

Artículo original

Estudio de una cohorte de pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en seguimiento ambulatorio.

Cohort study of patients with venous thromboembolic disease assisted in ambulatory care

Estudo de uma coorte de pacientes com doença tromboembólica venosa em acompanhamento ambulatorial.

Facundo De Andrés
Residente Clínica Médica

Verónica Ventura
Internista. Asistente Clínica Médica

Gonzalo Silveira
Residente Clínica Médica

Adriana Carlomagno
Residente Clínica Médica

Augusto Baccelli
Residente Clínica Médica

Ignacio López
Residente Clínica Médica

Sofía Grille
Internista. Hematólogo. Profesor
Adjunto Cátedra Hematología.

Federico Roca
Internista. Profesor Adjunto Clínica
Médica.

Resumen:

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es una patología con morbilidad y mortalidad elevadas. Su manejo diagnóstico y terapéutico está en permanente revisión. La ausencia de estudios epidemiológicos en nuestro medio implica un desconocimiento de la forma de presentación, etiología y recurrencia de la misma. Se propone un estudio descriptivo sobre la población de pacientes con ETE en seguimiento en la policlínica de Trombosis y Hemostasis del Hospital Pasteur de Montevideo, durante el período 2015-2016. Se registraron 35 pacientes con ETE. La ETE provocada se asoció predominantemente a factores de riesgo mayor y en los cuales falló la adecuada prescripción de trombopprofilaxis. En los pacientes con ETE no provocada, las trombofilias diagnosticadas fueron el síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos, déficit de Antitrombina y mutación del gen de la protrombina heterocigoto. Los pacientes con ETE no provocada tuvieron un elevado porcentaje de recurrencias, la mitad de ellas asociadas a trombofilia y la otra mitad sin factor de riesgo predisponente (ETE idopática).

Palabras claves: enfermedad tromboembólica venosa, no provocado, idiopática.

Abstract:

Venous thromboembolic disease (VTD) is a condition with high rates of morbidity and mortality. The etiologic diagnosis and therapeutics are in a continuous review process. In our country there are still no epidemiologic studies about the clinic presentation, etiology and recurrence of VTD. This is a cohort study of patients assisted in ambulatory care at the Thrombosis and Haemostasis Clinic of the Hospital Pasteur in Montevideo, for the 2015-2016 period. 35 patients were registered with VTD. Provoked VTD was associated with major risk factors in which optimal prescription of thromboprophylaxis failed. In patients with unprovoked VTD, testing for thrombophilia showed Antitrombin deficiency, heterocigotic mutation of the Protrombin and antiphospholipid antibodies. Patients with unprovoked VTD showed a high percentage of recurrences, half of them with associated thrombophilia and the other half with no risk factor (idiopathic VTD).

Key words: venous thromboembolic disease, unprovoked, idiopathic.

Resumo:

O tromboembolismo venoso (VTE) é uma doença com elevada morbidade e mortalidade. Diagnóstico e manejo terapêutico está em constante revisão. A ausência de estudos epidemiológicos em nosso ambiente implica uma falta de apresentação, etiologia e recorrência do mesmo. Um estudo descritivo na população de pacientes com TEV monitorização proposto no

polyclinic de Thrombosis and Haemostasis Hospital Pasteur em Montevideu, durante o período de 2015-2016. 35 doentes com tromboembolismo venoso foram registados. TEV causado predominantemente associada a fatores de risco aumentado e que falhou a prescrição adequada de trombo profilaxia. Em pacientes com TEV não provocado os trombofilia foram diagnosticados síndrome anti fosfolipídios deficiência de antitrombina e mutação do heterozigoto protrombina. TEV pacientes não causaram uma elevada taxa de recorrência, metade delas associada com trombofilia e meia sem predispondo factor de risco (idiopática VTD).

Palavras-chave: doença tromboembólica venosa, não provocada, idiopática.

Recibido: 28/11/2016 - **Aceptado:** 04/08/2017

Unidad de Trombosis y Hemostasis, Clínica Médica 2, Hospital Pasteur, Facultad de Medicina, Universidad de la República, ASSE, Montevideo, Uruguay.

Cátedra de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: federoc@hotmail.com

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) es un importante problema de salud debido a su elevada morbimortalidad. En EEUU su incidencia es de 116.000 a 250.000 nuevos casos por año ⁽¹⁾.

El abordaje diagnóstico, seguimiento y tratamiento, constituyen un desafío permanente dado que si bien existen guías clínicas, su aplicación es variable en función de las características de cada paciente. Más aun, las estrategias de diagnóstico etiológico y duración de tratamiento generan controversias y han estado en revisión permanente.

Actualmente la discusión más trascendente en la ETE es sobre la verdadera relevancia de estudiar la trombofilia y sobre el tiempo de prolongación del tratamiento anticoagulante.

Con el objetivo de facilitar la discusión en los puntos anteriores es que se definen factores provocadores de ETE que permiten catalogarla en ETE provocada o no provocada. A su vez estos factores pueden estar presentes en forma permanente (ej. enfermedad neoplásica) o transitoria. Existe suficiente evidencia que indica que en los pacientes con ETE provocada por un factor de riesgo mayor (internación, cirugía, reposo) transitorio, el tratamiento anticoagulante no debe prolongarse más de los 3 meses ⁽²⁾. Sin embargo cuando el factor de riesgo identificado es débil (anestesia menor a 30 minutos, movilidad reducida) o está ausente, la discusión se basa en la indicación de estudios de trombofilia congénita o adquirida, su oportunidad y más importante aún la relevancia que le damos a los mismos. Es en este grupo de pacientes donde debemos sopesar los riesgos de la anticoagulación indefinida por un lado y el riesgo de recurrencia de la ETE por otro. Existen varios estudios que evidencian que el riesgo de recurrencia en la ETE idiopática es similar al riesgo de recurrencia de la ETE asociada a trombofilia ⁽³⁾. Estos hallazgos cuestionan firmemente la utilidad y beneficio del estudio de las trombofilias congénitas.

Por otra parte la inclusión de los anticoagulantes orales directos (ACODs) ha modificado las estrategias terapéuticas con indicaciones basadas en evidencia sólida. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en estos estudios ^(4,5) con trombofilia congénita o adquirida es muy reducido lo cual limita su uso en este grupo de pacientes.

En nuestro país no contamos con un registro nacional, lo cual impide conocer el perfil epidemiológico de los pacientes con ETE. Por lo tanto, nos propusimos realizar una descripción y análisis de los pacientes con ETE, asistidos en la policlínica de Trombosis y Hemostasis del Hospital Pasteur, en su primer año de funcionamiento (2015-2016).

Material y Métodos

Se incluyeron todos los pacientes con ETE referidos a la policlínica entre julio de 2015 y julio de 2016.

La confirmación diagnóstica de ETE se realizó con eco-doppler venoso, angio-tomografía de tórax y centellograma pulmonar ventilación/perfusión.

Se clasificó como ETE provocada a los pacientes que tenían un factor de riesgo mayor o débil para ETE según la clasificación planteada por las guías de la International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISHT) del 2016 ⁽⁶⁾ y como no provocada a los pacientes con ausencia de estos.

Para el diagnóstico etiológico de los pacientes con ETEV no provocada menores de 45 años y/o ETEV recurrente y/o antecedentes familiares de ETEV se les solicitó dosificación de anticuerpos antifosfolípidos (AFL) (Anticuerpo antibeta 2 glicoproteína 1, Anticuerpos anticardiolipinas e inhibidor lúpico).

Además se solicitó screening de trombofilia congénita: antitrombina ((AT), proteína C, proteína S, estudio genético para la mutación del factor V Leiden (FVL) y del Gen 20210A de la protrombina (MGP).

A los pacientes con ETEV no provocada mayores a 45 años se les solicitó búsqueda de neoplasia oculta mediante screening básico de neoplasia ajustado a la edad y el sexo (historia y examen físico, radiografía de tórax frente y perfil, examen de orina, hemograma, funcional y enzimograma hepático, calcemia, detección de sangre en materia fecal y antígeno prostático específico (PSA)/ tacto rectal (en sexo masculino) y mamografía/ chequeo ginecológico (sexo femenino).

Definimos ETEV idiopática a aquella que luego de realizar el estudio etiológico no evidenciamos una causa desencadenante ⁽⁶⁾.

Todos los pacientes recibieron warfarina y o heparina de bajo peso molecular por disponibilidad del servicio. Se utilizó ACODs en un solo paciente.

Resultados

Se registraron un total de 35 pacientes con ETEV establecida.

Con respecto a la forma de presentación, 27 pacientes presentaron TVP proximal de miembros inferiores, 1 paciente TEP, 4 pacientes TVP-TEP, 3 pacientes con ETEV en sitios inhabituales (MMSS).

Del total de TVPs, 8 (22%) fueron provocadas y 27 (78%) no provocadas. De las TVP provocadas, 5 se asociaron a internación, cirugía, traumatismo o reposo mayor a 3 días, mientras que las 2 restantes se asociaron a cáncer previamente diagnosticado. Una paciente presentó una TVP vinculada al embarazo (tercer trimestre).

Dentro de las 27 pacientes con TVP no provocadas, 3 (11%) se asociaron a síndrome antifosfolipídico (SAF). En 2 (7%) de ellas se realizó diagnóstico de trombofilia congénita asociada (déficit de AT y heterocigoto para la MGP). Se realizó nuevo diagnóstico de cáncer en 2 (7%) pacientes (mieloma múltiple y CBP). El diagnóstico de neoplasia se realizó en ambos casos dentro del primer mes posterior al diagnóstico de la ETEV mediante screening básico. Los restantes 20 pacientes (73%) no se halló etiología subyacente, por lo que se clasificaron como TVP idiopáticas. A destacar, 5 pacientes (19%) se asociaron a infección por VIH.

Del total de los pacientes con ETEV, 8 (23%) habían presentado un episodio de ETEV previo comportándose como recurrente. Dentro de las recurrentes, 2 se asociaron a SAF, 2 se asociaron a trombofilia congénita (heterocigoto para MGP y AT). Por último, 4 pacientes que se presentaron como recurrentes no tenían ningún factor asociado (idiopáticas)

Discusión y Conclusiones

En nuestra serie de casos la internación, cirugía, reposo y traumatismo fueron las causas más frecuentes de ETEV provocada. Es en estos casos donde la prevención juega su rol más claro y destacado. Por tanto, es en este grupo de pacientes en los que se deben reforzar medidas de prevención para intentar reducir su incidencia. Debemos hacer énfasis sobre el hecho de que la ETEV es prevenible en este grupo de pacientes y fortalecer las medidas de tromboprofilaxis farmacológica.

En cuanto a los pacientes asistidos con ETEV no provocada destacamos que el diagnóstico de cáncer está dentro de valores esperados siendo la incidencia entre 3 y 10% en función de distintos estudios epidemiológicos ⁽⁷⁾. El screening básico de neoplasia fue adecuado para el diagnóstico precoz. Si bien el método de screening de cáncer es un tema de debate permanente, la evidencia actual ^(8,9) sugiere que el screening básico permite un diagnóstico precoz sin la necesidad de utilizar tomografía de tórax, abdomen o pelvis en forma rutinaria, dejando estos últimos a criterio de los hallazgos clínico-paraclínicos iniciales.

En cuanto la presencia de trombofilia asociada, destacamos la ausencia de mutación del factor V Leiden, siendo que esta es la mutación más frecuentemente encontrada en las series

internacionales ⁽¹⁰⁾. Dentro de las trombofilias asociadas diagnosticadas, el déficit de AT y el SAF implican mayor riesgo de trombosis, sin embargo la MGP heterocigota implica un riesgo bajo.

En cuanto a los episodios de recurrencia (8 pacientes), el 100% fueron catalogadas como no provocadas. Destacamos que 4 pacientes (25%) con ETEV idiopática recurrieron en ausencia de un factor de riesgo asociado. Recientemente, las guías internacionales y las revisiones sobre el tratamiento de la ETEV, recomiendan anticoagulación indefinida en los pacientes con ETEV idiopática, ya que la evidencia demuestra que tienen un riesgo de recurrencia elevado ^(10 - 12). Nuestra población de pacientes parece beneficiarse de dicha recomendación si consideramos el número de recurrencias en este grupo específico.

Considerando el número pequeño de esta serie, creemos necesaria la realización de estudios multicéntricos que permitan extraer conclusiones estadísticas a fin de poder optimizar el manejo de nuestros pacientes.

Bibliografía

- 1- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:370
- 2- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux , et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
- 3- Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* (2016) 41:154–164.
- 4- Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al; EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.
- 5- Schulman S1, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
- 6- Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1480–3.
- 7- Marc Carrier, MD; Grégoire Le Gal, MD, PhD; Philip S. Wells, MD, MSc; Dean Fergusson, PhD; Tim Ramsay, PhD; and Marc A. Rodger, MD, MSc Systematic Review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should We Screen Extensively for Cancer in Patients with Venous Thromboembolism? *Ann Intern Med*. 2008;149(5):323-333
- 8- Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Malignancy in Patients with Idiopathic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373:697-704.
- 9- Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thrombosis Haemostasis*. 2011; 9: 79-84.
- 10- Stevens S, Wooer S, Bauer K. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:154–164.
- 11- Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293:2352–2361.
- 12- Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003. 362:523–526.