

Seguimiento a largo plazo de pacientes con tromboembolismo venoso y tratamiento anticoagulante

del Val LA, González Achával MG, Ghione S, Gómez S, Molina A, Polka L, Hadad M, Correa M, Hill L, Sala JP

*Servicio de Hematología
Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL, Córdoba, Argentina*

arieldelval@yahoo.com.ar

*MENCION ESPECIAL EN EL X CONGRESO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS
Y SIMPOSIO EDUCACIONAL DE LA ISTH, ORGANIZADO POR EL GRUPO CAHT,
REALIZADO DEL 24 AL 27 DE OCTUBRE DE 2012.*

*Fecha de recepción: 30/04/2013
Fecha de aprobación: 15/05/2013*



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N°2: 127-132
Mayo - Agosto 2013

RESUMEN:

Se analizan 349 pacientes de un total de 428 con diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV) registrados en un período de 15 años entre 1996 y 2011, todos en tratamiento anticoagulante oral (TAO) con cumarínicos. Objetivos: estimar las características poblacionales, diagnóstico, etiología, tiempo de seguimiento, asistencia a la consulta y tasa acumulativa de recurrencia de TEV, punto final compuesto de TEV y muerte, y hemorragia. Material y métodos: se estudian 428 pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda (TVP) y/o tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA) con TAO registrados en un sistema electrónico SintroMac. Se excluyeron 79 pacientes que no alcanzaron un tiempo de seguimiento de 3 meses. Los cálculos estadísticos se procesaron por un software InfoStat (UNC). Resultados: diagnóstico TVP 52%, TEPA 32%, TVP y TEPA 15%. Edad media 61,52 años (13 a 90). Masculinos 54%. Tiempo de seguimiento de 0,250 a 15 años con un total de 661,08 pacientes-años. Etiología idiopática 49%, neoplasia 19%, trombofilia 11%, cirugía 9%, misceláneas 11%. Finalizaron tratamiento el 26%, abandonaron 12%, continúan tratamiento 29%, obitaron 6%, seguimiento incierto 21% y cambiaron a otro servicio 5%. Tasa acumulativa de recurrencia para TEV fue de 4,58% en 15 años, para evento compuesto 9,74% y hemorragia el 10,60%. Conclusiones: las características poblacionales son similares a las de la literatura. El tiempo de seguimiento total fue prolongado. Hubo alta tasa de abandono de tratamiento y seguimiento incierto. Las tasas de recurrencia para TEV, punto final compuesto y hemorragia fueron menores que las informadas en la literatura consultada.

Palabras claves: tromboembolismo venoso, recurrencia de tromboembolismo venoso, tratamiento anticoagulante oral.

ABSTRACT:

We analyzed 349 patients from a total of 428 diagnosed with venous thromboembolism (VTE) recorded over a period of 15 years between 1996 and 2011, all on oral anticoagulant therapy (OAT) with warfarin. Objectives: To estimate the population characteristics, diagnosis, etiology, time tracking, attendance at consultation and cumulative rate of recurrent VTE, composite endpoint of VTE and death, and bleeding. Methods and Material: We studied 428 patients with a diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) and / or acute pulmonary thromboembolism (APTE) with OAT registered in an electronic system SintroMc. 79 patients who had not achieved a time tracking of 3 months were excluded from the study. Statistical analysis were performed with InfoStat (National University of Córdoba) Results: 52 % presented DVT diagnosis; 32% APTE; DVT and APTE 15%. Mean age 61.52 years (13-90). 54% male. Follow-up time of 0.25 to 15 years with a total of 661.08 patient-years. Idiopathic etiology 49%, 19% malignancy, thrombophilia 11%, 9% surgery, 11% miscellaneous. 26% completed treatment, 12% left the study, 29% are still under treatment, 6% died, 21% got lost during follow up and 5% switched to another institution. Cumulative recurrence rate for VTE was 4.58% at 15 years, 9.74% had combined events and 10.60% hemorrhage. Conclusions: Population characteristics are similar to those in the literature. The total follow-up time was prolonged. There was a high rate of abandonment of treatment and patients with uncertain follow up. Recurrence rates for VTE and bleeding and combined endpoint were lower than those reported in the literature.

Keywords: venous thromboembolism, recurrent venous thromboembolism, oral anticoagulant therapy.

INTRODUCCIÓN:

Tromboembolismo Venoso (TEV) es una patología asociada a la mayor parte de las disciplinas clínicas y los resultados de corto tiempo provienen de muchos estudios, mientras que el curso clínico alejado en pacientes tratados con cumarínicos ha sido poco informado^{1,2}. El tratamiento anticoagulante oral (TAO) con cumarínicos es el usualmente empleado en pacientes con Trombosis Venosa Profunda (TVP) y/o Tromboembolismo Pulmonar Agudo (TEPA)³.

OBJETIVOS:

Estimar las características poblacionales, tiempo de seguimiento, asistencia a la consulta, tasa acumulativa de recurrencia de TEV, punto final compuesto de TEV y muerte, y tasa acumulativa de incidencia de punto final hemorragia, en pacientes con diagnóstico primario de TVP y/o TEPA durante TAO con cumarínicos^{4,5}.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio observacional retrospectivo sobre un total de 428 pacientes con diagnóstico primario de TVP y/o TEPA en un período de seguimiento de 15 años desde 1996 hasta Octubre de 2011, se estudian 349 pacientes de ambos sexos tratados con cumarínicos con un seguimiento mínimo de 3 meses y máximo de 15 años. El tratamiento anticoagulante oral se inició precozmente y se superpuso 3 a 7 días con el tratamiento con Heparina Estándar No Fraccionada o Heparina de Bajo Peso Molecular a dosis terapéutica, hasta alcanzar un RIN entre 2,00 y 3,00 en dos controles sucesivos. El diagnóstico de TEV recurrente se hizo con métodos objetivos. El punto final Todo Tipo de Hemorragia comprendió Hemorragia Cerebral, Hemorragia Mayor y Hemorragia Clínicamente Significativa (Hemorragia Mayor: la que redujo dos puntos el nivel de hemoglobina; requirió transfusión de dos unidades de Globulos Rojos; o fue causa o contribuyó a la muerte. Hemorragia Clínicamente significativa: Hematuria Macroscópica; Epistaxis de más de 10 minutos, o que se repitió más de tres veces en el día, o requirió taponaje; Hematoma de 100 cm², o toda hemorragia que requirió tratamiento médico). El punto final compuesto TEV y muerte comprendió muertes cardiovasculares y no cardiovasculares. Se excluyeron 79 pacientes que no

alcanzaron un tiempo de seguimiento de 3 meses.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:

Todos los datos fueron obtenidos de un registro computarizado Sintromac. Los cálculos estadísticos se procesaron con un software InfoStat versión 2012 de la UNC. Se procedió a un análisis descriptivo de las variables intervinientes. La variable numérica se expresó por medidas de tendencia central y dispersión, y las cualitativas o categóricas como proporciones o porcentajes. La tasa de incidencia se calculó por el cociente del número total de nuevos casos de la variable y la población total en el período de tiempo. Para la comparación del tiempo de supervivencia con los factores estudiados se realizó el análisis de Kaplan-Meier con el estadístico Log-Rank test considerando significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS:

La relación proporcional de TEPA y TVP depende de la inclusión de autopsia; si no hay datos de autopsia un tercio de los pacientes con TEV tienen TEPA y dos tercios sólo TVP^{1,6}. En nuestro trabajo 52% de los pacientes tuvieron un diagnóstico primitivo de TVP, 32% TEPA y 15% TVP y TEPA (Tabla I). Etiología: idiopática 49%, neoplasia 19%, trombofilia 11%, cirugía 9%, misceláneas 11% (tabla II). Se registró una edad media 61,52 años (min13 y max 90) (Tabla III) y el mayor porcentaje (46%) correspondió a los pacientes entre 60 a 79 años (Figura I). El 54% de nuestros pacientes fueron masculinos (Tabla IV). La literatura señala cifras similares⁷. Tiempo de seguimiento fue de 0,250 a 15 años con un total de 661,08 pacientes-años, media de 1,89 y mediana de 1,00 año (Tabla V). Finalizaron tratamiento el 26%, abandonaron 12%, continúan tratamiento 29%, obitaron 6%, seguimiento incierto 21% y cambiaron a otro servicio 5% (Tabla VI). Nuestra estadística revela una tasa inesperada de recurrencia de TEV más elevada en los pacientes más jóvenes: 1,89% en pacientes de 60 a 79 años, 3,87% para 40 a 59 años y 4,12% para 20 a 39 años (Figura II). Nuestra recurrencia acumulativa de TEV fue de 2,58% en 5 años, 4,58% en 15 años de seguimiento y la de incidencia acumulativa para punto final compuesto de TEV y muerte fue 8,31% y 9,74% para 5 y 15 años respectivamente (Figuras III y IV). La incidencia acumulativa de Hemorragia de Todo Tipo (Hemorragia Ce-

rebral, Hemorragia Mayor y Clínicamente Significativa) fue de 8.88% para 5 años y 10.60% para 15 años de seguimiento (Figura V). Para Hemorragia Cerebral y Mayor fue de 2,58% para 15 años.

Tabla I: Diagnósticos primarios

Variable	Clase MC	FA	FR
diagnostico	TVP	182	0,52
diagnostico	TVP-TEPA	54	0,15
diagnostico	TEPA	113	0,32

Tabla II: Etiología en el momento de registro a tratamiento

Etiología	FA	FR
Cirugía	31	0.09
Idiopatia	172	0.49
Neoplasia	65	0.19
Misceláneas	34	0.09
Trombofilia	47	0.13

Tabla III: Edad

Variable	n	Media	D.E.	Mín	Máx
edad	349	61,52	16,53	13,00	90,00

Tabla IV: Sexo

Variable	Clase	FA	FR
Sexo	Femenino	159	0.46
Sexo	Masculino	190	0.54

Tabla V: Tiempo de seguimiento

Variable	n	Media	D.E.	Mín	Máx	Mediana	Suma	P(25)	P(75)
SeguiAños	349	1,89	2,35	0,25	15,00	1,00	661,08	0,42	2,25

Tabla VI: Asistencia a la consulta

Variable	Clase	FA	FR
Estado actual	1 finalizó	91	0,26
Estado actual	2 abandonó	42	0,12
Estado actual	3 continúa	101	0,29
Estado actual	4 óbito CV	7	0,02
Estado actual	5 óbito No CV	14	0,04
Estado actual	6 incierto	75	0,21
Estado actual	7 sigue otro serv.	19	0,05

4 Obito CV (cardio vascular). 5 Obito No CV (no cardio vascular)

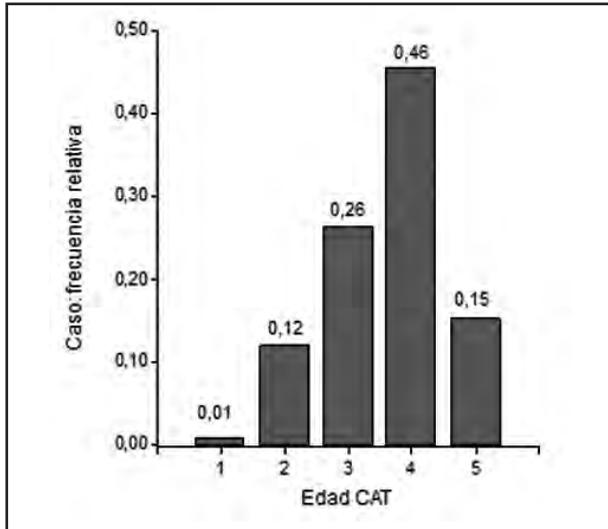


Figura I: Grupos de edad expresados en porcentajes: 1) Menos de 20 años. 2)20 a 39. 3)40 a 59.4)60 a 79. 5)Más de 80 años

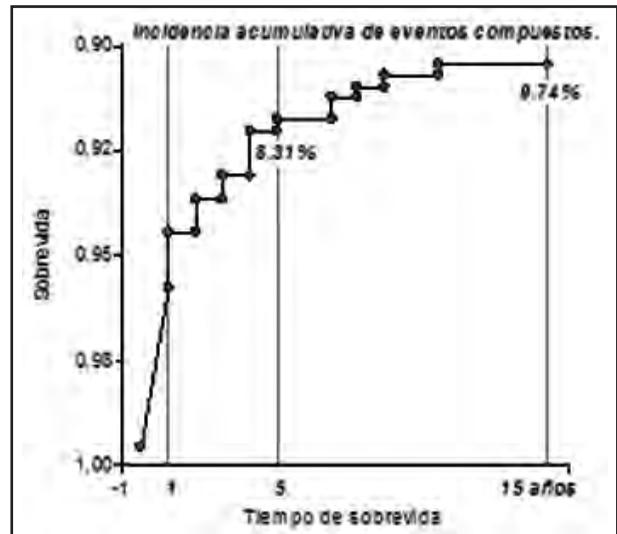


Figura III

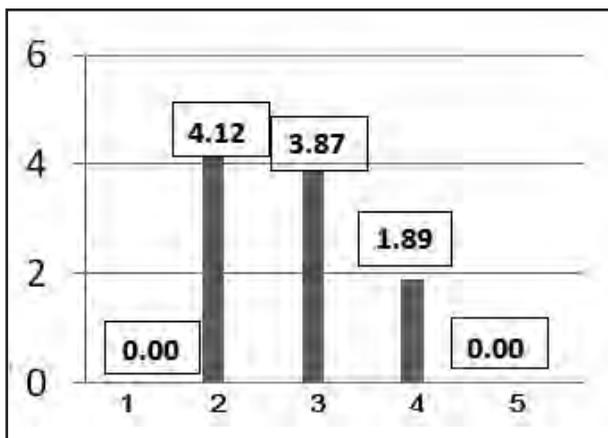


Figura II: Tasa de recurrencia de TEV c/100 pacientes/año según grupos de edad. 1) Menos de 20 años. 2)20 a 39. 3)40 a 59.4)60 a 79.5)Más de 80 años

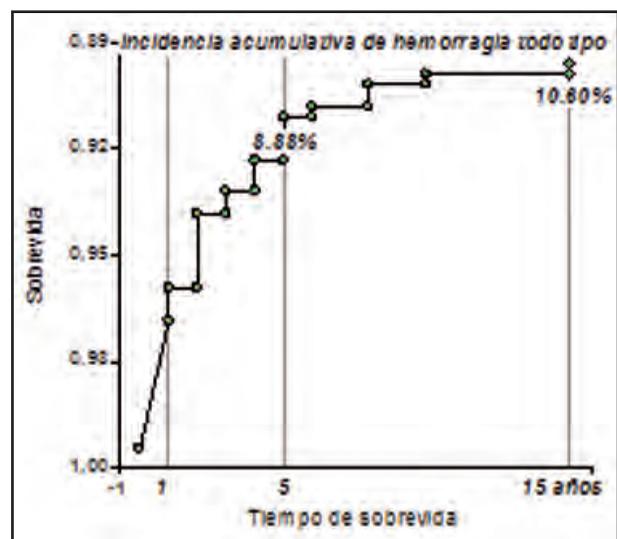


Figura V

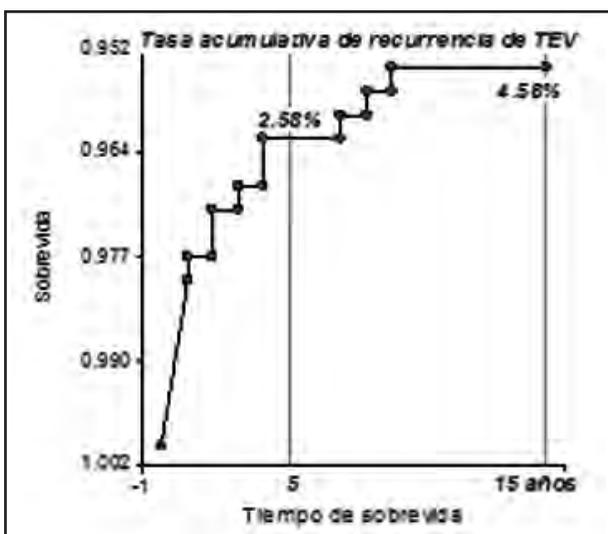


Figura III

DISCUSIÓN:

Los regímenes de tratamiento para TVP y TEPA son similares ya que las dos condiciones son manifestaciones de un mismo proceso⁸. La óptima duración del TAO después de un episodio de TEV refleja el balance entre el riesgo de recurrencia cuando se suspende el tratamiento y el riesgo de sangrado en TAO prolongados. Hay trabajos que postulan TAO prolongado⁸ porque la tasa de recurrencia de TEV después de un primer evento es alta y puede estar relacionada con un período corto de TAO^{5,8,9}. En el trabajo de Giancarlo Agnelli el 15% de los pacientes asignados a tratamiento continuo tuvieron TEV recurrente con un promedio de seguimiento de 3,15 años, prácticamente igual al de los pacientes que

habían discontinuado la terapia (15.8% con un seguimiento de 3.10 años)^{10,11}. Un trabajo de Kearon, sin embargo, registra un claro beneficio con la anticoagulación extendida después de un primer episodio de TEV idiopática¹². Un TAO indefinido se ha postulado en pacientes con más de un episodio de TVP idiopática, o complicando a cáncer, sind. antifosfolípido, FV Leiden homocigótico, y déficit de proteínas C, S ó ATIII⁹. El tiempo mínimo de tratamiento aceptado en nuestro trabajo fue de 3 meses y se excluyeron los pacientes con una duración menor. Tiempo de seguimiento fue más prolongado que el de la literatura^{5,10}.

Para el TAO se usó warfarina o acenocumarol y la dosificación se manejó con un sistema computarizado SintroMac. El 59.59% de los pacientes recibieron 100mg. de Aspirina concomitantemente.

Consideramos como alto el porcentaje de pacientes que no tuvieron adhesión al tratamiento y lo abandonaron. En cuanto a la falta de certeza en el seguimiento de 21% de los pacientes, se debieron a factores económicos, falta de cobertura social y distancia desde el sitio de residencia. Sólo en 5% de los pacientes pudimos acordar un cambio a otro servicio por razones económicas o geográficas garantizando su tratamiento.

La tasa de recurrencia acumulativa de TEV en la literatura osciló entre 7% después de 1 año a 21.5% a 5 años⁵; otro trabajo informa después de dos, cinco y ocho años una recurrencia de 17.2, 24.3 y 29.7% respectivamente¹. Prandoni en un seguimiento de 355 pacientes durante 8 años informa una incidencia acumulativa de 17.5% a dos años y 24.6% a cinco años¹³. En el DURAC study la recurrencia en paciente asignados a 6 meses de TAO fue de 20.7% vs. 2.6% para los pacientes con TAO continuo¹⁴. La AHA/ACC informa un riesgo de recurrencia de TVP idiopática del 10 al 27% en el año posterior con un TAO de 3 meses y del 7% con TAO de 6 meses⁹. Esto está en defensa de la anticoagulación prolongada.

Nuestra recurrencia acumulativa de TEV fue de 2.58% en 5 años, 4.58% en 15 años de seguimiento y la incidencia acumulativa para punto final compuesto de TEV y muerte fue 8.31% y 9.74% para 5 y 15 años respectivamente.

Hay consenso en señalar que la alta tasa de recurrencia está relacionada con la edad mayor de 65 años². Después de 40 años el riesgo aumenta al doble con cada década⁶. Pero hay dos estudios que infor-

man una tasa mas alta en pacientes jóvenes vs. pacientes más viejos^{15,16}. Nuestra estadística reveló una tasa inesperada de recurrencia de TEV más elevada en los pacientes más jóvenes: 1,89% en pacientes de 60 a 79 años, 3.87% para 40 a 59 años y 4.12% para 20 a 39 años (Figura II).

CONCLUSIONES:

Las características poblacionales son similares a las de la literatura. Hubo un porcentaje mayor de hombres en nuestra estadística. El tiempo de seguimiento fue más prolongado que en los trabajos consultados. Estimamos alta la tasa de abandono y seguimiento incierto. Las tasas de recurrencia para TEV, tasas de incidencia de punto final compuesto de TEV y muerte, y tasa de incidencia de hemorragia de todo tipo fueron menores que las de la literatura.

AGRADECIMIENTOS: a Silvia Joekes y Andrea Righetti quienes nos enseñan estadística, Doctor Rafael Gallerano coordinador del Comité de Investigaciones del IMC, Doctor Javier Sala quien nos apoya con búsquedas bibliográficas, Secretarias Viviana Marini y Adriana Puig, y a todos los integrantes del grupo de trabajo del servicio de Hematología y Medicina Transfusional siempre presentes

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. 1997 Jul-Aug;82(4):423-8
2. Labropoulos N, Jen J, Jen H et al. Recurrent Deep Vein Thrombosis: Long-Term Incidence and Natural History. *Annals of Surgery*. 2010;251(4):749-753
3. Hirsh J, Hoak J. Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. A Statement for Healthcare Professionals. American Heart Association. *Circulation*. 1996;93:2212-2245
4. Hirsh J, Guyatt G, Albers G et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* Jun 2008;110S-112S

5. Hansson P, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent Venous Thromboembolism After Deep Vein Thrombosis. Incidence and Risk factors. ARCH INTERN MED/VOL 160.MAR 27, 2000
6. Moyer DV, Coppola K, McNellis K et al. Hospital Physician Board Review Manual. Internal Medicine. Volume 12, Part 3.2007.1-22
7. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. N ENGL J MED 350;25. 2004
8. Becker CA, Vilariño J, De Bonis A y colaboradores. Consenso sobre tromboembolismo venoso. Grupo de trabajo para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. Revista de la Federación Argentina de Cardiología Volumen 37 N°1 Enero-Marzo 2008
9. Hirsh J, Fuster V, Ansell J et al. AHA/ACC. Foundation Guide to Warfarin Therapy. Circulation, 2003; 1692-1708
10. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG et al. Three Months versus One Year of Oral anticoagulant Therapy for Idiopathic Deep Vein Thrombosis. N Engl J Med, Vol. 345, N.3. July 19. 2001
11. Sarasin FP, Bounameaux H. Duration of oral anticoagulant therapy after proximal deep vein thrombosis : a decision analysis. Thromb Haemost. 1994;71:286-291
12. Kearon C. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism: a majority of patients should be treated. J Thromb Thrombolysis 2011 April;31(3): 295-30
13. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. Ann Intern Med. 1996;125:1-7
14. Nordström M, Linblad B, Bergqvist D et al. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. J Intern Med. 1992;232:155-160
15. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155:1031-1037
16. White RH, Zhou H, Romano PS. Length of hospital stay for treatment of deep venous thrombosis and the incidence of recurrent thromboembolism. Arch Intern Med. 1998;158:1005-1010