

IV FORUM MULTIDISCIPLINAR de la Enfermedad Tromboembólica

8-10 Mayo 2008 · Centro de Congresos · Ciutat d' Eix / Elche · Alicante



FUENTE
Taller para el Estudio
de la Enfermedad Tromboembólica en España

Capítulo Español
de Flebología

**Caso clínico:
Varón con embolia pulmonar de
Repetición que sangra durante
el tratamiento**

**Ángel Luis Sampérez Legarre
Hospital Reina Sofía Tudela, Navarra**

Caso clínico

Paciente varón de 44 años sin antecedentes familiares ni personales de interés, fumador de 40 c/d y bebedor de 40 gr/alcohol

Historia: Ingresa por presentar desde hace 10 días dolor torácico en hemitórax izdo, de características pleuríticas acompañado de fiebre de 38° y ligera tos sin expectoración. En tratamiento con cefuroxima no había mejorado

Exploración: TA 140/80 eupnéico, AC: normal; AP crepitantes e hipoventilación en base izda.; Abdomen: sin alteraciones; EEl: sin edemas con pulsos presentes.

Analítica: Hemograma normal. Coagulación normal.

Bioquímica: GOT: 35, GPT: 71(<44), GGT:76(<46),

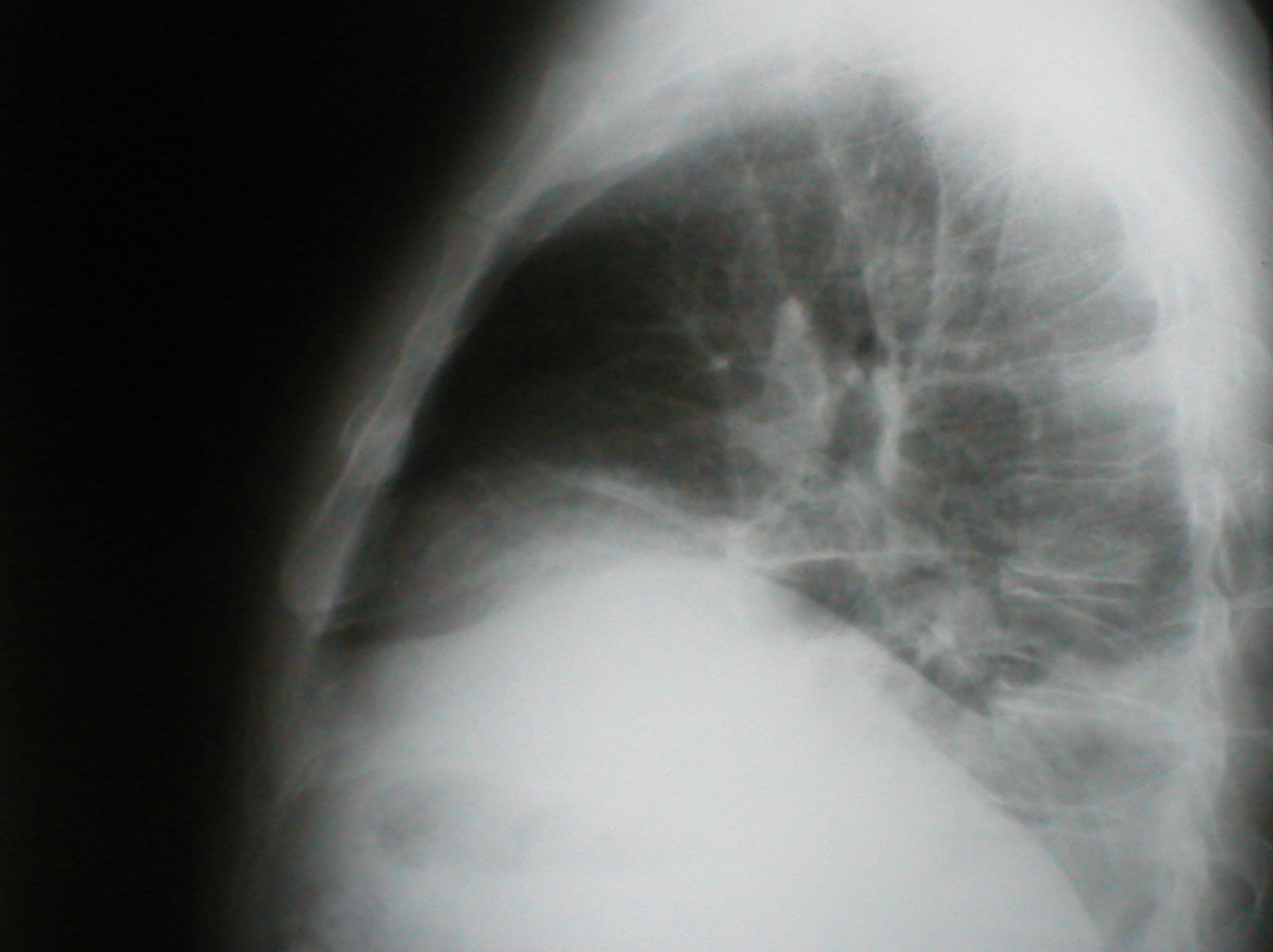
Microbiología: Hemocultivos (-). Cultivo de esputo (-), Serologías para neumonías (-), antigenuria Neumococo y legionella(-)

Rx de tórax: Elevación de hemidiafragma izdo con atelectasia subsegmentaria y condensación basal izda. pinzamiento seno costofrénico

ECG: Ritmo sinusal sin alteraciones

Evolución: se inició tratamiento con levofloxacino con mejoría progresiva siendo dado de alta al 6° día, con diagnóstico de **Neumonía basal izda.** No se realizó profilaxis anti-trombótica.





Caso clínico

A los 4 días del alta acude de nuevo a Urgencias con dolor e inflamación en EID, refiriendo disnea de esfuerzo de GF I.

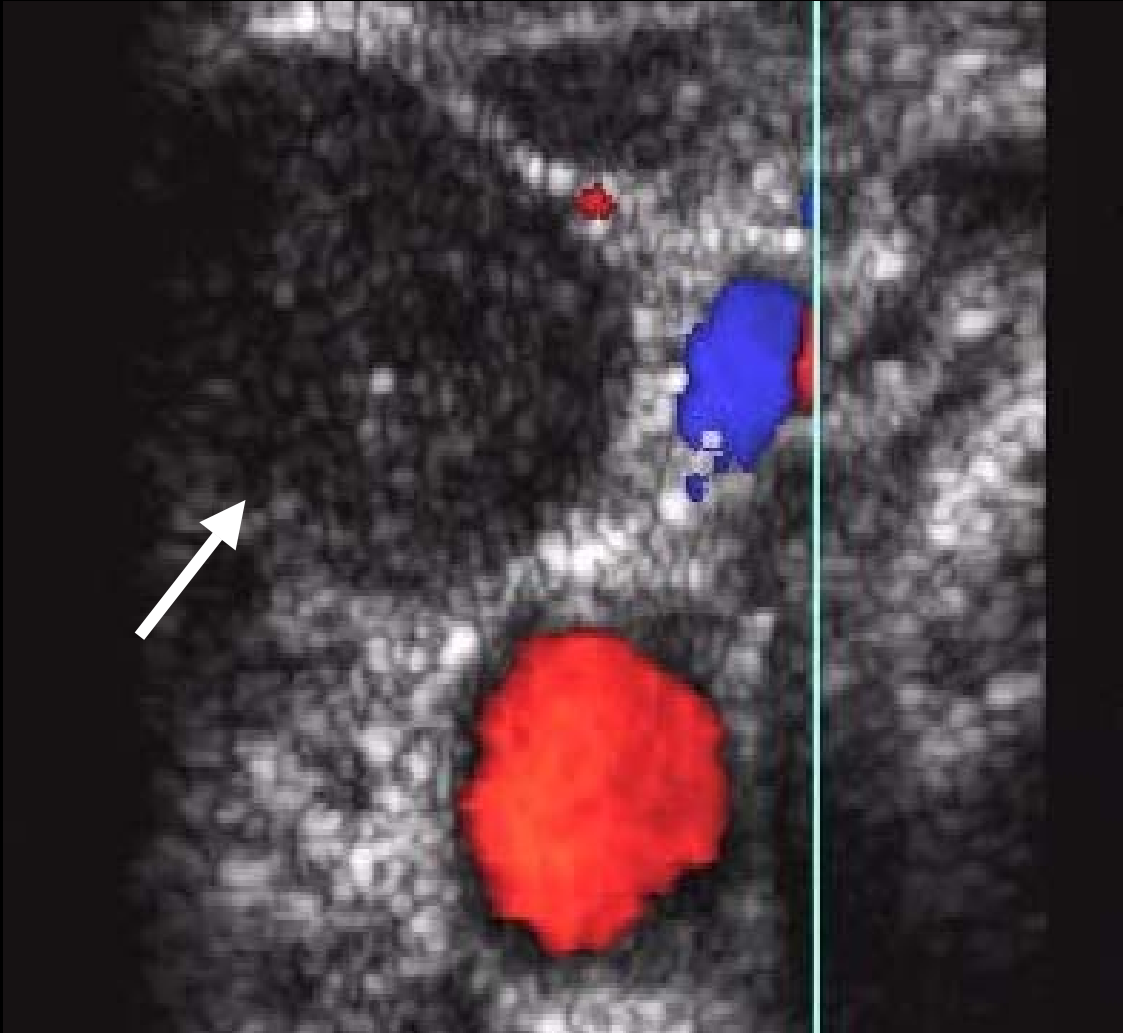
Exploración: Eupnéico, Crepitantes e hipoventilación en base izda.
EID: Edema, enrojecimiento y **aumento de calor local hasta raíz de muslo**. SO2 95%

Coagulación: ATTP e INR normal, Dímero-D: 1400

Rx de tórax: similar a la previa

Eco-doppler de EEII: En EID falta de compresibilidad de vena poplítea, y femoral con ausencia de flujo y ocupación por material hipoecogénico sugestivo de trombosis.

Angio-TAC: Áreas de atelectasia segmentaria basal bilateral. Defectos de replección intraluminales en ramas segmentarias, y subsegmentarias basales bilaterales.



SN -94.5mm

+00.0°

3mm / 1.5:1

40.0cm

x= -0.31cm

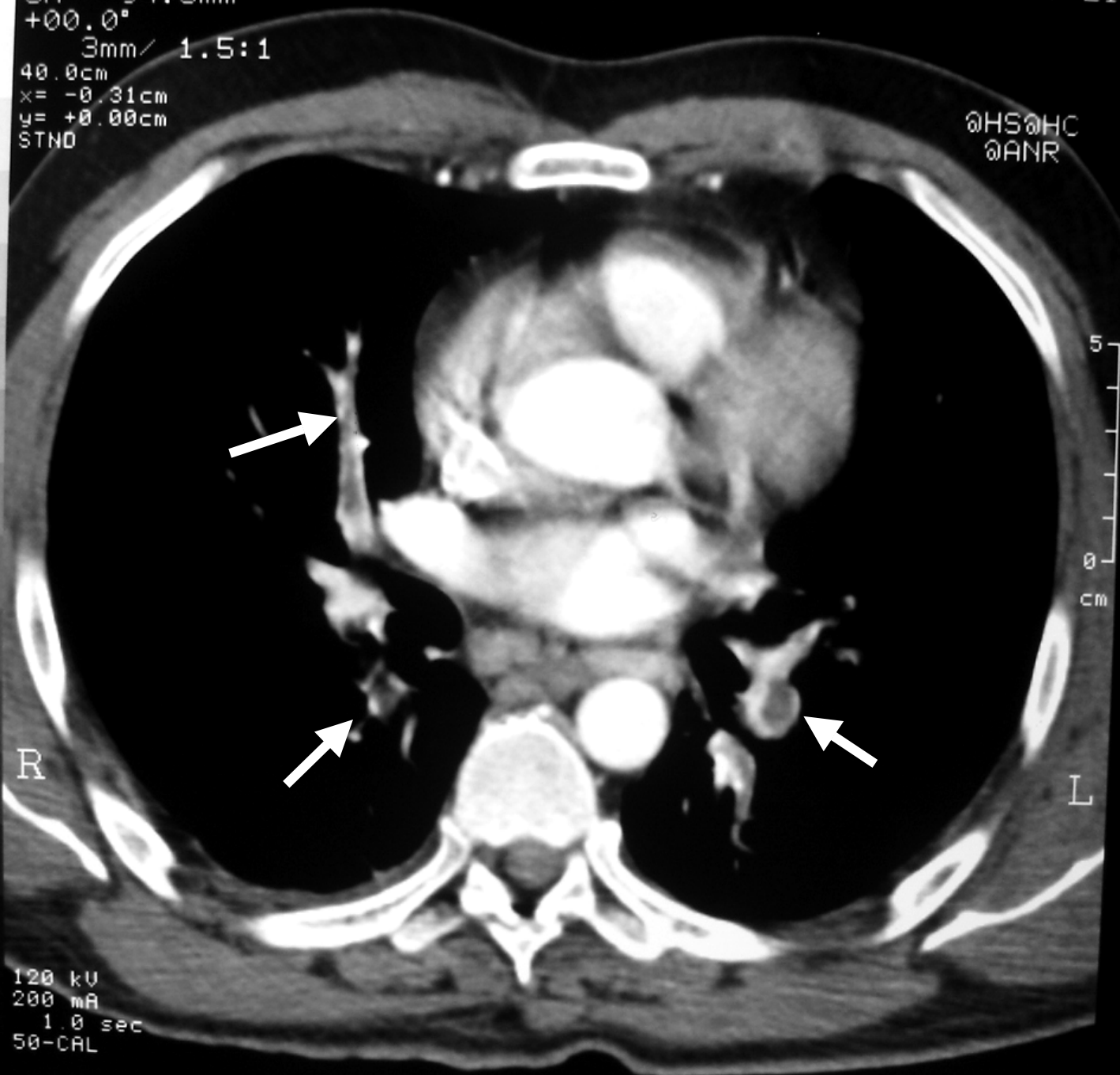
y= +0.00cm

STNO

21

2001/07/08 13:47:21

@HS@HC
@ANR



5
0
cm

R

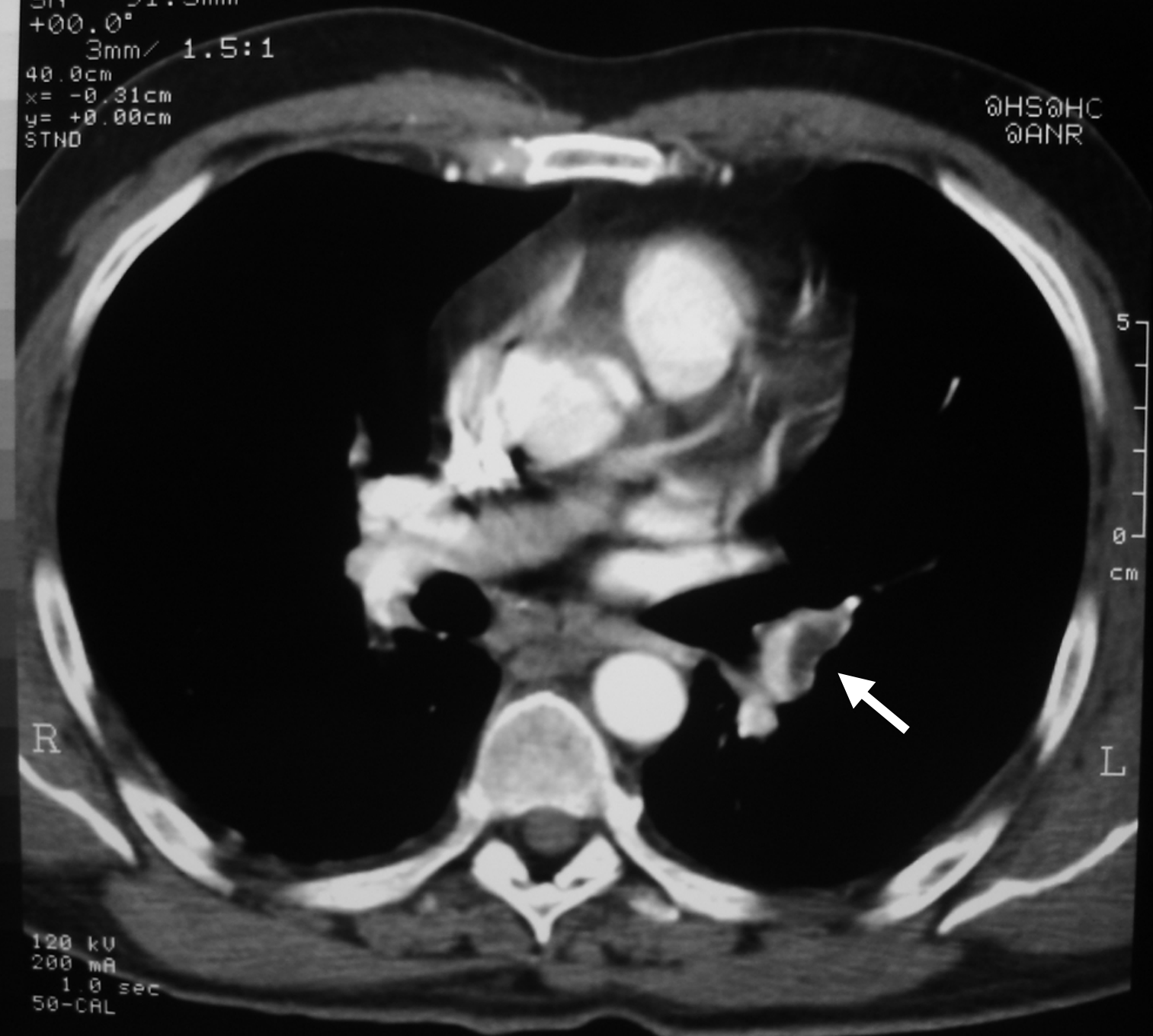
L

120 kV
200 mA
1.0 sec
50-CAL

MAG: 1.5 x= +0.31cm y= -1.09cm P

SN -91.5mm
+00.0°
3mm/ 1.5:1
40.0cm
x= -0.31cm
y= +0.00cm
STND

0HS0HC
0ANR



5
0
cm

R

L

120 kV
200 mA
1.0 sec
50-CAL

MAG: 1.5 x= +0.31cm y= -1.09cm P
WW500 WL150

Cuestiones para el debate

En el primer ingreso:

¿Deberíamos haber realizado profilaxis de ETE? ¿Tiene factores de riesgo?

Referencias

En los pacientes médicos agudos se recomienda profilaxis por encima de 40 años, en aquellos con:

- Fallo cardiaco
 - Enfermedad respiratoria grave
 - Encamamiento de más de 3 días por alguna de estas razones:
 - Sepsis, enf neurológica aguda, E.I. intestinal, ETE previo, cáncer activo (Geerts W.H. Chest. 2004;126S:(338S-400S).
- No había factores de riesgo suficientes que condicionaran la utilización de profilaxis.
- A la vista de la evolución posterior probablemente se trataba de un episodio de TEP ya durante el primer ingreso

Cuestiones para el debate

Se trata de un episodio de TVP y TEP en un paciente joven, con escaso riesgo de sufrir una hemorragia,

¿Cómo deberíamos de tratar a este paciente en la fase aguda?

- ¿trombolisis?
- ¿heparina no fraccionada?
- ¿HBPM?

Referencias

- **Los agentes trombolíticos** disuelven el trombo más rápidamente que los anticoagulantes, sin embargo provocan más problemas hemorrágicos y no queda claro que a largo plazo los resultados sean mejores, **quedando reservados** para aquellos pacientes que tienen riesgo vital y escaso riesgo de sangrado.

En el estudio ICOPER la trombolisis en TEP masivo, no demuestra beneficio en mortalidad ni retrombosis a los 90 días (**Kucher N. Circulation. 2006;113:577-582**)

- **Habitualmente se empieza con HBPM** que es tan eficaz como la HNF causa menos hemorragias y menos trombocitopenias y osteoporosis.

Se continúa con ACO manteniendo el INR entre 2-3

Caso clínico

Se inició tratamiento con HBPM y anticoagulantes orales, retirándose la heparina al 6º día continuando con los dicumarínicos. También se prescribió una media de compresión fuerte. Se le dio el alta hospitalaria al 7º día y se citó para revisión en tres meses

Cuestiones para el debate

Nos hallamos ante un cuadro de ETE idiopático ya que no existen factores desencadenantes para este episodio.

¿Cuánto tiempo deberíamos de prolongar la anticoagulación en este paciente?

Referencias

- Aunque la duración óptima de la terapia es un punto controvertido, la duración mínima debe de ser de 3 meses en aquellos casos en los que hubo un factor desencadenante transitorio (cirugía etc), y entre 6-12 meses mínimo, en los casos idiopáticos o con factores de riesgo mínimos.

Características del paciente	Riesgo anual de recurrencia	Duración
Factor de riesgo transitorio o reversible	3%	3 meses
Factor de riesgo menor	5%	6 meses
Evento idiopático o trombofilia de bajo riesgo	<10%	6-12 meses
Evento idiopático o trombofilia de alto riesgo	>10%	indefinida
Más de un evento o cáncer activo	>10%	indefinida

Cuestiones para el debate

Antes de decidir retirar la anticoagulación

¿Nos puede ayudar tomar la decisión el realizar algún tipo de prueba para descartar un riesgo incrementado de recurrencia?

- Eco-doppler
- APTT
- T° de generación de la trombina...

Referencias

- Determinación del Dímero-D: 37% lo tienen elevado. La OR de retrombosis de 2.27 con respecto a los que lo tienen normal. (Palareti G. N.Engl. J. Med. 2006; 355:1780-9)
- Realización de ecografía para detectar trombosis residual. Se demuestra un incremento del riesgo de 2.4 veces (Prandoni P. Ann intern med. 2002; 137:955-960)
- Medida de la generación de trombina. Test sencillo, con un cut-off de 400 hallan 2/3 de los pacientes con bajo riesgo de desarrollar recidiva. A los 4 años hasta un 20% de los que tienen más de 400 desarrollarán ETE (Hron G. JAMA 2006; 296:397-402)
- El ratio de APTT<95 supone un riesgo de recurrencia de 2 (Legnani C. Br J Haematol 2006; 134:227-232)

Caso clínico

Se le vio en consulta a los 3 meses se encontraba bien y se recomendó prolongar la anticoagulación hasta los 6 meses solicitando estudio de trombofilia una vez retirada la AC durante un mes.

Un mes y medio después de haber suspendido el Tto anticoagulante acude a urgencias por un episodio de 24 h de evolución de **fiebre de 38°**, **dolor torácico** en hemitórax decho, y disnea de GFII.

Exploración: TA: 130/80. Eupnéico, AC: normal, Crepitantes en ambas bases pulmonares, EEII: normales.

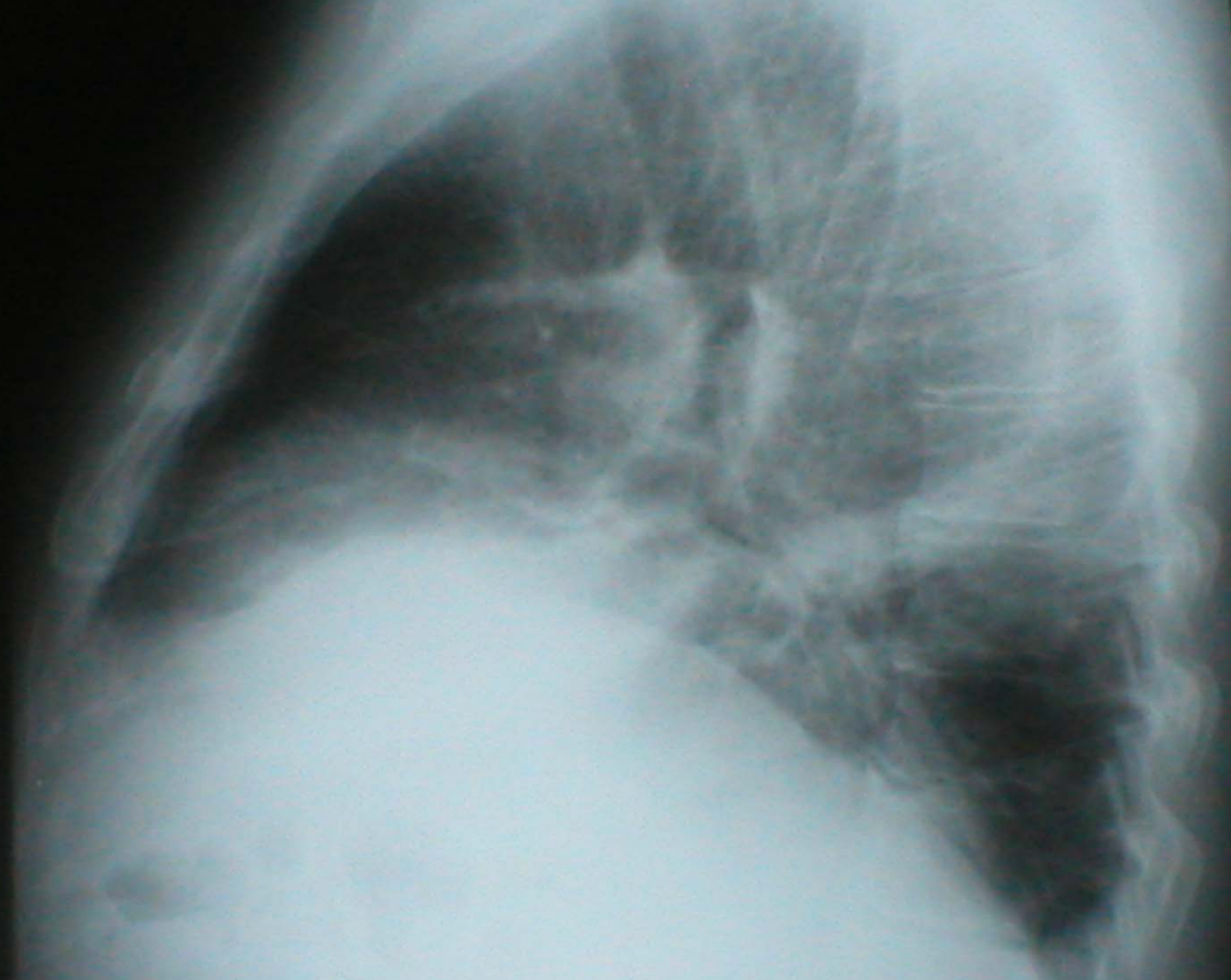
Analítica: hemograma, bioquímica y coagulación normales.
Dímero-D:1890

Gasometría pO₂:70, pCO₂: 33, SO₂: 95%.

Rx de Tórax: condensación basal decha. Con atelectasia

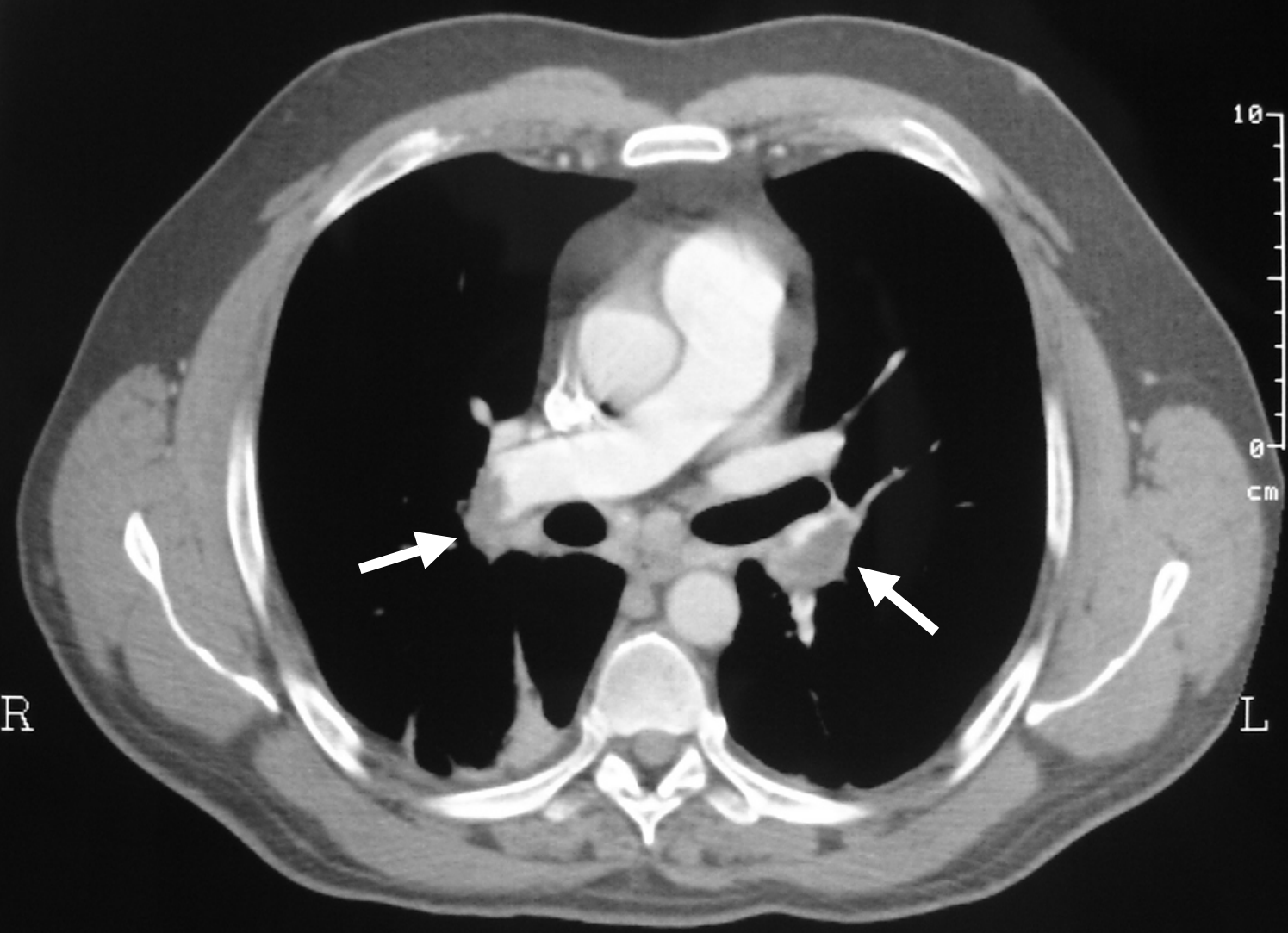
TAC: defectos de replección en arteria principal decha, y arterias segmentarias de ambos lados y de língula, de mayor extensión que en el estudio previo lo que sugiere recidiva





3mm/ 1.5:1
40.0cm
x= +0.00cm
y= +0.00cm
STND

0HS0HC
0ANR



R

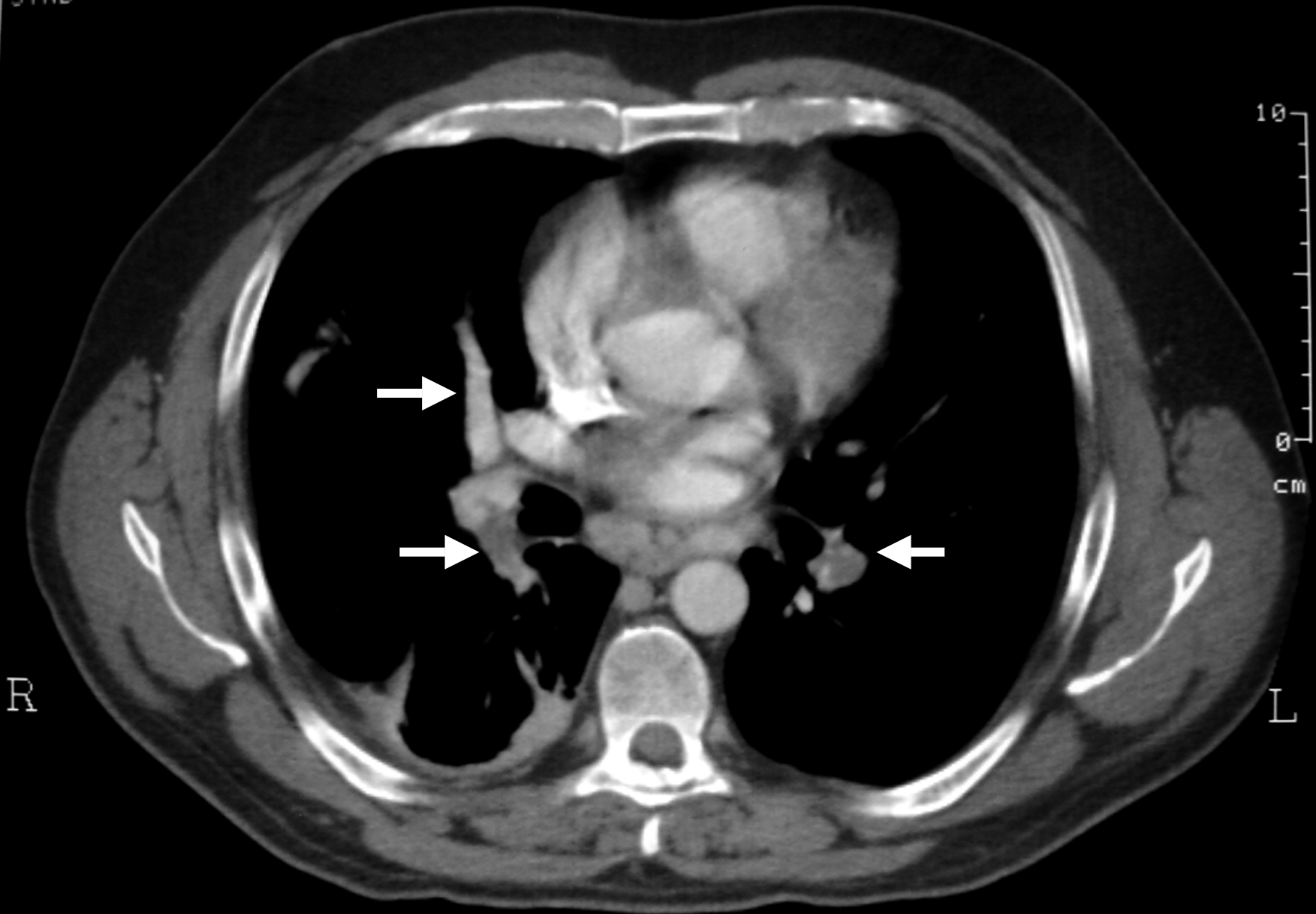
L

120 kV
200 mA
1.0 sec
50-CAL

D

X = +0.00cm
u = +0.00cm
STND

0AS0HC
0ANR



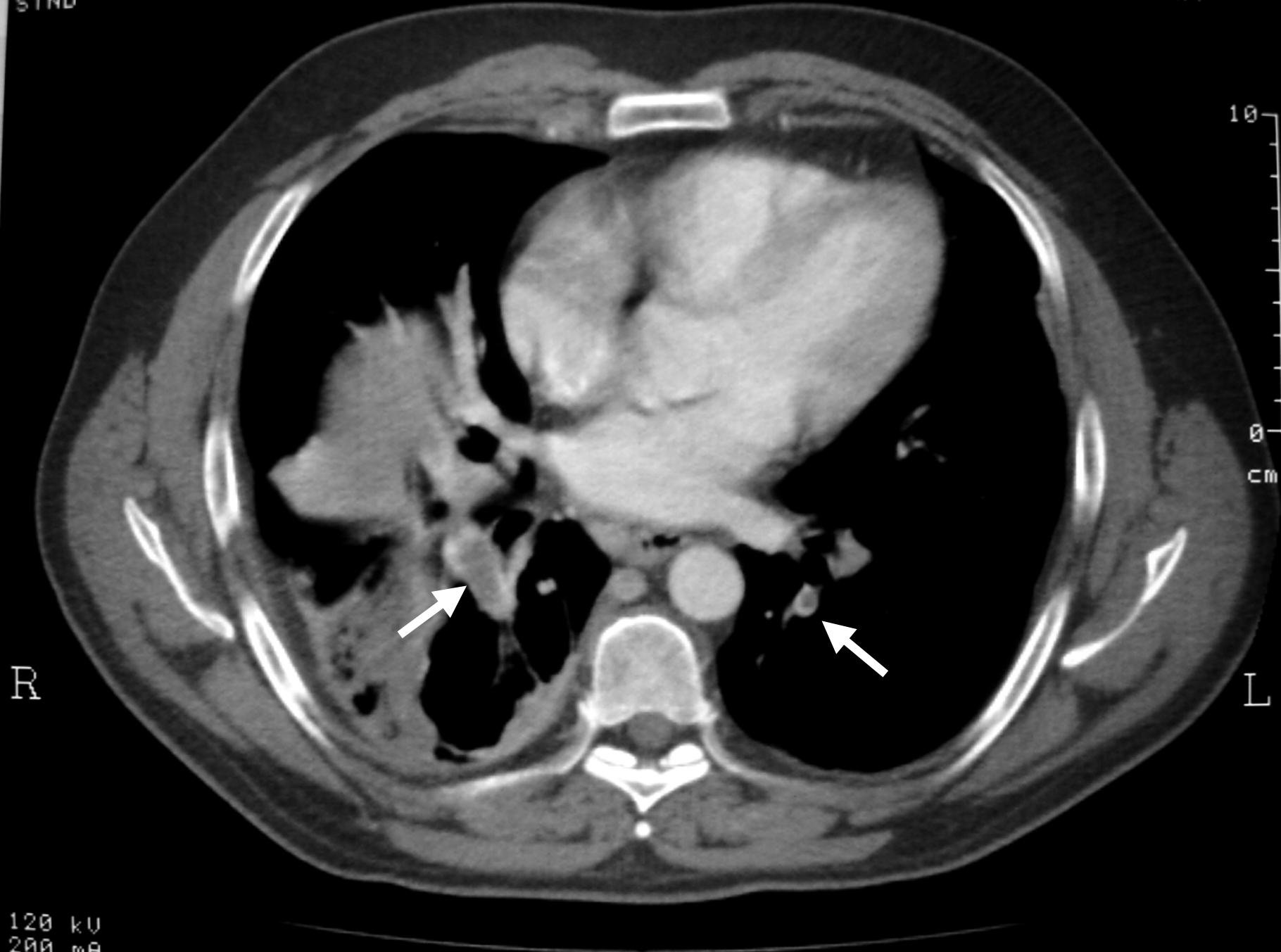
10
0
cm

R

L

120 kV
200 mA
1.0 sec
50-CAI

STND



10
0
cm

R

L

120 kV
200 mA
1.0 sec
50-CAL

Cuestiones para el debate

Ante el episodio de recurrencia habría que sospechar que el paciente tiene probablemente algún factor de riesgo permanente para ETE

¿Qué deberíamos de tratar de descartar?

Referencias

- En la mayoría de los trabajos **el cáncer**, es la patología que se asocia con más frecuencia al riesgo de recurrencia 3 o más veces después de suspender la AC (**Heit JA, Arch Intern. Med 2000;160:761-8**).
- En los pacientes que ya han dejado la profilaxis secundaria, si excluimos el cáncer, el riesgo de recurrencia está incrementado en pacientes en los que el episodio de ETE fue idiopático OR 2.3, en pacientes con **trombofilia OR 2**, No hubo diferencias en cuanto a sexo. (**Prandoni P Haematologica 2007;92:199-205**).
- Los pacientes que tienen recurrencias mientras continúan con profilaxis secundaria son más a menudo, varones, más jóvenes con **cáncer en un 31% y trombofilia en un 54%** de los testados siendo la más frecuente la presencia de Ac AFL (**Lobo JL. Br J Haematol. 2007;138:4003**).
- En los pacientes con cáncer oculto descubierto en los primeros tres meses de Tto Ac este se asoció a un riesgo incrementado de recidiva (OR 6.1) (**Trujillo-Santos J. J Thromb Haemost 2008; 6:251-5**)

Referencias

- Un factor de riesgo que se añade a los anteriores y que parece tener una gran relevancia es el sexo masculino, en 2 recientes trabajos, se ha demostrado que esto supone un riesgo añadido con una OR de 1.6 hasta 3.6.
- Hasta el punto de que algunos autores sugieren Tto indefinido

McRae S. Lancet 2006;368:371-378

Kyrle P.A. N Engl J. 2004;350:2558-2563

Caso clínico

Se había realizado un estudio de trombofilia, que puso de manifiesto una deficiencia de Proteína C. Reiniciándose la anticoagulación primero con HBPM y posteriormente con dicumarínicos, siendo de nuevo dado de alta.

Cuestiones para el debate

¿Qué papel ocupan las trombofilias en el pronóstico del riesgo de recurrencia?

¿A qué pacientes deberíamos de realizar un test de trombofilia?

¿En quienes deberíamos mantener la anticoagulación?

Referencias

- Se asume en líneas generales que un test positivo aumenta el riesgo de recurrencia pero esto no está completamente demostrado. No hay indicaciones unívocas para realizar un test a un paciente o a sus familiares. (Kearon C, J Thromb Throbolysis 2001; 12: 59-65)

Evidencias

- El estudio EPCOT demuestra un 5% de recurrencias entre pacientes con trombofilia, similar al riesgo general. El riesgo más aumentado se encuentra entre pacientes **varones con déficits de anticoagulantes naturales o múltiples defectos y mujeres con déficit de antitrombina III** (Vossen C. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1992-7)
- Un meta-análisis sobre el riesgo relativo que comporta para la recidiva de ETE ser portador heterocigoto del FVL y de la mutación G20210A de la Protrombina demuestra que es 1.3 y 1.4 por lo que no se recomendaría una prolongación de la AC (Khoon W. *Arch Intern Med* 2006;166:729-736).
- Los factores clínicos (Sexo varón, uso de anticonceptivos, ETE idiopática), son probablemente más importantes que el laboratorio en la determinación del riesgo de recurrencia. No encuentran aumento del RR en pacientes con FVL, mutación G20210A, aumento de niveles de factores VII, IX, XI o hiperhomocistinemia (Christiansen SC. *JAMA* 2005;293:2352-8)

Incidencia de recurrencias según el tipo de trombofilia

	personas/año	hombres	mujeres
Todos los casos.....	5.0%	9.6%	2.8%
↓ de Prt C.....	5.1%	10.8%	2.9%
↓ de Prot S.....	6.5%	10.5%	3.1%
↓ de AT III.....	10.5%	11.6%	9.5%
FVL.....	3.5%	7.2%	2.2%
Múltiples defectos...	..5%	10.7%	2.1%

Referencias

- El estudio EPCOT demuestra un 5% de recurrencias entre pacientes con trombofilia, similar al riesgo general. El riesgo más aumentado se encuentra entre pacientes varones con déficits de anticoagulantes naturales o múltiples defectos y mujeres con déficit de antitrombina III (Vossen C. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:1992-7)
- Un meta-análisis sobre el riesgo relativo que comporta para la recidiva de ETE ser portador heterocigoto del FVL y de la mutación G20210A de la Protrombina demuestra que es 1.3 y 1.4 **por lo que no se recomendaría una prolongación de la AC** (Khoon W. Arch Intern Med 2006;166:729-736).
- Los factores clínicos (Sexo varón, uso de anticonceptivos, ETE idiopática), son probablemente más importantes que el laboratorio en la determinación del riesgo de recurrencia. **No encuentran aumento del RR en pacientes con FVL, mutación G20210A, aumento de niveles de factores VII, IX, XI o hiperhomocistinemia** (Christiansen SC. JAMA 2005;293:2352-8)
- No queda claro. Habría que hacer más estudios prospectivos

Cuestiones para el debate

¿Qué papel ocupan las trombofilias en el pronóstico del riesgo de recurrencia?

¿A qué pacientes deberíamos de realizar un test de trombofilia?

¿En quienes deberíamos mantener la anticoagulación?

- Aunque hay trabajos y hospitales donde se hace a todos los pacientes en otros se propugna su realización sólo en determinados casos:
 - H^a familiar de ETE
 - Pacientes <de 45 años
 - ETE recurrente
 - TVP en lugar poco habitual (mesentérica, renal, hepática,...)
 - ETE idiopática
 - Casos resistentes a heparina (deficiencia de AT-III)
 - Necrosis cutánea por AO (déficit de proteína C o S)

Referencias

Del trabajo de Roldan V. sobre más de 21000 pacientes del RIETE se infieren las siguientes conclusiones:

- La eficiencia de la determinación es mucho mayor en **pacientes más jóvenes** donde uno de cada 2 menores de 50 años, tuvo una determinación positiva. Mientras que en los mayores de 50 fue 1 de cada 4. Los pacientes en los que se encontró una alteración trombofílica, eran 10 años más jóvenes.

Estos resultados son independientes de que se tratara de un evento idiopático o secundario y de que fuera el primer evento o una recurrencia

Los pacientes con más de una trombofilia, desarrollaron la ETE a una edad más temprana y tuvieron un curso más agresivo

Cuestiones para el debate

¿Qué papel ocupan las trombofilias en el pronóstico del riesgo de recurrencia?

¿A qué pacientes deberíamos de realizar un test de trombofilia?

¿En quienes deberíamos mantener la anticoagulación?

Incidencia de recurrencias según el tipo de trombofilia

	personas/año	hombres	mujeres
Todos los casos.....	5.0%	9.6%	2.8%
↓ de Prt C.....	5.1%	10.8%	2.9%
↓ de Prot S.....	6.5%	10.5%	3.1%
↓ de AT III.....	10.5%	11.6%	9.5%
FVL.....	3.5%	7.2%	2.2%
Múltiples defectos... ..	5%	10.7%	2.1%

Caso clínico

A los 3 meses acude a urgencias tras haber presentado un episodio presincopal, con hipotensión, palidez, y sudoración, evidenciándose la emisión de heces melénicas. Había iniciado tratamiento con Ibuprofeno 5 días antes, a raíz de un cuadro de lumbalgia.

Analítica: Hto 26% Hb 8 gr/dl. APTT:25''; INR 2.2

Gastroscoopia: No se aprecian restos hemáticos. A nivel de mucosa gástrica en cuerpo y más en antro, pequeñas ulceraciones superficiales de unos 3-4 mm de diámetro sin evidencia de sangrado actual.

Se realizó transfusión de 2 concentrados de hematíes.

Incidencia de hemorragias

Las complicaciones hemorrágicas mayores en pacientes anticoagulados por ETE suponen un 2% anual. De ellas un 10% son mortales.

En pacientes menores de 65 años el riesgo anual es de 1%, en pacientes mayores de 75 años del 5%

El riesgo de complicación hemorrágica es mayor al comienzo del tto anticoagulante

Riesgo de sangrado

- ✓ Intensidad de anticoagulación INR entre 2-3. Por cada punto por encima del óptimo se dobla el riesgo de hemorragia
- ✓ Uso de fármacos que interfieren con la coagulación: antiagregantes, AINES, amiodarona
- ✓ Características de los pacientes
 - Edad (5% anual en >75 años)
 - Cáncer (3 veces más). También en los casos de cáncer oculto (Trujillo-Santos J. J Thromb Haemost 2008;6:251-5)
 - HDA reciente
 - Hemorragia cerebral o ACV previos
 - Comorbilidades
- ✓ Al comienzo del Tto Ac. El primer mes 3% de hemorragias mayores.
- ✓ Falta de cooperación del paciente

Cuestiones para el debate

¿Podemos estimar la probabilidad de riesgo de sangrado en pacientes concretos?

Referencias

En un reciente trabajo basado en el RIETE, se han detectado 6 variables de riesgo independientes con las que construir una escala de valoración del riesgo, validándolas luego en otra muestra del mismo registro.

Las variables confirmadas por análisis multivariante son:

- Edad > 75
- Sangrado reciente
- Cáncer
- Niveles elevados de creatinina
- Anemia
- Diagnóstico de TEP

Asignando un punto a cada variable se evidencia:

- Pacientes con bajo riesgo ≤ 1 pto0.9% hemorragia mayor
- Pacientes con riesgo intermedio 2-3 ptos3.9% hemorragia mayor
- Pacientes con riesgo alto ≥ 4 ptos.....7.0% hemorragia mayor

Cuestiones para el debate

¿Qué hacemos ante un episodio de hemorragia grave?

Actuación ante un caso de hemorragia

- ✓ Suspender la anticoagulación
- ✓ Modificar dosis del anticoagulante
- ✓ Cambiar el tipo de anticoagulante
- ✓ Poner un filtro en vena cava

Pero existe poca información sobre la mejor estrategia.

Referencias

En la serie del RIETE* sobre 17368 casos:

417 (2.4%) hemorragias mayores en los 3 primeros meses y 0.5% de mortalidad. (El 79% ocurrió en el primer mes.)

- El 69% discontinuó la AC
- En un 18% no se modificó el Tto
- En un 9.1% se colocó un filtro en la cava (que se asoció a una baja tasa de muerte por hemorragia)

33% fallecieron (18% de la hemorragia y 6.7% de resangrado)

La hemorragia más frecuente fue la digestiva 36% y la intracraneal la que más mortalidad causó.

Dependiendo de los riesgos de cada paciente la anticoagulación fue restablecida en una media de 3 días

* Nieto JA. J Thromb Haemost. 2006;4 (11):2367-72

Cuestiones para el debate

¿Cuándo deberíamos implantar un filtro en la cava y qué tipo de filtro?

Filtros en vena cava

- Indicaciones
 - Contraindicación para la AC
 - Complicación del Tto AC
 - Imposibilidad de lograr una adecuada AC
 - TEP recurrente a pesar de correcta AC
- Otras indicaciones propuestas
 - Cuando hay que realizar una intervención o un procedimiento.
 - Ante la existencia de trombo flotante ileo-femoral
 - Profilaxis de TEP en cirugía traumatológica
 - Tratamiento de ETE en pacientes con cáncer
 - Tto en pacientes con TVP y escasa reserva cardiopulmonar
 - Tto de ETE en el embarazo
 - Tto de ETE en trasplantados

Referencias

En un trabajo sobre 220 pacientes (Mismetti P. *Chest* 2007;131:223-229), se pusieron **filtros recuperables** hasta en 10% de los casos de ETE. La mayoría por contraindicación para la AC 27% y para la realización de procedimientos 38%

Un 24% tuvo enfermedad recurrente a pesar del filtro en 18 meses de seguimiento 2.3% murieron por TEP recurrente

Los filtros recuperables pueden ser retirados varios meses después incluso hasta 1 año

Desde 1979-99 el número de filtros pasó de 2000 a 49000/año. (Stein PD. *Arch Intern Med.* 2004;164:1541-45)

En el PREPIC Study Group (*Circulation.* 2005;112:416-422.) tras 8 años de seguimiento no hay diferencias de mortalidad. Hay más TVP con los filtros y más TEP con la AC.

Sin embargo no nos ayuda a saber si son realmente útiles en las situaciones indicadas.

Hay que hacer trabajos prospectivos randomizados bien diseñados para saber con precisión las indicaciones idóneas de los filtros

Se trata de un paciente joven donde la hemorragia ha tenido un factor coadyuvante, con aparente poco riesgo de resangrado aunque sí de retrombosis.

Tal vez lo indicado fuera filtro recuperable en vena cava y nueva anticoagulación transcurrido un tiempo.

Caso clínico

Se retiró temporalmente la anticoagulación que volvió a reintroducirse al cabo de 48 h al comprobar la ausencia de sangrado. Primero con HBPM y al 2^a día con AVK, con buena evolución sin evidencia de sangrado dándole de alta al 7^o día de ingreso.

Referencias

Indicaciones para la AC permanente

- ↓de Proteína C y S y antitrombina III
- Ac AFL permanentes
- FVL y mutación 20210A de la Protrombina homocigotos
- FVL y mutación 20210A de la Protrombina heterocigotos dobles
- Cáncer avanzado
- Episodios idiopáticos recurrentes

El paciente continúa anticoagulado 7 años después del episodio de TEP está asintomático, realiza vida normal y no presenta S. postflebítico ni datos de hipertensión pulmonar

Conclusiones

- ❖ Disponemos de varias exploraciones o determinaciones que nos pueden alertar sobre un riesgo de recurrencia de ETE incrementado.
- ❖ Deberíamos centrar la búsqueda de trombofilias en determinados pacientes, jóvenes con eventos idiopáticos etc. y anticoagular de forma permanente sólo aquellos casos en que realmente el riesgo de recidiva supera claramente al riesgo de hemorragia.
- ❖ Probablemente debiéramos utilizar más los filtros en cava en los casos con indicación establecida.
- ❖ Utilizar escalas para estimar el riesgo de sangrado, facilitaría la mejor utilización de la AC. Sopesando el riesgo-beneficio de la misma.
- ❖ Los trabajos derivados del RIETE proporcionan información válida para responder a muchas cuestiones de índole práctico que se plantean en los pacientes con ETE

Referencias





Referencias

