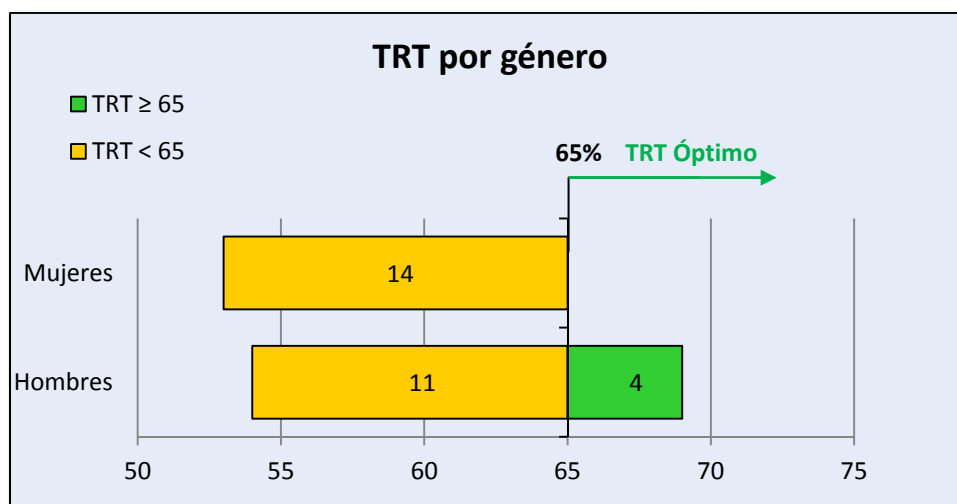


Figura 18. TRT por género.

### ➤ TRT según localización del primer evento trombótico

El mejor TRT corresponde al tratamiento de la TVP distal de EEII (TRT 57%), aún con todo, en rango subóptimo. En segundo lugar, la trombosis en otras localizaciones es la siguiente con mejor TRT (TRT 52%). La tercera localización según TRT, la TVP proximal de EEII que tiene un TRT de 43%. El TEP cuenta con el peor TRT (41%).

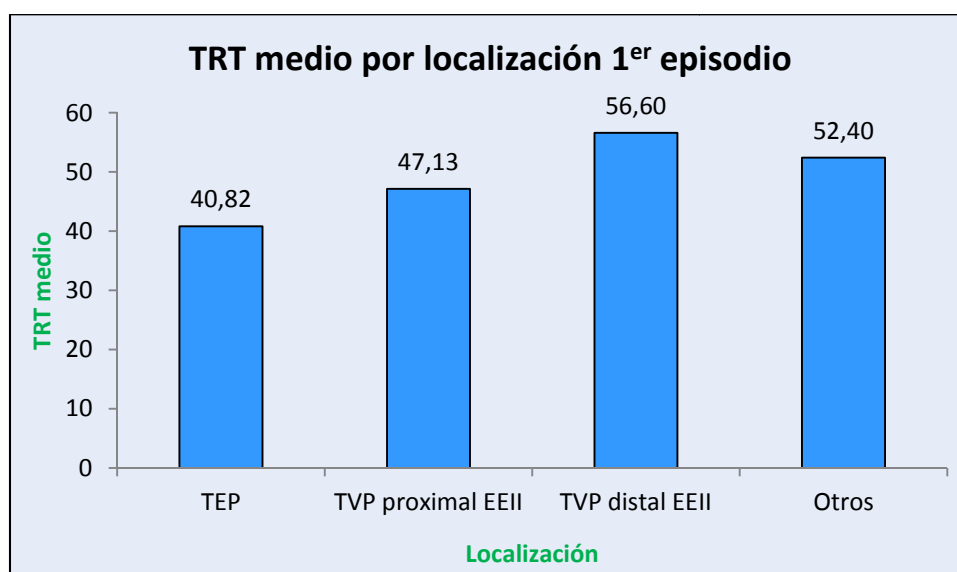


Figura 19. TRT según la localización del primer TEV. Otros (Trombosis rama venosa ojo, trombosis superficial).

### ➤ Anticoagulante lúpico

El anticoagulante lúpico resultó negativo en el 66.66% de los pacientes. Sin embargo el 25.92% de los pacientes no se solicitó estudio de ACL.

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

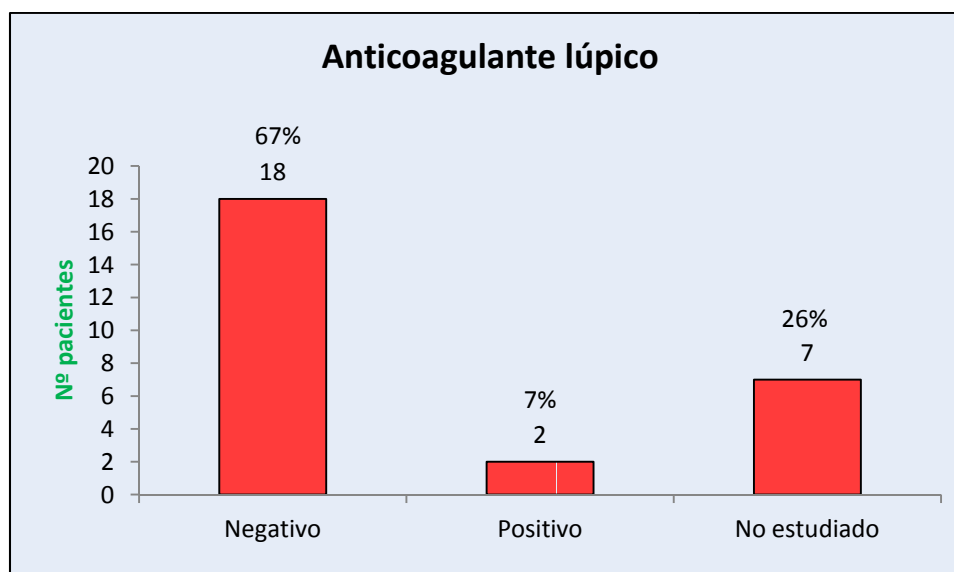


Figura 20. Anticoagulante lúpico

### ➤ Dímero-D

No se ha determinado el nivel de Dímero-D en el 51.85%. En el 33.33% de los pacientes se determinó el Dímero-D durante el tratamiento, obteniendo un valor medio de 11300. En el 14.81% de los pacientes se determinó tras finalizar el tratamiento, con una media de 1020.

Nº determinaciones Dímero-D		Media Dímero-D
Durante tratamiento	9	11330
Tras el tratamiento	4	1020
No registrado	14	
Total registrados	27	

Tabla 8. Determinación de Dímero-D

## 4. DISCUSIÓN

La ETEV se asocia con una importante morbilidad a largo plazo, como es, en este caso la ETEV recurrente (10). El tratamiento anticoagulante reduce este riesgo de forma significativa, pero lo hace a expensas de incrementar el riesgo de hemorragia (26).

La presencia o ausencia de los factores de riesgo de recurrencia y algunos de los modelos descritos permitirían individualizar más la recomendación genérica de duración del tratamiento.

### EDAD Y SEXO

Los varones tienen mayor riesgo de recurrencia aunque no se conoce el mecanismo responsable. En este estudio, hubo una pequeña diferencia entre el número de hombres (n=15) y de mujeres (n=12) (Figura 6).

La edad avanzada es un importante factor de riesgo de ETEV (3). En nuestro estudio, la edad media fue de 57 años y diferenciando por sexos. La media en hombres fue de 51 años, rango intercuartílico 95: (42-61). La media en mujeres fue de 62 años, rango intercuartílico 95 (49-75).

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

Los hombres del estudio fueron de media 11,2 años más jóvenes que las mujeres.

### **IMC**

El sobrepeso y la obesidad también aumentan el riesgo de recurrencia de la ETEV (40). Sin embargo, otros estudios han demostrado una asociación independiente entre obesidad y riesgo de recurrencia tromboembólica (41). Esta última idea podría estar apoyando a los resultados de este estudio, ya que sólo un tercio de los pacientes retrombosados eran obesos. De éstos, el número de varones fue el doble que el de mujeres (Figura 7).

### **COMORBILIDADES**

En un número relativamente alto de pacientes, se observó dislipemia, obesidad, insuficiencia venosa crónica, enfermedad arterial, fibrilación auricular, diabetes mellitus, hábito tabáquico. Algunas de estas enfermedades aparecerían durante el seguimiento, y en el caso de la fibrilación auricular, ya indicarían en sí mismas el inicio de tratamiento anticoagulante oral, y con ello la reducción del riesgo de ETEV.

### **LOCALIZACIÓN Y MOMENTO TEMPORAL DE LA RETROMBOSIS**

Los pacientes con TVP proximal o EP, presentaban el doble de riesgo de recurrencia que las TVP distales (25).

En cuanto a la presentación clínica de la retrombosis en este estudio, la TVP proximal de EEII se asocia con un mayor número de recurrencias, seguida por la EP. La TVP distal de EEII es la que presenta menor recurrencia en este estudio. En los pacientes cuya primera trombosis fue EP (72,7%) lo más frecuente fue la recurrencia como EP.

### **GENÉTICA Y ANTICOAGULANTE LÚPICO**

La mayoría de los expertos no recomienda el estudio de trombofilia de forma rutinaria en los pacientes con ETV, debido a que su relevancia clínica puede ser escasa (15, 36). Además, la realización de un estudio de trombofilia en pacientes con un primer episodio de trombosis venosa no se ha asociado a una reducción de las recurrencias (37).

Las indicaciones de un estudio de trombofilia son las siguientes:

- ETEV de aparición antes de los 50 años, idiopática o recurrente.
- ETEV de localización atípica.
- Tromboflebitis superficial en ausencia de neoplasia.
- Antecedentes familiares de primer grado (padres o hermanos) de ETEV <50 años.
- Abortos precoces recidivantes (3 ó más antes de las 10 semanas).

El déficit de antitrombina y el síndrome antifosfolípido parecen asociarse a un riesgo alto de recurrencia (36). Otras causas de trombofilia como el factor V de Leiden y la mutación de la protrombina lo aumentan discretamente (36).

En la muestra de este trabajo, el estudio de trombofilia se realizó tras el primer episodio en unos casos, y en otros, tras el segundo (según las indicaciones previas). En el 25% (n=8) no se ha realizado estudio de trombofilia. No hay un perfil uniforme en los pacientes del estudio

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

en los que no se ha solicitado trombofilia en cuanto a variables demográficas, clínicas o biológicas (Figura 11).

El 31% de los pacientes presentan alteraciones sin transcendencia clínica (mutación C677T del gen MTHFR, mutación A1298C del gen MTHFR). Un 22% presentó trombofilia con transcendencia clínica, entre éstas, las más frecuentes, la mutación G20210 del gen de la protrombina (n=3) y Factor V Leiden (n=2), y tras éstas, el déficit de AT (n=1) y el déficit de proteína S (n=1).

El 67% de los (n=18) pacientes tuvieron resultado negativo para ACL y sólo fue positivo en el 7% (n=2).

Sin embargo el 26% (n=7) no fue estudiado para ACL, y en el 25% (n=8) no se hizo estudio de trombofilia. Ante la falta de datos no se puede extraer una conclusión definitiva en cuanto a relacionar trombofilia y anticoagulante lúpico con mayor riesgo de retrombosis en este estudio.

### ***DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE TRAS EL PRIMER EPISODIO DE TEV***

En los últimos años se han publicado diversos estudios que intentan definir la duración óptima del tratamiento anticoagulante en relación con la trombosis idiopática.

- La guía clínica ACCP (33) tras el primer episodio de TVP o EP, recomienda 3 meses de anticoagulación. Tras el segundo episodio, se sugiere que los pacientes con TVP proximal o EP idiopáticas deben recibir tratamiento anticoagulante durante periodos prolongados, siempre que el riesgo de hemorragia sea bajo o moderado, limitando la duración del tratamiento anticoagulante a 3 meses si el riesgo de hemorragia es alto (33).
- ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) 2012. Recomienda el tratamiento mínimo en pacientes con EP o TVP proximal no provocadas en 3-6 meses. En el caso de TVP distales, el tratamiento sugerido es de 3 meses. (17,33).

De la comparación de varios esquemas de duración del tratamiento es posible deducir que existe beneficio mientras se está tomando el tratamiento anticoagulante, pero que cuando este se retira, el número de recaídas es similar en todos los grupos con independencia de la duración del tratamiento. Algún estudio no encuentra diferencias en recurrencias a los 2 años en pacientes que habían recibido anticoagulación durante 3 meses ó 1 año (29, 30).

En este estudio podemos observar que independientemente de la duración del tratamiento, todos los pacientes tienen recaída a corto plazo, pero los casos de retrombosis se concentran algo más a los 6 y a los 24 meses post tratamiento (Figura 16). El aumento de retrombosis a corto plazo, se podría relacionar con el cese del tratamiento. Y el aumento de recaídas a medio plazo, podría deberse a la concurrencia de varios factores de riesgo biológicos, demográficos y clínicos individuales.

Se observa que la elección del tratamiento a  $\leq 1.5$  meses, 3 meses y 6 meses, no parece reducir el número de recurrencias trombóticas tras suspender el tratamiento, ya la

## PROYECTO FIN DE MÁSTER

retrombosis tiene lugar en todas las duraciones (Figura 16). El mayor número de retrombosis se dió en los pacientes tratados 6 meses, pero no parece estar relacionado con la duración del tratamiento, sino más bien porque en la muestra hay un mayor número de pacientes tratados durante 6 meses (Figura 16).

Por otro lado, se observa que prolongar el tratamiento (12 meses) también acumula los casos de retrombosis a corto plazo, tras finalizar el tratamiento. (Figura 16).

### **DÍMERO -D**

Los pacientes con dímero-D elevado al finalizar el tratamiento anticoagulante o un mes después tienen un riesgo mayor de recurrencia (38, 39).

La determinación de dímero-D bien durante el tratamiento anticoagulante ó tras 4 semanas de la retirada del mismo, no está estandarizada en nuestro centro. Sin esta determinación no se ha podido calcular la puntuación con las escalas predictivas de retrombosis, las cuales podrían definir mejor el perfil de riesgo de cada paciente (18, 19, 20).

### **TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO**

Otra cuestión a tener en cuenta es que un tiempo en rango terapéutico superior al 65% tiene un riesgo de recurrencia y muerte relacionado con la ETEV considerablemente menor (35).

En este estudio, el 59.26% de los pacientes presentó un rango subóptimo de anticoagulación (TRT inferior al 65%). Los varones han presentado un TRT levemente mejor que las mujeres, sin embargo han retrombosado un mayor número de varones.

No hemos observado que una mayor edad se asocie a un menor TRT. El TRT y la edad no guardan un patrón uniforme.

No hemos valorado si un peor TRT se ha asociado a mayor número de episodios hemorrágicos.

### **LIMITACIONES:**

- Este estudio incluye una pequeña población de pacientes (n= 27) recogidos en un único centro. Probablemente debido al tamaño de la muestra, los resultados no alcanzan significación estadística.
- Los antecedentes familiares de trombosis tampoco se han podido recoger porque no constaban en la historia clínica.
- En relación con la presencia o no de trombo residual y/o síndrome posttrombótico, no disponemos de este dato clínico en la mayoría de los casos.
- Escasa experiencia en nuestro centro en el tratamiento del TEV con ACODs. Un escaso número de pacientes acceden al tratamiento ya que no están financiados por el sistema nacional de salud. Entre los ACODs, el Rivaroxabán fue utilizado en un sólo paciente retrombosado.

## 5. CONCLUSIONES.

1. En pacientes con ETEV no provocada el riesgo de recurrencia es elevado.
2. Ante una recurrencia, valorar la adherencia al tratamiento y la existencia de neoplasia subyacente.
3. No existen en la actualidad modelos predictivos válidos de riesgo de recurrencia
4. En la decisión de anticoagulación indefinida en pacientes con TEV no provocado hay que tener en cuenta: sexo masculino, síndrome posttrombótico moderado o severo, control de anticoagulación inicial satisfactorio, dímero -D elevado.
5. Los factores que apoyarían la supresión del tratamiento anticoagulante serían: sexo femenino, síndrome posttrombótico leve o ausente, control del tratamiento inicial no satisfactorio y dímero-D no elevado.
6. En la recurrencia del tromboembolismo venoso no provocado, para decidir el tiempo de tratamiento siempre debemos tener en cuenta el riesgo de hemorragia y las preferencias del paciente.
7. En cuanto al riesgo hemorrágico, si éste es bajo-moderado, se recomienda anticoagulación indefinida; si el riesgo es alto, se sugiere, en principio 3 meses y después valorar continuación.
8. Los AVK son el fármaco de elección en el tratamiento indefinido de la TEV recurrente.
9. La localización inicial de la ETEV, bien EP o TVP, no parece asociarse claramente con el riesgo de recidiva. Sin embargo, parece asociarse con la localización de la retrombosis.
10. La trombofilia congénita y adquirida incrementa el riesgo de un primer evento trombótico, pero no está claro si se asocia o aumenta el riesgo de recurrencias.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- 1      Guía de la enfermedad tromboembólica venosa. Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados. 2014.
- 2      Calvo Romero JM. Riesgo de recurrencia en la enfermedad tromboembólica venosa tras suspender la anticoagulación. Elsevier.2012
- 3      Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the Community. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2008; 28(3): 370–372.
- 4      Calvo-Romero JM, Lima-Rodriguez EM. Adverse outcomes in patients with venous thromboembolic disease from a rural population. *South Med J.* 2008;101:601–3.
- 5      Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the RegistroInformatizado de la EnfermedadTromboEmbolicavenosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117: 1711-6.
- 6      Heit JA, et al. *Blood.* 2005;106(Suppl):Abtract910.
- 7      Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *ThrombHaemost.* 2007;98(4):756-64.
- 8      Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1710-6.
- 9      Kearon C, Iorio A, Palareti G. Risk of recurrent venousthromboembolism after stopping treatment in cohort studies:Recommendation for acceptable rates and standardized repor-ting. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2313-5.
- 10     Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study en 1626 patients. *Haematologica.*2007;92:199-205.
- 11     Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *Br Med J* 2011; 342: d813.
- 12     Cosmi B, Palareti G. Update on the predictive value of D-dimer in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010; 125 (Suppl. 2): S62-5.
- 13     Carrier M, Rodger MA, Wells PS, Righini M, Le Gal G. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and metaanalysis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1119-25.



## PROYECTO FIN DE MÁSTER

- 14 Stain M, Schonauer V, Minar E, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J ThrombHaemost* 2005; 3: 2671-6.
- 15 Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149: 209-20.
- 16 Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: Results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood*. 2009;113:5314-22.
- 17 Baglin T, Bauer K, Douketis J, Buller H, Srivastava A, Johnson G. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J ThrombHaemost* 2012; 10: 698-702.
- 18 Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-62.
- 19 Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ*. 2008;179:417-26.
- 20 Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: The Vienna prediction model. *Circulation*. 2010;121:1630-6.
- 21 Tostetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: A proposed prediction score (DASH). *J ThrombHaemost*. 2012;10:1019-25.
- 22 Kearon C. A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *J ThrombHaemost* 2012; 10:507-11.
- 23 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
- 24 Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*; 2013; 369:799-808.
- 25 Bouitrie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *Br Med J* 2011; 342: d3036.
- 26 Carrier M, LeGal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 152: 578-89.





## PROYECTO FIN DE MÁSTER

- 27 Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893-900.
- 28 Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob G, Comerota AJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (Eighth Edition). *Chest* 2008; 133: 454S-545S.
- 29 Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000; 247: 553-62.
- 30 Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103: 2453-60.
- 31 Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19-25.
- 32 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e419S-94S.
- 33 Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
- 34 Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O' Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
- 35 Gallagher AM, de Vries F, Plumb JM, Haß B, Clemens A, van Staa TP. Quality of INR control and outcomes following venous thromboembolism. *ClinApplThrombHemost*. 2012;18:370–8.
- 36 Baglin T. Using the laboratory to predict recurrent venous thrombosis. In *J Lab Hematol*. 2011;33:333–42.
- 37 Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J ThrombHaemost*. 2008;6:1474–7.
- 38 Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA*. 2003;290:1071–4.



## PROYECTO FIN DE MÁSTER

---

- 39 Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer and residual vein obstruction as risk factors for recurrence during and after anticoagulation withdrawal in patients with a first episode of provoked deep-vein thrombosis. *ThrombHaemost.* 2011;105:837–45.
- 40 Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med.* 2005;118:978-80.
- 41 Olié V, Zhu T, Martinez I, Scarabin PY, Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2012;130:16-20.