

Evolución clínica y factores de riesgo asociados a recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa no provocada: estudio prospectivo y multicéntrico en servicios de Medicina Interna de Galicia. Proyecto ETVGA

Beatriz Pombo Vide

Rafael Monte Secades

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario Lucus Augusti

Lugo

1. Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es la tercera causa de muerte por enfermedad cardiovascular tras la cardiopatía isquémica y el ictus. Estos pacientes tienen una mortalidad aumentada a medio y largo plazo probablemente en relación con su proceso subyacente e influenciado por su tratamiento. Existen numerosos factores que se asocian a su aparición, algunos de ellos transitorios como cirugía, traumatismo, inmovilidad por enfermedad médica, tratamiento hormonal, embarazo o puerperio, y otros permanentes como trombofilia genética o adquirida. De este modo, podemos diferenciar entre ETEV secundaria (provocada) cuando alguno de estos factores está presente e idiopática (no provocada), si estos factores están ausentes en el momento del diagnóstico.

Existen numerosas tablas y clasificaciones que ponderan el riesgo de desarrollar ETEV de diferente manera. Algunas lo clasifican en grados de probabilidad (bajo, moderado y alto) en función de la existencia de varios de los factores de riesgo mencionados ¹ y en otras se considera como causa de ETEV provocada los asociados a las siguientes situaciones²:

- Embarazo y puerperio
- Tratamiento hormonal
- Traumatismo, fractura o cirugía en los últimos 2 meses
- Viaje de más de 6 horas en las últimas 3 semanas
- Encamamiento superior a 3 días por enfermedad médica
- Cáncer activo
- Trombofilia conocida (hereditaria, síndrome antifosfolípido)

En las distintas series el porcentaje de ETEV idiopática o no provocada oscila entre 25-45% del total de casos de ETEV³. Para el clínico, es un reto detectar las distintas patologías asociadas a la ETEV idiopática, su importancia y cómo influyen en la evolución de la enfermedad. Por otra parte, es frecuente que la ausencia de factores de riesgo de ETEV favorezca la solicitud de múltiples estudios de trombofilia o de búsqueda de neoplasia oculta, cuya utilidad es discutida, muchos de ellos probablemente innecesarios si se realiza una adecuada valoración integral del enfermo. Por otra parte, no está bien definida la duración de la anticoagulación en estos pacientes, ni tampoco el impacto que tiene el resultado de estos estudios en la prolongación de la anticoagulación⁴. La visión global e integradora del internista debe ser de gran ayuda en la ponderación de las enfermedades y factores de riesgo asociados a la ETEV, así como en el diagnóstico de patologías poco prevalentes.

No está claro el riesgo de recurrencia tras la suspensión del tratamiento anticoagulante en los pacientes con ETEV idiopática, qué factores predicen la recurrencia o cuáles deben determinar la duración del tratamiento. El dímero D se ha usado en el seguimiento de los pacientes con ETEV, considerando su valor como un factor de riesgo independiente de recurrencia, especialmente en los casos de ETEV idiopática⁵. En estos enfermos, los niveles plasmáticos de dímero D se asocian al riesgo de recidiva cuando se elevan un mes después de finalizar el tratamiento estándar (3-6 meses). En cuanto al estudio de imagen, aunque se conoce que la presencia de trombosis residual aumenta el riesgo de recurrencia de ETEV, no está claro si es un factor independiente en el subgrupo de ETEV idiopática⁶, aunque se realiza de forma rutinaria, igual que la determinación de dímero D, en el seguimiento de estos enfermos.

Se propone un estudio observacional prospectivo sobre una serie amplia de pacientes consecutivos con ETV no provocada, multicéntrico, atendidos por los servicios de Medicina Interna de hospitales gallegos y en circunstancias de práctica clínica habitual.

2. Objetivos

Principales

1. Estudio y caracterización de los factores de comorbilidad y epidemiológicos asociados a ETEV no provocada.
2. Determinar los factores predictores de recurrencia en enfermos con ETEV no provocada.

Secundarios

1. Establecer la prevalencia y significación clínica de la trombosis venosa residual y de los niveles de dímero D en el seguimiento de la ETEV no provocada.
2. Investigar la existencia de diferencias clínicas evolutivas en función del tipo de tratamiento anticoagulante empleado y su duración.

3. Material y métodos

Tipo de estudio

Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo, en el ámbito de los servicios de Medicina Interna de hospitales de Galicia, sobre enfermos con ETEV no provocada consecutivos. Se registrarán datos epidemiológicos, clínicos, analíticos, evolutivos y terapéuticos, en una base de datos confeccionada al efecto. Se realizará un seguimiento clínico a los pacientes (inclusión, 3, 6, 12, 18 meses) que incluirá diversas determinaciones analíticas y ecográficas, consideradas como habituales dentro de la práctica clínica habitual. No se considerará la adopción de ningún procedimiento terapéutico extraordinario o experimental, derivado de la inclusión de un paciente en el estudio.

Investigadores y Centros participantes

Servicios de Medicina Interna de hospitales gallegos que atiendan pacientes con ETEV

1. Rafael Monte Secades. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo. Coordinador y promotor del estudio
2. Beatriz Pombo Vide. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo. Investigador principal
3. Elena Fernández Bouza. Complejo Hospitalario Universitario Arquitecto Marcide. Ferrol. Investigador principal
4. Cristina Barbagelata López. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Investigador principal
5. Manuel Núñez Fernández. Complejo Hospitalario Provincial-Montecelo Pontevedra. Investigador principal

Criterios de inclusión

Los hospitales participantes incluirán todos los pacientes que reúnan los criterios de elegibilidad predefinidos:

1. Pacientes ambulatorios u hospitalizados con diagnóstico de ETEV no provocada, ya sea trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores, embolia pulmonar (EP) o ambas, confirmado por métodos diagnósticos objetivos en el mes anterior a la fecha de su inclusión en el estudio.
2. Edad mayor de 18 años.
3. Firma de consentimiento informado para participar en el estudio y disponible para el seguimiento
4. Pacientes subsidiarios de tratamiento anticoagulante al menos durante 3 meses.

Definición de ETEV no provocada

ETEV no asociada a los siguientes procesos:

1. Embarazo o puerperio
2. Tratamiento hormonal
3. Traumatismo, fractura o cirugía en los 2 meses previos, asociada a inmovilidad
4. Enfermedad médica con encamamiento superior a 3 días en el último mes
5. Cáncer activo
6. Trombofilia conocida

Cronograma del estudio

Periodo de reclutamiento de casos: 1 año, con inicio 1 de marzo de 2015

- 1º análisis y valoración de calidad de datos: 1 de septiembre de 2015.
- 2º análisis y estudio descriptivo, fin de reclutamiento: 1 de marzo de 2016
- 3º análisis y valoración de calidad de datos de seguimiento: 1 de septiembre de 2016
- 4º análisis y valoración de calidad de datos de seguimiento: 1 de marzo de 2017
- 5º análisis y fin de seguimiento: 1 de septiembre de 2017
- 6º análisis y cierre del estudio, valoración de calidad de datos: 1 de diciembre 2017

Aspectos prácticos

Se confeccionará una base de datos principal donde se introducirán los registros de cada centro participante. Se elaborará un plan de validación para verificar inconsistencias tras la entrada de datos, así como un proceso de control para los objetivos principales de eficacia antes del análisis final de la base de datos.

Tamaño muestral

El número aproximado de enfermos que se atienden con ETEV en los hospitales de A Coruña (CHUAC), Lugo (HULA), Ferrol (Arquitecto Marcide) y Ourense es de 1.000 anuales. Teniendo en cuenta que el porcentaje de ETEV no provocada es del 45%, si queremos tener una precisión del 5% y un nivel de confianza del 95%, para una población de 450 pacientes con ETEV idiopática, precisamos evaluar un mínimo de 105 pacientes índice. Si estimamos un 15% de pérdidas durante el seguimiento, el tamaño muestral debería ser de 125 pacientes.

Puntos fuertes y limitaciones del estudio

Como puntos fuertes se sitúan el carácter multicéntrico y prospectivo del estudio, lo cuál puede conseguir un tamaño muestral adecuado. Su principal limitación es su circunscripción a los servicios de Medicina Interna, lo cual implica un sesgo de selección al no contemplar enfermos ingresados en otros servicios como Neumología y Cirugía. Dicha selección probablemente incluirá en el estudio a los pacientes con formas de presentación de ETEV más graves y con una mayor comorbilidad.

Análisis estadístico

Se realizará un estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se expresarán como media con desviación típica. Las variables cualitativas se expresarán como valor absoluto y porcentaje con la estimación de su intervalo de confianza al 95%. Las pruebas estadísticas que se realicen durante el análisis con las variables de resultados, utilizarán un nivel de significación estadística de 0.05.

Para la identificación de factores clínicos pronóstico, en el análisis univariado, se realizará la comparación de dos medias por medio del test de la T de Student y/o el test de Mann Whitney según proceda, tras comprobación de normalidad con el test de Kolgomorov-Smirnov. Para las

variables cualitativas se realizará el test chi cuadrado; cuando las celdas contengan valores esperados inferiores a 5 se utilizará el test exacto de Fisher.

Para la realización del análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico SPSS® 15.

Manejo de datos y confidencialidad

Los datos de todos los pacientes serán analizados por el centro coordinador (Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo). En ningún caso se incluirá en la base de datos registros como el nombre, el nº de historia clínica o cualquier otro dato que permita la identificación del enfermo. La confidencialidad de los datos del paciente, médico y hospital estarán protegidos antes del envío de los datos, mediante la asignación de un número de codificación único para cada paciente con 2 partes: código de hospital y de caso (ej 01-001). En todos los informes y análisis de los datos los pacientes del estudio se identificarán únicamente con un código. Los datos confidenciales estarán además protegidos por contraseñas y todas las copias de los datos e informes en papel serán guardados en lugar seguro. La calidad de los datos será monitorizada y documentada, y se realizarán auditorías completas de los datos. Al tratarse de un estudio observacional que no modifica la práctica asistencial, no supone un riesgo para los pacientes. Todas las intervenciones que se realicen en los enfermos seguirán las directrices de práctica clínica habitual.

Los investigadores deben garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos y velar porque se cumpla en todo momento lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. El acceso a la historia clínica se realizará de acuerdo a la legislación vigente y en concreto con la Ley 41/2002 básica reguladora de autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, la Ley 3/2005 que regula el consentimiento informado y la historia clínica de los pacientes. Se solicitará evaluación del estudio y dictamen al Comité Ético de Investigación de Galicia.

Se adjuntarán modelos de consentimiento informado e información para los pacientes que participen en el estudio (gallego y castellano), que serán administrados previamente a la inclusión en el estudio, en un momento en que las facultades psíquicas del enfermo le permitan entender la naturaleza del estudio y su participación en el mismo.

Compromiso del investigador y aspectos éticos

Se procurará maximizar la explotación de los resultados del estudio en forma de publicaciones o comunicaciones en congresos. Los resultados del estudio se presentarán a los investigadores cuando haya finalizado el análisis estadístico. En las presentaciones y publicaciones constará la referencia al grupo investigador del proyecto. Los datos globales serán utilizados en publicaciones, en congresos o en revistas médicas, en las que se hará referencia al estudio y al grupo investigador.

Cada hospital participante lo hará a través de un investigador colaborador, que será el responsable de la ejecución del estudio en su centro. Los investigadores velarán por mantener la confidencialidad de la información de todos los datos de los pacientes incluidos en el mismo, así como el rigor científico y calidad de los datos recogidos. Los investigadores participarán, asimismo, en las publicaciones científicas y comunicaciones a congresos que se deriven del estudio. Los coordinadores son los responsables de mantener el rigor científico y metodológico del proyecto, así como velar por el control de la calidad de los datos recogidos. Dentro de sus funciones está también la de garantizar el desarrollo ético del estudio, imprescindible en un proyecto con alta inclusión de pacientes, manteniendo su apoyo científico a todos los centros participantes. Se encargarán a su vez de supervisar la evolución del estudio y de canalizar la participación en publicaciones y/o congresos, incluyendo la preparación y redacción de resultados para su publicación.

Como consideraciones generales, todas las partes implicadas en este estudio, coordinadores e investigadores locales garantizan que este estudio cumplirá los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones.

Variables de estudio

I. Visita de inclusión

1. Localización de ETEV
 - a. TVP proximal (territorio femoral o poplíteo)
 - b. TVP distal (venas tibiales posteriores o peroneas)
 - c. EP
2. Fecha de diagnóstico del evento (ETEV)
3. Fecha nacimiento
4. Sexo: hombre/mujer
5. Etnia: blanca/negra/asiática/otra
6. Historia de ETEV en familiares de primer grado
 - a. Si/no
 - b. N^o familiares afectados
 - c. Localización ETEV: TVP proximal/TVP distal/EP
7. Consumo de tóxicos: alcohol/tabaco/otras drogas
8. Historia personal de ETEV previa
 - a. Si/no
 - b. Fecha
 - c. Localización ETEV: TVP proximal/TVP distal/EP
9. Datos de exploración física al diagnóstico de ETEV
 - a. Peso
 - b. Talla
 - c. Índice de masa corporal
10. Registro de comorbilidad en el momento del diagnóstico de ETEV
 - a. Cardiopatía y tipo
 - b. EPOC
 - c. Diabetes
 - d. Arteriopatía periférica
 - e. Enfermedad inflamatoria crónica y tipo
 - f. Infección aguda y tipo
 - g. Infección crónica y tipo

- h. Varices en miembros inferiores
 - i. Síndrome postrombótico en miembros inferiores
 - j. Accidente cerebrovascular
 - k. Síndrome nefrótico
 - l. Anemia crónica
 - m. Diátesis hemorrágica
 - n. Enfermedad psiquiátrica y tipo
 - o. Demencia
 - p. Hepatopatía crónica y estadio
 - q. Otras: especificar
11. Índice de Charlson
12. Medicación crónica domiciliaria
- a. Anticoagulantes: anti-vitK/heparina/anticoagulantes orales de acción directa
 - b. Antiagregantes: AAS/clopidogrel/ticlopidina/otros
 - c. AINES
 - d. Esteroides
 - e. Antipsicóticos
13. Valoración funcional al diagnóstico
- a. Índice de Barthel
14. Pruebas de laboratorio al diagnóstico
- a. Hemoglobina (gr/dl)
 - b. INR
 - c. Leucocitos (mil/mm³)
 - d. Plaquetas (mil/mm³)
 - e. Fibrinógeno (mg/dl)
 - f. Creatinina (mg/dl) y Tasa filtrado glomerular (MDRD-4)
 - g. Enzimas hepáticas: ALT, AST (U/L)
 - h. Dímero D
 - i. VSG
 - j. PCR

15. Plan de tratamiento anticoagulante de la ETEV actual (se registrarán en este apartado todos los cambios de tratamiento durante el seguimiento clínico del paciente)

a. Tratamiento 1º

- i. Tipo de tratamiento (fármaco)
- ii. Dosis diaria
- iii. Frecuencia
- iv. Fecha inicio/cambio
- v. Fecha fin
- vi. Motivo suspensión/cambio

b. Tratamiento 2º

- i. Tipo de tratamiento (fármaco)
- ii. Dosis diaria
- iii. Frecuencia
- iv. Fecha inicio/cambio
- v. Fecha fin
- vi. Motivo suspensión/cambio

c. Tratamiento 3º

- i. Tipo de tratamiento (fármaco)
- ii. Dosis diaria
- iii. Frecuencia
- iv. Fecha inicio/cambio
- v. Fecha fin
- vi. Motivo suspensión/cambio

d. Tratamiento 4º

- i. Tipo de tratamiento (fármaco)
- ii. Dosis diaria
- iii. Frecuencia
- iv. Fecha inicio/cambio
- v. Fecha fin
- vi. Motivo suspensión/cambio

e. Tratamiento 5º

- i. Tipo de tratamiento (fármaco)
- ii. Dosis diaria

- iii. Frecuencia
 - iv. Fecha inicio/cambio
 - v. Fecha fin
 - vi. Motivo suspensión/cambio
16. Efectos adversos relacionados con el tratamiento anticoagulante (se registrarán en este apartado todas las hemorragias registradas durante el seguimiento clínico del paciente)
- a. Hemorragia mayor (criterios ISTH): descenso de Hb igual o superior a 2 gr/dl, transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre total, hemorragia en órgano crítico (intracraneal, intraocular, intraespinal, pericárdico, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental, retroperitoneal), sangrado que precise intervención quirúrgica, sangrado mortal
 - i. Fecha
 - ii. Localización
 - b. Hemorragia no mayor clínicamente relevante: no cumple alguno de los criterios de sangrado mayor pero precisa atención médica y/o cambio de tratamiento antitrombótico
 - i. Fecha
 - ii. Localización
 - c. Otros
 - i. Fecha
 - ii. Tipo

II. Visita de seguimiento 3 meses

1. Recurrencia ETEV:
 - i. Si/no
 - ii. Localización : TVP proximal,/TVP distal/EP
2. Eventos adversos relacionados con el tratamiento
 - i. Si/no (registrar en apartado específico)
 - ii. Sí/no (registrar en apartado específico)
3. En caso de antivitamina K, porcentaje de determinaciones de INR en rango terapéutico (2-3)
4. Dímero D (ng/ml)
5. PCR (mg/dl)

6. Fibrinógeno (mg/dl)
7. Trombosis residual (eco doppler)
 - i. Si/no
 - ii. Eco no realizada
8. ¿Se ha realizado estudio de trombofilia?
 - i. Si/no
 - ii. Resultado
9. Síndrome postrombótico: si/no
10. Nuevas enfermedades diagnosticadas
 - i. Tipo
 - ii. Fecha de diagnóstico

III. Visita de seguimiento 6 meses

1. Recurrencia ETEV:
 - i. Si/no
 - ii. Localización : TVP proximal,/TVP distal/EP
2. Eventos adversos relacionados con el tratamiento
 - i. Si/no (registrar en apartado específico)
 - ii. Sí/no (registrar en apartado específico)
3. En caso de antivitamina K, porcentaje de determinaciones de INR en rango terapéutico (2-3)
4. Dímero D (ng/ml)
5. PCR (mg/dl)
6. Fibrinógeno (mg/dl)
7. Trombosis residual (eco doppler)
 - i. Si/no
 - ii. Eco no realizada
8. ¿Se ha realizado estudio de trombofilia?
 - i. Si/no
 - ii. Resultado
9. Síndrome postrombótico: si/no

10. Nuevas enfermedades diagnosticadas

- i. Tipo
- ii. Fecha de diagnóstico

IV. Visita de seguimiento 12 meses

1. Recurrencia ETEV:

- i. Si/no
- ii. Localización : TVP proximal,/TVP distal/EP

2. Eventos adversos relacionados con el tratamiento

- i. Si/no (registrar en apartado específico)
- ii. Sí/no (registrar en apartado específico)

3. En caso de antivitamina K, porcentaje de determinaciones de INR en rango terapéutico (2-3)

4. Dímero D (ng/ml)

5. PCR (mg/dl)

6. Fibrinógeno (mg/dl)

7. Trombosis residual (eco doppler)

- i. Si/no
- ii. Eco no realizada

8. ¿Se ha realizado estudio de trombofilia?

- i. Si/no
- ii. Resultado

9. Síndrome postrombótico: si/no

10. Nuevas enfermedades diagnosticadas

- i. Tipo
- ii. Fecha de diagnóstico

V. Visita de seguimiento 18 meses

1. Recurrencia ETEV:

- i. Si/no
- ii. Localización : TVP proximal,/TVP distal/EP

2. Eventos adversos relacionados con el tratamiento

- i. Si/no (registrar en apartado específico)

- ii. Sí/no (registrar en apartado específico)
- 3. En caso de antivitamina K, porcentaje de determinaciones de INR en rango terapéutico (2-3)
- 4. Dímero D (ng/ml)
- 5. PCR (mg/dl)
- 6. Fibrinógeno (mg/dl)
- 7. Trombosis residual (eco doppler)
 - i. Si/no
 - ii. Eco no realizada
- 8. ¿Se ha realizado estudio de trombofilia?
 - i. Si/no
 - ii. Resultado
- 9. Síndrome postrombótico: si/no
- 10. Nuevas enfermedades diagnosticadas
 - i. Tipo
 - ii. Fecha de diagnóstico

Financiación del estudio

Convenio de Colaboración Empresarial en Actividades de Interés General, de conformidad con lo establecido en el artículo 25 de la Ley 49/2002 de régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo, suscrito por Laboratorios Farmacéuticos Rovi y la Fundación Ramón Domínguez

Bibliografía

1. Uresandi F, Monreal M, García Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, Zamorano JL, Jiménez S, Lozano F, Romera A, Jiménez D. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2013; 49(12):543-47
2. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, 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 in 1626 patients. *Haematologica*. 2007 Feb; 92(2):199-205.
3. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014 Feb 19;311(7): 717-28.
4. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:275-81.
5. Khan S, Springmann V, Schulman S et al. Pattern of management and adherence to venous thromboembolism (VTE) treatment guidelines in a national prospective cohort study of VTE management in the Canadian outpatient setting: The Recovery Study *Thromb Haemost*. 2012 Sep;108(3):493-8
6. Tullett J, Murray E, Nichols L, Holder R, Lester W, Rose P, Hobbs FD, Fitzmaurice D. Trial Protocol: a randomised controlled trial of extended anticoagulation treatment versus routine anticoagulation treatment for the prevention of recurrent VTE and post thrombotic syndrome in patients being treated for a first episode of unprovoked VTE (The ExACT Study). *BMC Cardiovasc Disord*. 2013 Mar 9; 13:16