

Escalas de predicción de recurrencias en pacientes con ETV idiopática

Dra. Raquel Barba Martín
Servicio de Medicina Interna
Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles.
Madrid

Introducción

- La **duración óptima** del tratamiento anticoagulante en pacientes con un primer episodio de enfermedad tromboembólica (ETV) que aparece sin antecedentes de riesgo (idiopática) es controvertida.
- Al **suspender la anticoagulación** tras 3-6 meses de tratamiento el riesgo de recurrencia el primer año oscila entre 5-27%, y el segundo año es del 5%, estimándose un riesgo anual del 2-3.8% por cada año.
- La tasa del **mortalidad** para la ETV recurrente es del 5-13%
- La anticoagulación indefinida previene las recurrencias, pero el **riesgo de sangrado mayor** en los pacientes que mantienen la anticoagulación es del 0.9-3% por año con una tasa de mortalidad del 15%

Introducción

- EL **beneficio neto de la anticoagulación** indefinida varía con el tiempo (**riesgo de recurrencia/riesgo de sangrado**)
- El riesgo de recurrencia puede ser menor en ciertos pacientes.
 - ✓ Se sabe que las **mujeres** tienen un riesgo de recurrencia de un 45% menos que los hombres (riesgo acumulado en tres años 12% vs 22%)
 - ✓ Los pacientes con un **D-dímero negativo** o normal tienen un 60% menos de riesgo que los que tienen un D-dímero positivo (23.5% vs 8.9% riesgo anual), si el D-dímero se mide tras suspender la anticoagulación

Introducción

Por lo tanto al menos en algunos subgrupos de pacientes, el riesgo de recurrencia se aproxima o supera al riesgo anual de sangrado mayor que es de 1-3% en grupo total y del 5% en los ancianos.



Identificar subgrupos de pacientes con un riesgo anual de recurrencia de menos del 3% puede ayudar a los médicos a decidir que pacientes pueden suspender la anticoagulación sin problemas.

Estrategias

Para identificar pacientes con alto riesgo de recurrencia y que se pueden beneficiar de anticoagulación más prolongada



D- Dímero



Trombosis residual



Guías de predicción



D-DÍMERO



Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

- El riesgo de recurrencia de un paciente con ETV idiopática y un D-Dímero negativo al final del tratamiento (tres meses) es de 3.5% anual
- El riesgo de recurrencia si el paciente tiene un D-Dímero elevado es de 8.9%
- Si se reintroduce la anticoagulación en pacientes con D-Dímero elevado el riesgo anual de recurrencia es de 2% y si no se hace el riesgo es de 10.9%

From: **D-Dimer Levels and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism**

JAMA. 2003;290(8):1071-1074. doi:10.1001/jama.290.8.1071

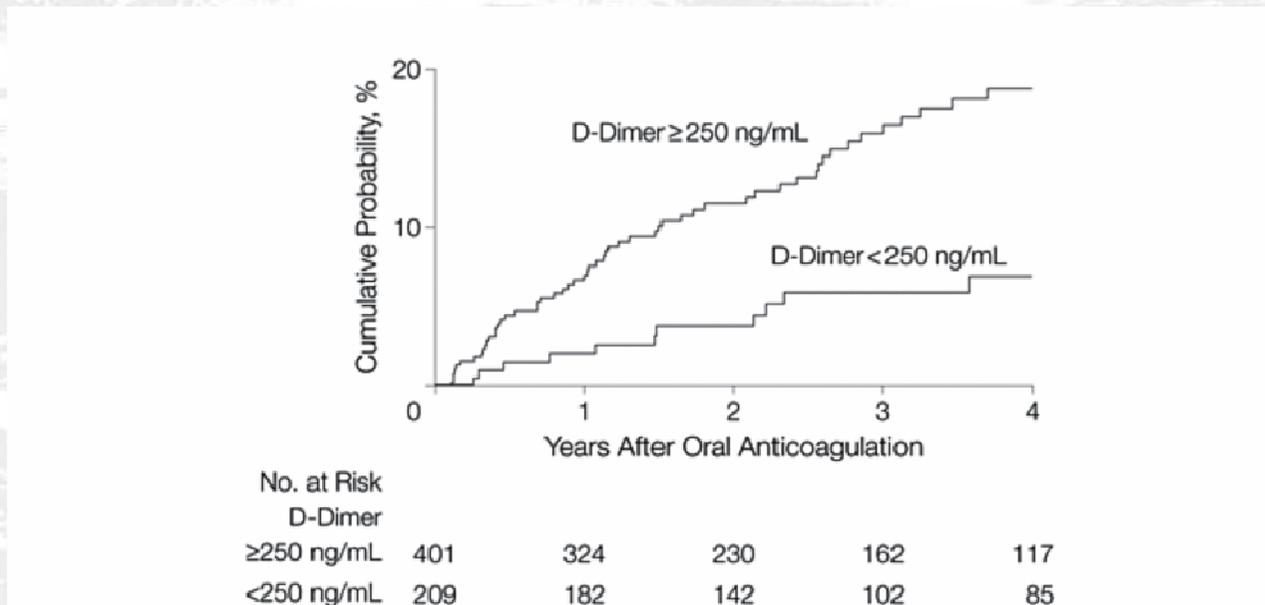


Figure Legend:

The probability of recurrent venous thromboembolism (VTE) was lower among patients with D-dimer levels of less than 250 ng/mL than among patients with higher levels (P = .001 by the Wilcoxon ranksum test and log-rank test).

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

D-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy

Gualtiero Palareti, M.D., Benilde Cosmi, M.D., Ph.D.,
Cristina Legnani, D.Sci., Ph.D., Alberto Toso, M.D., Carlotta Brusi, M.D.,
Alfonso Iorio, M.D., Vittorio Pengo, M.D., Angelo Ghirarduzzi, M.D.,
Corrado Pattacini, M.D., Sophie Testa, M.D., Antonie W.A. Lensing, M.D.,
and Armando Tripodi, D.Sci., Ph.D., for the PROLONG Investigators*

N Engl J Med 2006; 355: 1780-9

Trombosis residual

-Un estudio publicado en 2011 demostraba que existía mayor riesgo de recurrencia en pacientes con trombosis residual si se suspende el tratamiento.

Residual vein thrombosis for assessing duration of anticoagulation after unprovoked deep vein thrombosis of the lower limbs:
The extended DACUS study

Sergio Siragusa,^{1*} Alessandra Malato,¹ Giorgia Saccullo,¹ Alfonso Iorio,² Mauro Di Ianni,³ Clementina Caracciolo,¹ Lucio Lo Coco,¹ Simona Raso,¹ Marco Santoro,¹ Francesco Paolo Guarneri,¹ Antonino Tuttolomondo,⁴ Antonio Pinto,⁴ Iliana Pepe,⁵ Alessandra Casuccio,⁶ Vincenzo Abbadessa,¹ Giuseppe Licata,⁴ Giovan Battista Rini,⁵ Guglielmo Mariani,² and Gaetana Di Fede⁷

These results indicate that in patients without RVT, a short period of treatment with a VKA is sufficient; in those with persistent RVT, treatment extended to 2 years substantially reduces, but does not eliminate, the risk of recurrent thrombosis. *Am. J. Hematol.* 86:914–917, 2011. © 2011 Wiley-Liss, Inc.

Trombosis residual

TABLE III. Recurrent Venous Thromboembolism in Subgroups After VKA Discontinuation

Subgroups	RVT group (<i>n</i> = 258)		No-RVT group (<i>n</i> = 136)	
	No. of events/total (%)	No. per 100 person-years	No. of events/total (%)	No. per 100 person-years
Sex				
Male	15/131 (11.4)	11.4	2/72 (2.7)	2.7
Female	12/127 (9.4)	8.6	0/64 (0.0)	0.0
Age				
<65 years	11/139 (7.9)	7.9	0/78 (0.0)	0.0
≥65 years	16/119 (13.4)	13.4	2/58 (3.4)	3.4

RVT, residual vein thrombosis; VKA, vitamin-K antagonist.

Trombosis residual



Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

Resultado que no se confirma en todos los estudios

Residual Venous Obstruction, alone and in Combination with D-Dimer, as a Risk Factor for Recurrence after Anticoagulation Withdrawal following a First Idiopathic Deep Vein Thrombosis in the Prolong Study

B. Cosmi ^{a,*}, C. Legnani ^a, A. Iorio ^b, V. Pengo ^c, A. Ghirarduzzi ^d, S. Testa ^e, D. Poli ^f, A. Tripodi ^g, G. Palareti ^a, for the PROLONG Investigators (on behalf of FCSA, Italian Federation of Anticoagulation Clinics)^h

Trombosis residual

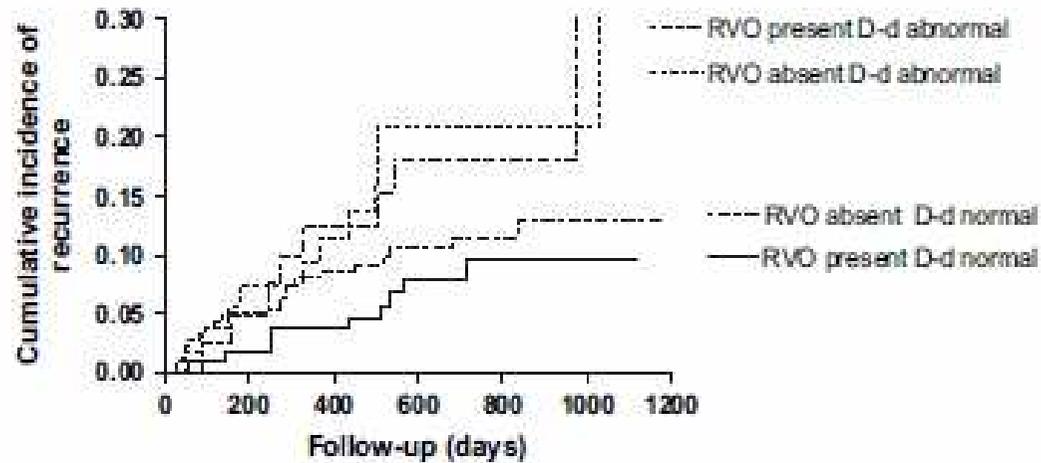


Figure 4 Cumulative incidence of main outcomes according to the combination of residual venous obstruction (RVO) and D-dimer (D-d).

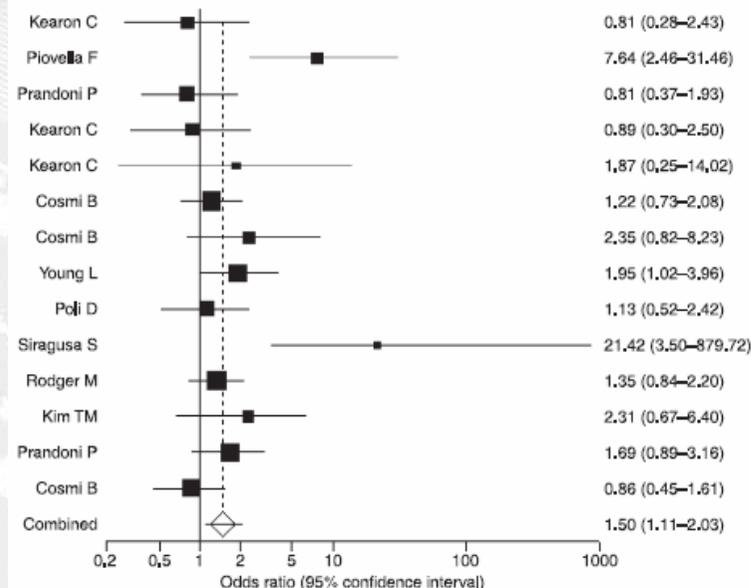
Trombosis residual

IN FOCUS

Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis

M. CARRIER,*† M. A. RODGER,*† P. S. WELLS,*† M. RIGHINI‡§ and G. LE GAL¶

*Thrombosis Program, Division of Hematology, Department of Medicine, University of Ottawa; †Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada; ‡Divisions of ‡Angiology and Hemostasis and §General Internal Medicine, Geneva University Hospital and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland; and ¶Department of Internal Medicine and Chest Diseases, EA3878, Brest University Hospital, Brest, France



Guías de predicción



- El desarrollo de guías de predicción para recurrencia de ETV es problemático, porque hay un limitado poder estadístico en los estudios prospectivos disponibles, por el riesgo individual de cada paciente, algo que no puede tenerse en cuenta en los meta-análisis.
- Sin embargo, es evidente que **el desarrollo de una guía de predicción podría ayudar a estratificar a los pacientes** con un primer episodio de ETV idiopática, de acuerdo con su riesgo de recurrencia, para poder identificar a pacientes en los que el riesgo de suspender la anticoagulación es mayor que el de mantenerla.

PREDICCION SCORE DASH



Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 10: 1019–1025

DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x

ORIGINAL ARTICLE

Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH)

A. TOSETTO, * A. IORIO, † M. MARCUCCI, ‡ T. BAGLIN, § M. CUSHMAN, ¶ S. EICHINGER, ** G. PALARETI, †† D. POLI, †† R. C. TAIT§§ and J. DOUKETIS¶¶

*Department of Hematology, S. Bortolo Hospital, Vicenza, Italy; †Departments of Clinical Epidemiology and Biostatistics and Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada; ‡Department of Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy; §Department of Hematology, Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK; ¶Department of Medicine, University of Vermont, Burlington, US; **Department of Medicine I, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ††Department of Angiology and Blood Coagulation, University Hospital S. Orsola-Malpighi, Bologna; ††Thrombosis Center, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Florence, Italy; §§Department of Haematology, Royal Infirmary, Glasgow, UK; and ¶¶Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Canada

PREDICCION SCORE DASH



Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

- ✓ Estudio realizado por A. Tosseto de Vicenza, Italia, y Universidad McMaster, Hamilton, Canadá
- ✓ 2554 con ETV, excluyen a 727 que tenían una ETV secundaria y a los que no se les realizó el D-dímero al final del tratamiento (9 pacientes)
- ✓ **Incluyen 1818 individuos, seguidos una media de 22.4 meses.**
- ✓ 45.5% tenían D-dímero positivo a los 30 días de suspender el tratamiento.
- ✓ 239 pacientes **recurrieron** durante el seguimiento.

Se analizaron las siguientes variables:

- Edad
- Sexo
- Índice de masa corporal
- Uso de hormonas en el momento de la ETV
- Trombofilia
- D-dímero elevado final del tratamiento
- Duración de la anticoagulación (media de 6,7m en los dos grupos)

PREDICCIÓN SCORE DASH



Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

-Se hizo un análisis multivariado de COX para determinar que variables se asociaban con más riesgo de recurrencia, una vez suspendido el tratamiento anticoagulante.

-Variables asociadas a mayor riesgo de recurrencia:

variable	puntuación
D-dímero elevado	2
Menor de 50 años	1
Varón	1
Tener una ETV asociada a tratamiento hormonal	-1

PREDICCION SCORE DASH



Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

DASH score	Recurrencia	Recurrencia anualizada	Recurrencia acumulada 1 año	Recurrencia acumulada 2 años	Recurrencia acumulada 5 años
-2	2.3%	1.8	2.4	5.2	5.2
-1	8.6%	1.0	1.9	1.9	5.7
0	13.7%	2.4	4.2	5.4	9.5
1	27.0%	3.9	5.1	8.7	15.9
2	25.0%	6.3	8.4	12.8	25.3
3	19.9%	10.8	14.6	20.5	40.9
4	3.5%	19.9	21.9	33.6	61.3

PREDICCION SCORE DASH

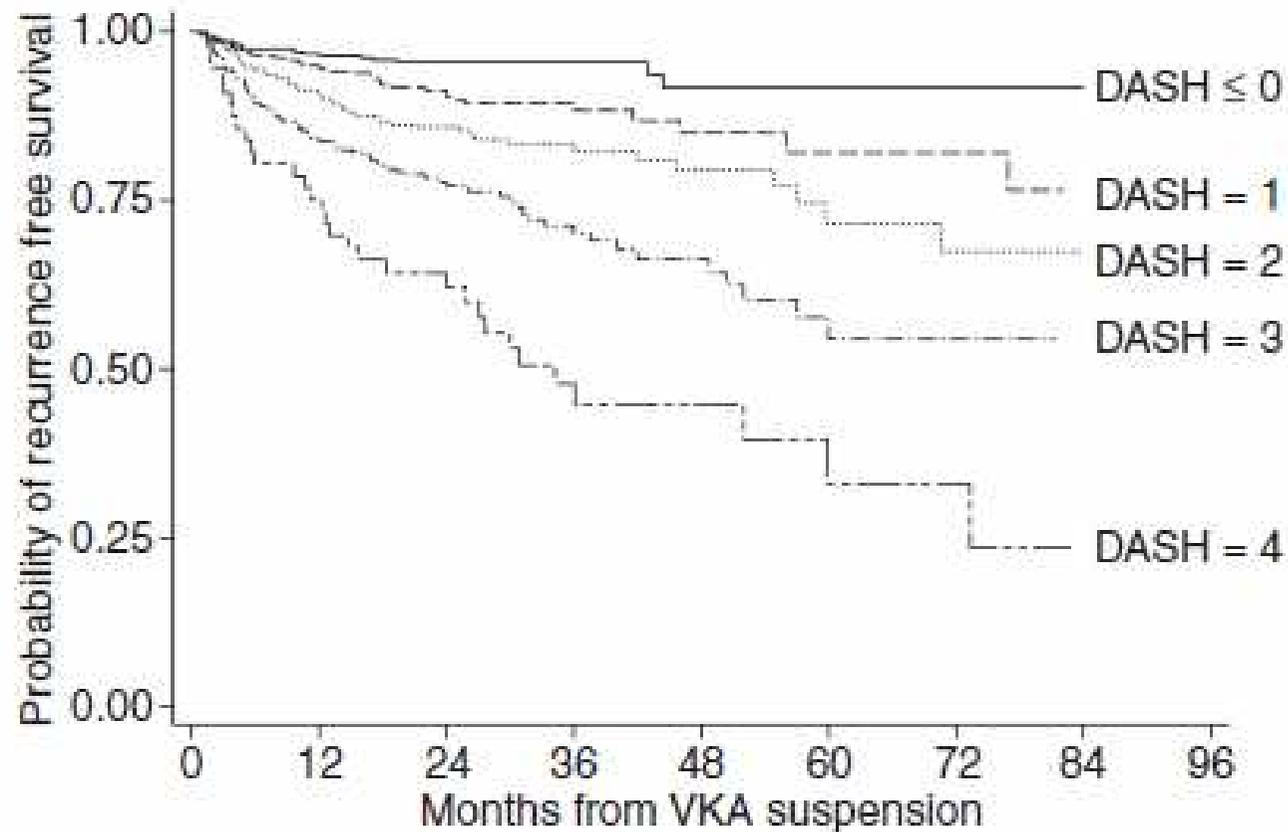


Fig. 2. Stratified Cox regression-derived cumulative rates of recurrence-free survival according to level of DASH score. Scores ≤ 0 were grouped together because of tight overlapping of these three scores.

PREDICCIÓN SCORE DASH

El score pretende identificar que pacientes tienen bajo riesgo de recurrencia y es conveniente mantenerles la anticoagulación, o que tienen bajo riesgo y podrían suspender la anticoagulación.

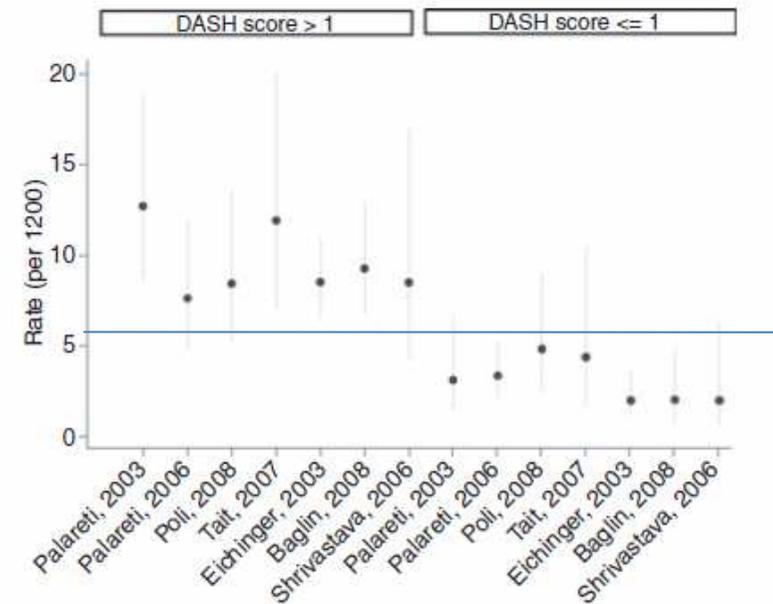


Fig. 3. Annual recurrence rates in patients having a DASH score ≤ 1 or > 1 , across all considered studies. Bars represent the 95% confidence interval. The horizontal line indicates the consensus acceptable annual VTE recurrence rate (5%).

PREDICCIÓN SCORE DASH



- ✓ El riesgo anual de sangrado en pacientes con anticoagulación a largo plazo es del 1-3% en general y 4-5% en los ancianos.
- ✓ **Un riesgo anual de recurrencia por debajo de 5% se considera aceptable según consenso de expertos.**
- ✓ **Se considera por tanto que un riesgo de recurrencia del 3% o menor justifica la suspensión de los anticoagulantes.**
- ✓ El score DASH de 1 o menos se asocia a una recurrencia del 3.1% por lo que estaría justificado **suspender** la anticoagulación después de 3-6 meses de tratamiento
- ✓ Un score DASH de 2 puntos o más indica que se debe **seguir** con anticoagulación, incluso si hay riesgo de sangrado.

Men and HERDOO₂



Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

CMAJ

RESEARCH

Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy

Marc A. Rodger MD MSc, Susan R. Kahn MD MSc, Philip S. Wells MD MSc, David A. Anderson MD, Isabelle Chagnon MD, Grégoire Le Gal MD PhD, Susan Solymoss MD, Mark Crowther MD, Arnaud Perrier MD, Richard White MD, Linda Vickars MD, Tim Ramsay PhD MSc, Marisol T. Betancourt MD MSc, Michael J. Kovacs MD

CMAJ 2008;179(5):417-26

Men and HERDOO₂

Estudio Reverse realizado en la universidad de Ottawa
Incluye 600 pacientes seguidos durante 18 meses
Analiza 69 predictores potenciales de recurrencia

MEN	HOMBRES
H	Hiperpigmentación de las extremidades inferiores
E	Edema
R	Rubefacción
D	D-Dímero >250µg/L
O	Obesidad (IMC>30 kg/m ²)
O	Older (edad >65 años)



Síndrome posttrombótico

Men and HERDOO₂

	MUJERES
H	Hiperpigmentación de las extremidades inferiores
E	Edema
R	Rubefacción
D	D-Dímero >250µg/L
O	Obesidad (IMC>30 kg/m ²)
O	Older (edad >65 años)

Mujeres sin factores de riesgo o con un factor: riesgo recurrencia 1.6%



Suspender anticoagulación

Men and HERDOO₂

MEN	HOMBRES
H	Hiperpigmentación de las extremidades inferiores
E	Edema
R	Rubefacción/eritema
D	D-Dímero >250µg/L
O	Obesidad (IMC>30 kg/m ²)
O	Older (edad >65 años)

Hombres y mujeres con dos o más factores de riesgo



Considerar la anticoagulación indefinida

Men and HERDOO₂



Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

Idealmente una regla de predicción debe ser validada en un grupo separado de pacientes antes de que se indique su uso

Esta guía se está testando en el estudio REVERSE II, si los resultados son consistentes tendremos una regla útil para ayudarnos a la toma de decisiones.



Viena Prediction Model



Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

Risk Assessment of Recurrence in Patients With Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism: The Vienna Prediction Model

Sabine Eichinger, Georg Heinze, Lisanne M. Jandeck and Paul A. Kyrle

Circulation. 2010;121:1630-1636; originally published online March 29, 2010;
doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2010 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

Viena Prediction Model



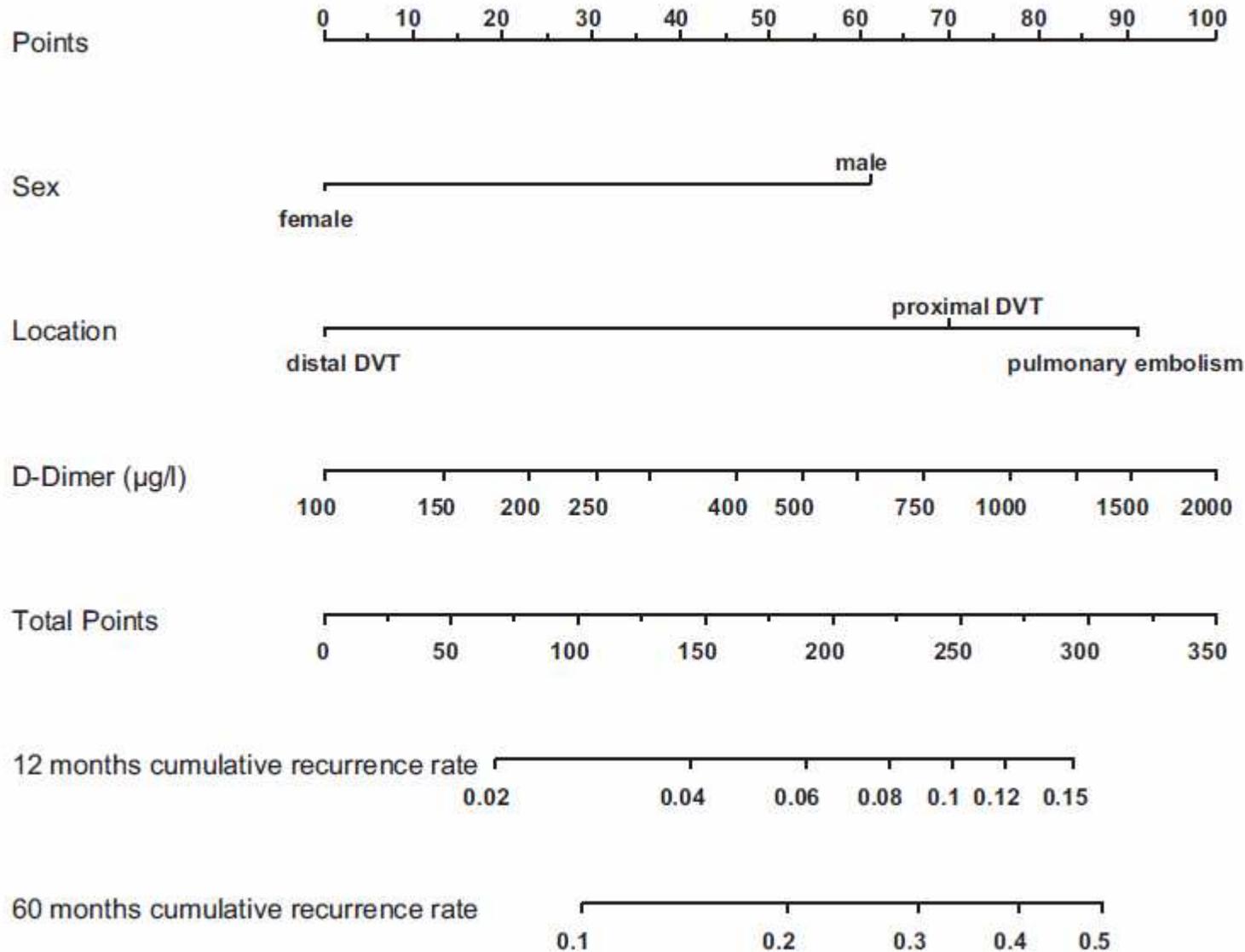
Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

- Estudio realizado a 929 pacientes con ETV idiopática seguidos 43 meses
- 176 (18.9%) recurrieron, 160 espontáneamente
- Probabilidad de recurrencia

Tiempo	Probabilidad recurrencia
2 años	13.8% (11.6-16.5%)
5 años	24.6% (21.6%-28.9%)
10 años	31.8% (27.6%-37.4%)

Viena Prediction Model



Viena Prediction Model



Hospital Universitario Rey Juan Carlos

Comunidad de Madrid

95% confidence intervals (CI) for cumulative recurrence rates

Time point	Recurrence Rate	95% CI
12 months	2%	1.1 - 3.7
	4%	2.6 - 6.2
	6%	4.0 - 9.0
	8%	5.7 - 11.0
	10%	7.3 - 14.0
	12%	8.4 - 17.0
	15%	9.7 - 23.0
60 months	10%	5.8 - 17
	20%	14 - 29
	30%	24 - 37
	40%	28 - 55
	50%	35 - 68

RIETE



- Pacientes seguidos más de 3 meses.
- Seleccionamos pacientes con trombosis idiopática (no cáncer, no antecedentes de inmovilización, cirugía o viaje)
- Analizamos: 2338 pacientes, 53% hombres, edad media 63 años.
- Seguimiento medio 575 días 19 meses.
- 512 tienen ecografía en el seguimiento.
- 10.9 % de los pacientes recurren.
 - 12,2% de los hombres y 8,2% de las mujeres ($P < 0.001$)
 - No hay diferencias en la edad, el peso o la creatinina de los pacientes que recidivan más.
 - los pacientes con IMC < 30 recidivan más (11.4% vs 8.2% $p = 0.04$)
 - no hay diferencias en los antecedentes de ICC, EPOC de los pacientes que recidivan.
 - no hay diferencias entre la ausencia o presencia de trombo a los 3 meses en los pacientes que recidivan

Survival Function at mean of covariates

